

TOM 71 №2 2025
2025 VOL. 71 ISS. 2

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

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

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

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

ИНДЕКСАЦИЯ:**РИНЦ**

(Российский индекс научного цитирования),

Web of Science (Russian Science Citation Index – RSCI, BIOSIS Previews),

SCOPUS,

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

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

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

Отпечатано в типографии:

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

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

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

Сдано в набор 26.03.2025 г.
Подписано в печать 30.04.2025 г.
Формат 60Х90/8
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, №2

Март-Апрель

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 – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

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

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

Problems of Endocrinology

Vol. 71 Issue 2

March-April

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)
UGRYMOV 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
В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина, М.С. Панкратова, И.С. Чугунов, Д.Н. Лаптев, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, А.А. Колодкина, Л.С. Созаева, Е.В. Титович, А.В. Болмасова, Т.Л. Кураева МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА В ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ: 35 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ	4	Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Pankratova M.S., Chugunov I.S., Laptev D.N., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Y., Kolodkina A.A., Sozaeva L.S., Titovich E.V., Bolmasova A.V., Kuraeva T.L. MOLECULAR GENETICS IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY: 35 YEARS OF RESEARCH
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Д.В. Фомина, С.А. Догадин, А.А. Савченко, И.И. Гвоздев УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В МОНОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ РАДИОНУКЛИДНОГО ЛЕЧЕНИЯ	14	Fomina D.V., Dogadin S.A., Savchenko A.A., Gvozdev I.I. LEVEL OF REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION IN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE AFTER RADIOIODINE THERAPY
А. Шевэ, Н.В. Тарбаева, Ю.Ю. Голубкина, М.М. Гаджимурадова, К.В. Иващенко, Д.О. Ладыгина, М.В. Воронцова, О.Б. Безлепкина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева СЛОЖНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКА ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ	22	Chevais A., Tarbaeva N.V., Golubkina Y.Y., Gadzhimuradova M.M., Ivashchenko K.V., Ladygina D.O., Vorontsova M.V., Bezlepkina O.B., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. DIFFICULTY WITH DIFFERENTIAL DIAGNOSIS ON ADRENAL LESIONS IN CONGENITAL ADRENAL CORTEX DYSFUNCTION: A SERIES OF CLINICAL CASES
Х.В. Багирова, О.Ю. Спасская, Е.И. Ким, А.А. Лавренюк, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОБРАЗОВАНИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ: ПРИОТКРЫВАЯ ЗАВЕСУ ТАЙНЫ	35	Bagirova H.V., Spasskaya O.Y., Kim E.I., Lavreniuk A.A., Eremkina A.K., Mokrysheva N.G. GENETIC PROFILING OF PARATHYROID TUMOURS: LIFTING THE VEIL OF MYSTERY
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES
Р.А. Карамуллина, С.М. Исмаилова, Е.Д. Пешева, И.В. Полубояринова, М.Г. Полуэктов, В.В. Фадеев МАРКЕРЫ АКТИВИЗАЦИИ СТРЕССОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА НА ФОНЕ ГИПОГЛИКЕМИИ	45	Karamullina R.A., Ismailova S.M., Pesheva E.D., Poluboyarinova I.V., Poluektov M.G., Fadeev V.V. ACTIVATION MARKERS OF THE STRESS SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES DURING HYPOGLYCEMIA
Р.Б. Султаналиева, Н.К. Абылова, Б.З. Жунусова РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА В ОЦЕНКЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В КЫРГЫЗСТАНЕ И Г. БИШКЕКЕ	55	Sultanaliyeva R.B., Abylova N.K., Zhunusova B.Z. ROLE OF THE STATE REGISTER OF DIABETES MELLITUS IN ASSESSING THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN KYRGYZSTAN AND BISHKEK
М.В. Амосова, И.В. Полубояринова, П.В. Сальникова, К.Ю. Жеребчикова, В.В. Фадеев ГЕПАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ	66	Amosova M.V., Poluboyarinova I.V., Salnikova P.V., Zherebchikova K.Y., Fadeev V.V. HEPATOGENIC DIABETES: THREE CASES REPORT AND LITERATURE REVIEW
Я.В. Дворянчиков, С.М. Деунежева, И.А. Яцков, В.А. Белоглазов ОБЗОР РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА	75	Dvoryanchikov Y.V., Deunezhewa S.M., Yatskov I.A., Beloglazov V.A. OVERVIEW OF THE PREVALENCE AND FEATURES OF ONCOLOGICAL DISEASES IN TYPE 2 DIABETES AND POSSIBLE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
М.А. Берковская, О.Ю. Гурова, Е.В. Суркова, В.В. Фадеев ИСТОРИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ	82	Berkovskaya M.A., Gurova O.Y., Surkova E.V., Fadeev V.V. THE HISTORY OF THE PHARMACOTHERAPY OF OBESITY
А.Р. Бенина, А.А. Колодкина, Н.Ю. Калинин, О.Б. Безлепкина КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ДЕТЕЙ	93	Benina A.R., Kolodkina A.A., Kalinchenko N.Y., Bezlepkina O.B. CLINICAL POLYMORPHISM OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHILDREN
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, А.Ф. Веснина, Ж.А. Ужегова ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВАГИНАЛЬНОГО ЭСТРИОЛА 0,5 МГ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ	102	Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Vesnina A.F., Uzhegova Z.A. PATHOGENETICALLY JUSTIFIED USE IN REAL CLINICAL PRACTICE OF VAGINAL ESTRIOL 0.5 MG IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА В ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ: 35 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ



© В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина*, М.С. Панкратова, И.С. Чугунов, Д.Н. Лаптев, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, А.А. Колодкина, Л.С. Созаева, Е.В. Титович, А.В. Болмасова, Т.Л. Кураева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Значение молекулярно-генетических методов обследования в детской эндокринологии крайне важно. Врожденные заболевания эндокринной системы у детей зачастую обусловлены генетическими причинами, их диагностика и выбор метода лечения требует проведения молекулярно-генетических исследований. Методы молекулярно-генетической диагностики в ЭНЦе непрерывно совершенствуются: от секвенирования отдельных генов до секвенирования клинического экзоста и генома. С появлением в 2014 году национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» эти методы стали доступны в Российской Федерации для любого ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: детская эндокринология; генетика; Институт детской эндокринологии.

MOLECULAR GENETICS IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY: 35 YEARS OF RESEARCH

© Valentina A. Peterkova, Olga B. Bezlepkina*, Maria S. Pankratova, Igor S. Chugunov, Dmitry N. Laptev, Elena V. Nagaeva, Tatiana U. Shiryayeva, Anna A. Kolodkina, Leila S. Sozaeva, Elena V. Titovich, Anna V. Bolmasova, Tamara L. Kuraeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Modern pediatric endocrinology represents the dawn of a new era in diagnosis and treatment, based on scientific research in molecular genetics and the development of advanced diagnostic and therapeutic tools. At the Pediatric Clinic of the Endocrinology Research Centre (ERC), later the Institute of Pediatric Endocrinology, molecular genetic research began in 1990 in collaboration with the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics and the Institute of Immunology. The ERC's Laboratory of Molecular Genetics has been operational since 2001, conducting research in partnership with foreign clinics and institutions.

KEYWORDS: pediatric endocrinology; genetics; Institute of pediatric endocrinology.

Современная детская эндокринология — это расцвет диагностики и лечения на основе научных изысканий в области молекулярной генетики и разработки технических средств диагностики и лечения. В детской клинике Эндокринологического научного центра РАМН (далее ЭНЦ), позднее — Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России молекулярно-генетические исследования, начатые в 1990 г., проводились совместно с Медико-генетическим научным центром им. Н.П. Бочкова, Институтом иммунологии, а также в кооперации с зарубежными клиниками. С 2001 г. в ЭНЦе функционирует лаборатория молекулярной генетики. Эволюция развития молекулярной диагностики в ЭНЦе представлена на рисунке 1.

С началом в 2014 г. благотворительной программы «Альфа-Эндо» появилась возможность проводить молекулярно-генетические исследования методом массового параллельного секвенирования нового поколения. Значительная доля врожденных заболеваний эндокринной системы у детей имеет общие клинические черты, что требует одновременного исследования большого количества генов. В рамках программы были созданы панели, включающие гены, патология которых приводит к разви-

тию определенной группы заболеваний (надпочечниковая недостаточность, гипогонадотропный гипогонадизм и другие). Параллельно продолжилась работа по исследованию генов методом секвенирования по Сэнгеру, исследование частых мутаций.

С 2018 г. в рамках программы «Альфа-Эндо» стало доступно полноэкзомное секвенирование, которое позволило исследовать самые редкие причины эндокринопатий. С целью ускорения получения результатов и удешевления секвенирования была разработана генетическая панель «Эндо», содержащая 377 генов, ответственных за развитие большинства врожденных заболеваний эндокринной системы.

С первых дней существования программы «Альфа-эндо» перед нами стояли две основные задачи: первая — обучение детских эндокринологов применению методов молекулярно-генетической диагностики в ежедневной клинической практике и вторая — доступность этих методов в России для всех детей независимо от места проживания. Эти две задачи успешно осуществлены. В настоящее время образцы крови для исследования доставляются в ЭНЦ курьерской службой после предварительной консультации медицинских заключений специалистами Института детской эндокринологии.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Рисунок 1. Эволюция развития молекулярной диагностики в ЭНЦ.

Всего за прошедшие 10 лет в рамках программы «Альфа-Эндо» было проведено исследование свыше 17,5 тысячи образцов биоматериала, количество исследований в разные годы приведено на рисунке 2, а в таблице 1 представлена информация о количестве образцов и использованных методах диагностики.

В настоящее время используются уникальные панели известных генов, нарушения в которых вызывают определенные группы эндокринных заболеваний:

Сахарный диабет — гиперинсулинизм: *ABCC8, AKT2, ALMS1, ARMC5, CACNA1D, DIS3L2, EIF2AK3, FOXA2, GATA6, GCG, GCGR, GCK, GLIS3, GLUD1, GPC3, HADH, HNF1A, HNF1B, HNF4A, IGF1, IGF1R, INS, INSR, KCNJ11, KDM6A, LIPE, MC3R, MC4R, NEUROD1, NSD1, PAX4, PDX1, PGM1, PIK3CA, PPARG, PTF1A, RFX6, SH2B1, SIM1, SLC16A1, TUB, UCP2, WFS1, ZFP57*

Рахитоподобные заболевания: *ADAMTSL2, ALPL, ATP6V0A4, ATP6V1B1, CASR, CLCN5, CLCNKB, CYP24A1, CYP27B1, CYP2R1, DMP1, ENPP1, FAN, FGF23, GALNT3, KL, LRP5, PHEX, PTH1R, SLC2A2, SLC34A1, SLC34A3, SLC9A3R1, VDR*

Гипогонадотропный гипогонадизм: *ANOS1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS7, BBS9, CHD7, DNMT3L, DUSP6, FEZF1, FGF17, FGF8, FGFR1, FLRT3, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, IL17RD, INSL3, KISS1, KISS1R, LEP, LEPR, LHB, MC4R, MKKS, MKRN3, MKS1, MTPP, NROB1, NSMF, NTRK2, PCSK1, PNPLA6, POLR3A, POLR3B, PROK2, PROKR2, PROP1, RBM28, RNF216,*

RXFP2, SEMA3A, SH2B1, SIM1, SOX10, SPRY4, TAC3, TACR3, TTC8, WDR11

Аденомы гипофиза: *AIP, APC, BRCA1, BRCA2, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2C, CHEK2, DICER1, GNAS, MEN1, NF1, POU1F1, PRKAR1A, PRKCA, PTEN, PTTG2, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TP53*

Врожденный гипотиреоз: *CACNA1C, DUOX1, DUOX2, DUOX2, FOXE1, GLIS3, GNAS, IGSF1, IYD, KMT2D, NKX2-1, NKX2-5, PAX8, SECISBP2, SLC16A2, SLC26A4, SLC5A5, TBX1, TG, THRA, THRB, TPO, TRH, TRHR, TSHB, TSHR, TTR, UBR1*

Гиперпаратиреоз: *AIP, AP2S1, CASR, CDC73, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2C, CDKN2D, DICER1, FAM111A, GATA3, GCM2, GNA11, GNAS, MEN1, POU1F1, PRKAR1A, PRKCA, PTEN, PTTG2, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TBCE*

Несовершенный остеогенез: *BMP1, COL1A1, COL1A2, CRTAP, FKBP10, IFITM5, NFIX, P3H1, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7, TMEM38B, WNT1*

Примордиальный нанизм: *ATR, CCDC8, CDC6, CDT1, CENPJ, CEP152, CEP63, CUL7, DNA2, FBN1, GMNN, NIN, OBSL1, ORC1, ORC4, ORC6, PCNT, PNPLA6, RBBP8, RNU4ATAC, STAT5B, TRAIP*

Наследственные липодистрофии: *AGPAT2, AKT2, ALB, BSCL2, CAV1, CIDEC, LIPE, LMNA, LMNB2, PIK3CA, PLIN1, POLD1, PPARG, PPP1R3A, PSMB8, TBC1D4, WRN, ZMPSTE24*

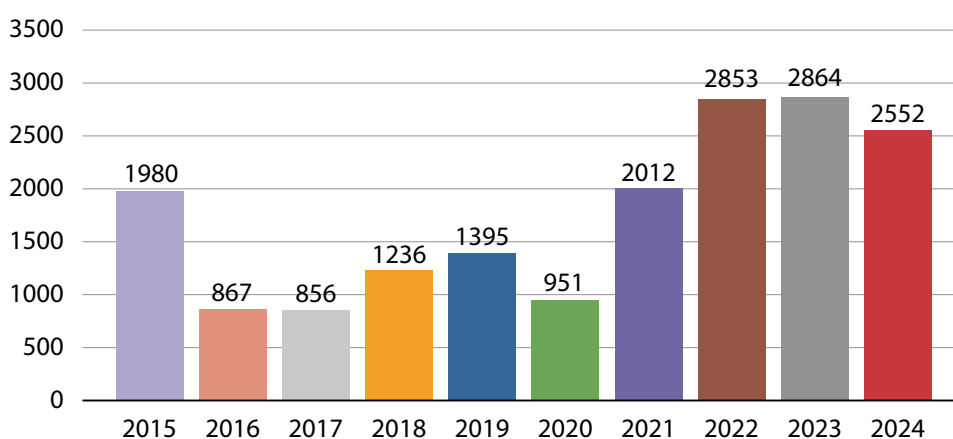


Рисунок 2. Количество молекулярно-генетических исследований в 2015–2024 годы.

Таблица 1. Количество исследованных образцов крови по программе «Альфа-Эндо»

Название исследования	Количество образцов
Секвенирование клинического экзозема	1515
Секвенирование панели «ЭндоМ»	228
Секвенирование отдельных генов, детекция известных мутаций	3886
Исследование гена CYP21A2 (детекция частых мутаций, полное секвенирование гена)	2470
Другие исследования	2167
Секвенирование панелей генов	
Гипопитуитаризм	744
Сахарный диабет — гиперинсулинизм	3179
Примордиальный нанизм	75
Аденомы гипофиза	661
Врожденный гипотиреоз	468
Гиперпаратиреоз	234
Гипогонадотропный гипогонадизм	457
Надпочечниковая недостаточность	291
Нарушения формирования пола	749
Рахитоподобные заболевания	363
Несовершенный остеогенез	54
Наследственные липодистрофии	25

Нарушения формирования пола: AMH, AMHR2, AR, BMP15, CBX2, CILK1, CYB5A, CYP11A1, CYP17A1, DHCR7, DHH, DMRT1, EMX2, ESR1, ESR2, FEZF1, FGD1, FGF9, FGFR2, FKBP4, FOXF2, FOXL2, FSHR, HOXA13, HSD17B3, HSD3B2, LEP, LEPR, LHCGR, LHX1, LHX9, MAMLD1, MAP3K1, MC4R, MCM9, MID1, MKKS, MKS1, MRPS22, MTOR, MTPP, NR0B1, NR5A1, NTRK2, NUP107, PCSK1, PNPLA6, POR, PROK2, PROKR2, PSMC3IP, PTEN, PTGDS, RSPO1, SH2B1, SOHLH1, SOX9, SRD5A2, SRY, STAR, SUTP3H, TBCE, TSPYL1, WNT4, WT1, ZFPM2

Надпочечниковая недостаточность: AAAS, ABCD1, AIRE, BSND, CACNA1H, CDKN1C, CLCNKA, CLCNKB, CUL3, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, DHCR7, H6PD, HSD11B1, HSD11B2, HSD3B2, KCNJ1, LIPA, MC1R, MC2R, MCM4, MRAP, MTPP, NFKB2, NNT, NR0B1, NR3C1, NR3C2, NR5A1, NTRK2, PAPSS2, POMC, POR, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SH2B1, SLC26A3, STAR, TBX19, WNK4

Гипогликемия: ACADM, AGL, ALDOB, ALG3, CACNA1C, CACNA1D, CPT1A, CPT2, ETFA, ETFB, ETFDH, FBP1, GHR, HMGCL, KDM6A, MPI, MTOR, PGM1, PMM2, SLC25A32, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, TBX19

Гипопитуитаризм: ACAN, ARNT2, DLK1, DRD2, FOXA2, GH1, GHRH, GHRHR, GHSR, GLI2, HESX1, IGSF1, LHX3, LHX4, OTX2, PAX6, POU1F1, PROP1, RNP3C, SHH, SOX2, SOX3, TBX19

Феохромоцитома: APC, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EGLN1, EGLN2, EPAS1, FH, H3-3A, HRAS, KIF1B, MAX, MDH2, MERTK, MET, NF1, PTEN, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, TP53, VHL

Исследование предрасположенности к развитию сахарного диабета 1 типа на основании гаплотипов, а позднее генотипов HLA-системы

В совместных исследованиях, выполненных коллективами сотрудников ЭНЦ, Научно-исследовательского

института «Генетика» и Института иммунологии ФМБА России, были получены предварительные данные об этнических различиях ассоциации полиморфных аллелей HLA генов у разных народов России: русских, удмуртов, татар, мари, тувинцев, калмыков, бурятов, якутов. Они выражаются как в специфичности отдельных предрасполагающих и протекторных гаплотипов, так и в их характеристике по показателю относительного риска.

При проведении HLA-типирования в двух русских популяциях (московской и вологодской) в последней было обнаружено повышение частоты встречаемости основного предрасполагающего гаплотипа DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (11,6% против 8,3%) и достоверное снижение частоты встречаемости протекторного гаплотипа DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301 (9,1% против 14,3%). Таким образом, вологодскую популяцию характеризует большая степень генетической предрасположенности и меньший уровень защиты по сравнению с московской популяцией. Эти данные совпадают с результатами популяционных исследований, в которых на основании изучения распределения гаплотипов HLA Архангельская и Вологодская области были объединены в единый кластер с Финляндией, а русские из центральных регионов России — с популяциями из центральной части Европы (при схожем уровне заболеваемости сахарным диабетом 1 типа (СД1) в центральной России и центральной Европе). Как правило, в большинстве этнических групп заболеваемость СД1 значимо ниже, чем среди русского населения, в том числе ниже, чем у русских, проживающих на той же территории. Частота протекторных гаплотипов в финской популяции составляет 1,4–4,1%, у русских из европейской части России — 7,4–14%. Полученные данные демонстрируют

Таблица 2. Индивидуальный риск развития СД1

Группы	Риск развития СД1
Популяционный риск	0,2%
Братья, сестры больных СД1	6,5%
HLA- идентичные сибсы больных СД1	16–18%
Лица, имеющие predisposing HLA- гаплотипы	18–25%
Лица, имеющие 2 и более антитела (ICA, GADA, IAA, IA2 ZnT8) и predisposing HLA -гаплотипы	90%

большую роль генетических факторов в формировании относительно невысокого уровня заболеваемости СД1 в данной этнической группе. Заметим, что удмурты, по результатам изучения распределения HLA-гаплотипов, были отнесены в кластер Центральной Европы с большой южно-европеоидной примесью [1].

С 70-х гг. XX века стало известно, что СД1 — это аутоиммунное заболевание, возникающее вследствие выработки антител (ICA, IAA, GAD, IA-2, ZnT8) к продуктам жизнедеятельности β -клеток. На основании проведенных исследований HLA и антител была разработана схема индивидуального риска развития СД1, результаты представлены в таблице 2 [2].

Результаты длительного проспективного наблюдения 206 семей, имеющих ребенка с СД1, проведенного Е.В. Титович [3], доказали, что доля сибсов с генотипами высокого риска (DR3/4-DQ2/DQ8) составила 12%, среднего риска (DR/4-DQ8/X или DR3-DQ2/X) — 53%, низкого риска (неDR/4-DQ8/X или неDR3-DQ2/X — 28%), защитными (X/X) — 7% (рис. 3). При этом в популяции генотипы высокого риска встречаются у 1,4% людей, низкого риска — у 43%. В результате наблюдения сибсов манифестация заболевания произошла среди детей с генотипами высокого риска в 30% случаев, среднего риска — в 10%, низкого риска — в 3% случаев. Таким образом, из группы высокого риска заболел каждый 3-й, группы среднего риска — каждый 10-й, группы низкого риска —

каждый 30-й сибс. В группе сибсов с защитными генотипами в течение всего 16-летнего периода наблюдения СД1 не развился ни у кого.

Постулатом XX века был тезис, что сахарный диабет у детей — всегда аутоиммунный, всегда инсулинозависимый и продолжается всю жизнь. Так оно и есть в 90% случаев. Однако в 10% имеет место не аутоиммунное поражение, без инсулинозависимости.

В настоящее время известно более 40 генов, мутации в которых являются причиной неиммунного СД. Наиболее распространенной формой является MODY. Первый отечественный обзор, где содержится упоминание о MODY диабете был сделан О.В. Ремизовым [4], в настоящее время известно уже 14 типов MODY диабета, большинство из которых диагностированы в нашей клинике [5, 6, 7]. Помимо этого, среди неиммунных форм диабета встречаются более редкие формы: неонатальный сахарный диабет, первое описание в нашей стране принадлежит О.В. Ремизову и соавт. [8], DIDMOAD-синдром и другие. Неонатальный диабет может не требовать инсулинотерапии и быть компенсирован таблетированными препаратами сульфонилмочевины [9]. На рисунке 4 представлена структура моногенных форм СД у детей (n=906), обследованных в Институте детской эндокринологии; среди всех моногенных форм преобладают различные варианты MODY диабета (88%), неонатальный сахарный диабет диагностирован в 6% случаев.

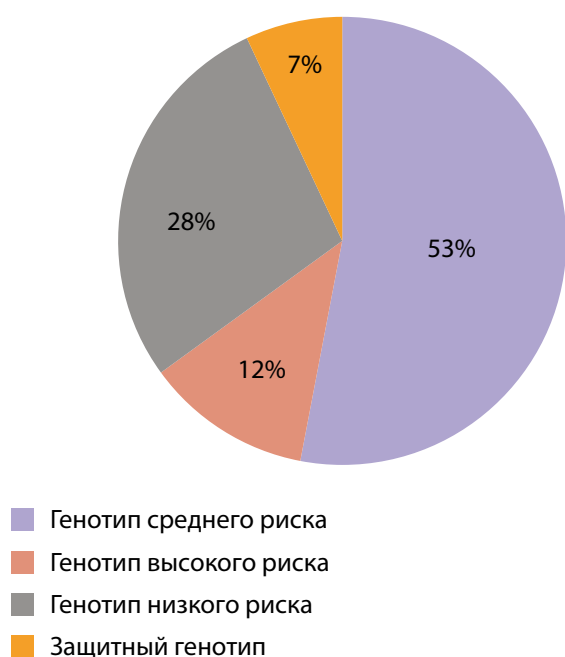


Рисунок 3. Распределение сибсов в семьях с детьми с СД1 по группам генетического риска.

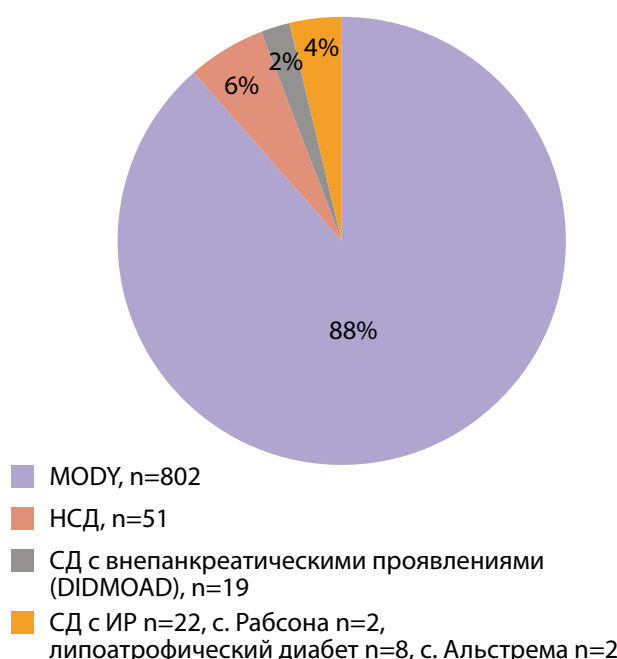


Рисунок 4. Структура моногенных форм СД у детей.

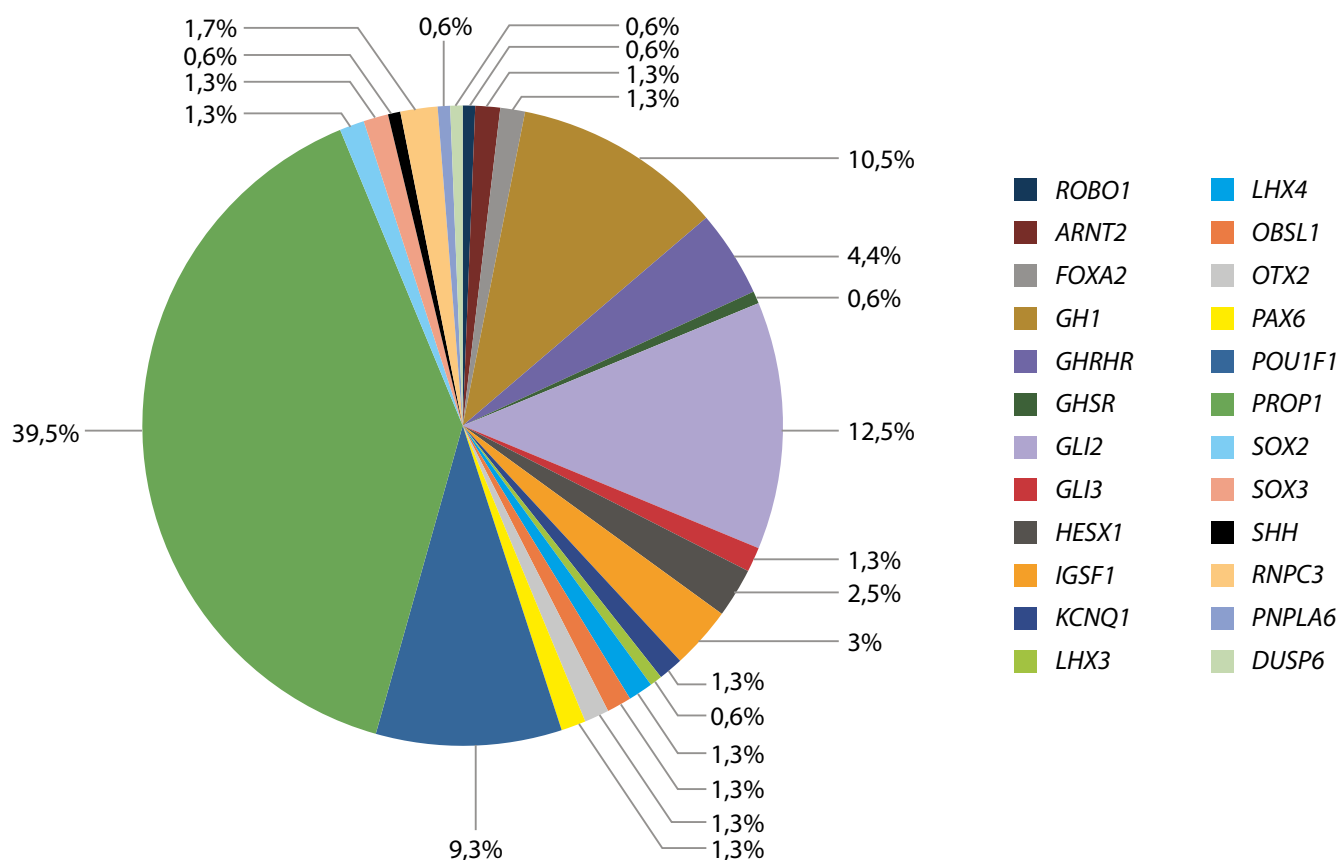


Рисунок 5. Частота различных форм моногенного гипопитуитаризма.

Второе из трех направлений наших генетических исследований — это молекулярная основа гипопитуитаризма

Эти исследования начаты О.Ф. Фофановой, А.Н. Тюльпаковым, О.Б. Безлепкиной, Е.В. Нагаевой, О.А. Чиклаевой и продолжены М.С. Панкратовой и другими. Публикации О.В. Фофановой о генах *PROP* и *Pit-1* как причине СТГ-дефицита были первыми в мире [10]. В настоящее время благодаря внедрению в клиническую практику панельного, экзомного и геномного секвенирования значительно расширились наши знания в этой области. На рисунке 5 представлены частота генетической основы СТГ-дефицита у детей, проанализированных М.С. Панкратовой и соавт. [11].

Результаты молекулярно-генетического исследования 657 детей выявили генетическую причину гипопитуитаризма у 24,3% (n=160 детей). Чаще всего встречались варианты в гене *PROP1* (n=63, из них 16 сибсов), *GH1* (n=17), *POU1F1* (n=15), *GLI2* (n=20), *GHRHR* (n=7). Благодаря проведению полноэкзомного секвенирования, только за последние 5 лет были выявлены 52 пациента с редкими синдромальными формами низкорослости (синдромы Саньяд-Сакати, Рубинштейна-Тейби, Робинова, Ройфмана, Аарского-Скотта, Плавающей гавани, Секеля и другие).

Третье направление молекулярно-генетических исследований — диагностика ВДКН

Исследование гена *CYP21A2* было начато в 1995 г. С.А. Прокофьевым, Т.В. Семичевой и продолжено М.А. Каревой, А.Н. Тюльпаковым, Н.Ю. Калининко, И.С. Чугуновым и другими. За последние 10 лет в Ин-

ституте детской эндокринологии находились под наблюдением более 800 детей с данной патологией из 83 регионов Российской Федерации. Выявлена высокая корреляционная зависимость между генотипом и клиническими проявлениями заболевания, наблюдающаяся у 90% пациентов. Повреждение структуры белка (фермента 21-гидроксилазы) определяет степень его ферментативной активности. Молекулярно-генетическое исследование позволяет не только подтвердить или опровергнуть диагноз, но и дифференцировать форму и с высокой вероятностью (90–95%) предсказать тяжелую сольтеряющую форму заболевания и выбрать схему заместительной терапии. В 2019 г. нами был разработан алгоритм диагностики ВДКН в неонатальном периоде с применением молекулярно-генетического анализа как второго этапа неонатального скрининга, на основании которого, в зависимости от генотипа, выбрана тактика ведения детей с данным заболеванием в неонатальном периоде [12].

ОРФАННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Особое место в развитии молекулярной диагностики занимает аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа (АПС1). До начала наших исследований в отечественной литературе было только одно описание этого заболевания [13]. Начиная с 2002 г. Е.М. Орлова и ее ученица Л.С. Созаева диагностировали и наблюдают 205 детей и подростков с АПС1. Это самая большая в мире когорта детей с этим заболеванием, наблюдаемая в одном центре. Ими показано, что самая частая мутация в гене *AIRE* в Российской Федерации — это p.R257X, при этом

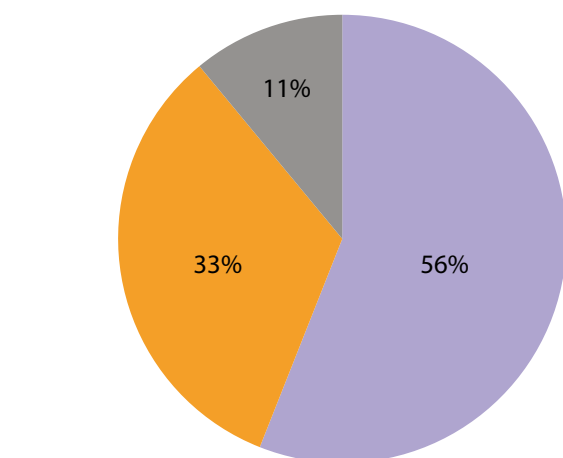
выявлены еще более 20 других мутаций, 10 из которых были описаны впервые в мире, генно-фенотипических корреляций выявлено не было. Л.С. Созаева внедрила в диагностику определение нейтрализующих антител к интерферону-омега, которые показали высокую специфичность (99%) и чувствительность (100%) и антитела к интерферону альфа-2 (специфичность 93,4%, чувствительность 100%). Эти исследования значительно облегчили диагностику этого редкого заболевания и применение современного лечения при нем значительно снизило смертность в детском возрасте [14, 15].

Первичная надпочечниковая недостаточность — редкое заболевание, которое у взрослых чаще всего имеет аутоиммунную природу, а в детском возрасте — наследственные причины. Учитывая распространенность наследственных форм у детей, всем детям с установленной первичной надпочечниковой недостаточностью показано проведение генетических тестов. Нами проанализированы данные 88 пациентов с установленной надпочечниковой недостаточностью — 22 девочек и 66 мальчиков. Генетические варианты, объясняющие причину заболевания, установлены у 49 из 88 детей (9 девочек и 40 мальчиков). Самым частым заболеванием, ассоциированным с первичной надпочечниковой недостаточностью, является АПС1 (15 из 49 пациентов, мутации в гене *AIRE*), вторым по частоте является врожденная гипоплазия надпочечников (14 пациентов, мутации в гене *NROB1*), третьим — Х-сцепленная адренолейкодистрофия (11 пациентов, мутации в гене *ABCD1*). Изолированный дефицит глюкокортикоидных гормонов занимает четвертую позицию по частоте и составляет 14,3% (7 пациентов, генетические варианты гена *MC2R* выявлены у 6 человек, гена *MRAP* у 1 человека). Редкими находками был 1 пациент с синдромом Олггроува (ген *AAAS*) и 1 пациент с мута-

цией в гене *WT1* с надпочечниковой недостаточностью и гипоспадией (ген *WT1*) (рис. 6 и 7).

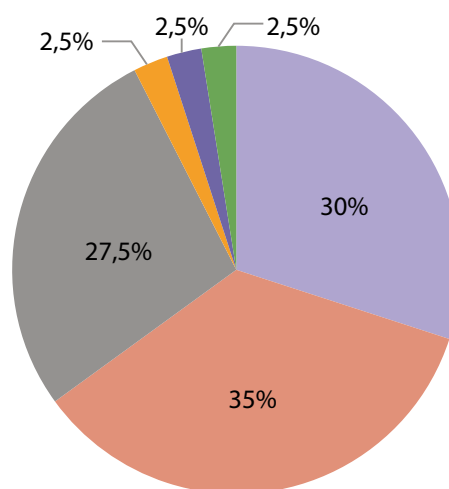
Многoletние исследования позволили предложить в клиническую практику алгоритм генетического тестирования при надпочечниковой недостаточности у детей. Мальчикам в первую очередь исключается Х-сцепленная адренолейкодистрофия путем определения уровня очень длинноцепочечных жирных кислот (МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова) или проведения секвенирования гена *ABCD1* методом Сэнгера в нашем центре. Если у пациента имеют место типичные для определенного наследственного заболевания компоненты, то проводится прицельное исследование предполагаемого гена методом Сэнгера [16, 17]. Например, если имеется сочетание первичной надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза, то методом выбора будет секвенирование гена *AIRE*. В большинстве случаев образцы крови пациентов направляются на исследование с применением панели «Надпочечниковая недостаточность».

Гипогонадотропный гипогонадизм — это группа заболеваний, обусловленных нарушением продукции, дискретной секреции или действия гонадотропин-рилизинг-гормона. Большинство случаев гипогонадотропного гипогонадизма встречается у пациентов мужского пола. Клинически гипогонадотропный гипогонадизм проявляется задержкой пубертата и снижением фертильности. Выделяют врожденную и приобретенную форму гипогонадотропного гипогонадизма. В настоящее время известно более 60 генов, вариантные замены в которых приводят к развитию врожденного гипогонадотропного гипогонадизма [18]. Данную группу заболеваний характеризует высокая вариабельность фенотипа, которая может проявляться в рамках одной семьи, что делает трудным прогнозирование течения гипогонадизма в подростковом и взрослом возрасте.



- MC2R, n=5
- AIRE, n=3
- MRAP, n=1

Рисунок 6. Генетическая структура первичной надпочечниковой недостаточности у девочек.



- AIRE, n=12
- NROB1, n=14
- ABCD1, n=11
- AAAS, n=1
- WT1, n=1
- MC2R, n=1

Рисунок 7. Генетическая структура первичной надпочечниковой недостаточности у мальчиков.

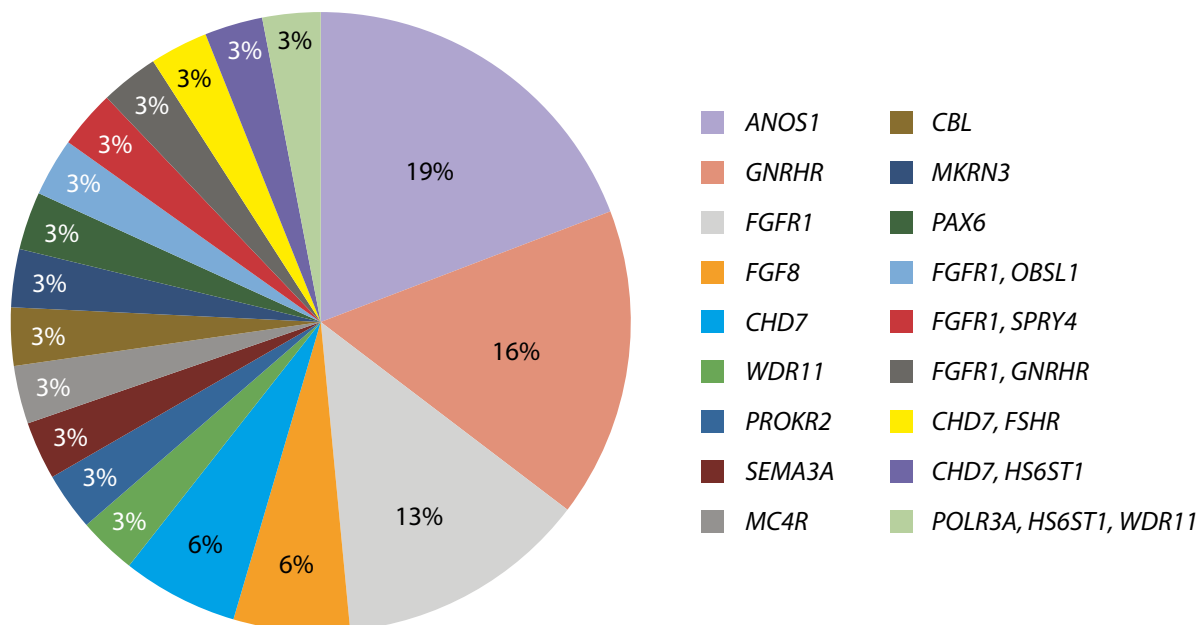


Рисунок 8. Молекулярно-генетические причины гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков.

В настоящее время проводится изучение этиологии гипогонадизма с применением панели «Гипогонадотропный гипогонадизм», содержащей 53 гена. На рисунке 8 представлены результаты процентного соотношения выявленных генов, обследованных по данной панели. Использование панели в 58% случаев позволило выявить генетическую природу заболевания. Наиболее часто встречались патогенные и вероятно патогенные варианты в генах *ANOS1* (19%), *GNRHR* (16%) и *FGFR1* (13%).

Врожденный гиперинсулинизм — редкое, сложное этиологически и генетически гетерогенное заболевание. К сожалению, поздняя диагностика и неадекватная терапия приводят к инвалидизации пациентов. Частота заболеваний в Российской Федерации в настоящее время, благодаря работам нашего института, начатым М.А. Меликян, составляет 1:50 000, что совпадает с данными исследований в странах Европы и США. Молекулярно-генетические исследования были проведены у 214 пациентов, при этом молекулярно-генетическую причину заболевания удалось установить у 146 пациентов (68,2%), результаты представлены на рисунке 9.

Всего в генах калиевых каналов выявлено 93 патогенных варианта, 33 из которых ранее в мировой литературе не описаны. Выявлена выраженная гетерогенность механизмов наследования мутаций, определяющих морфологический вариант и тактику ведения [19].

В результате многолетних исследований был разработан алгоритм диагностики и персонализированного лечения врожденного гиперинсулинизма, в котором ведущее место отводится молекулярно-генетическому исследованию, пробному лечению диазоксидом. Определены показания к проведению ПЭТ/КТ с 18FДОФА, что позволяет выявить диффузные или фокальные формы и определить тактику хирургического лечения: при фокальной форме — частичная резекция, что приводит к полному выздоровлению, или субтотальная резекция с развитием сахарного диабета.

Эндокринные новообразования в детском и подростковом возрасте образуют гетерогенную группу орфанных заболеваний. При обнаружении определенных видов опухолей у детей, таких как опухоли надпочечников, гормон-секретирующие аденомы гипофиза, медуллярный рак щитовидной железы и другие,

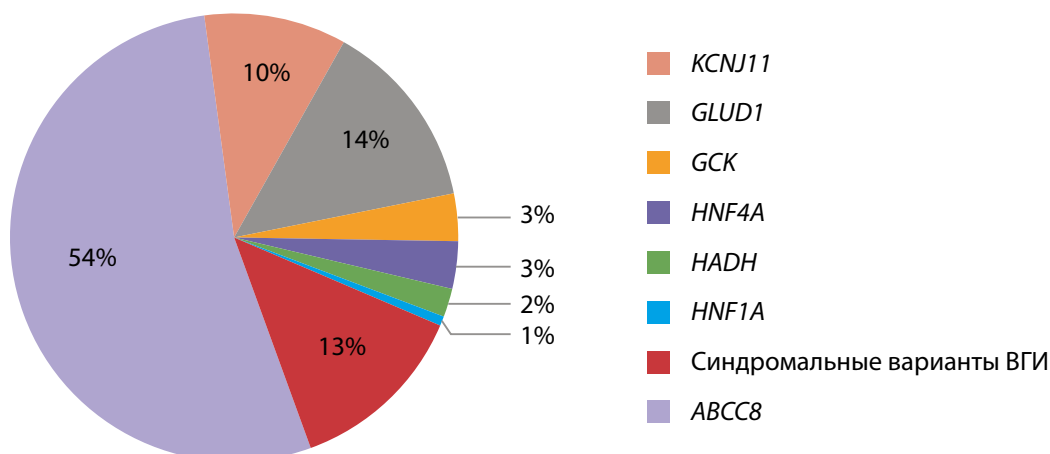


Рисунок 9. Данные молекулярно-генетического исследования пациентов с ВГИ.

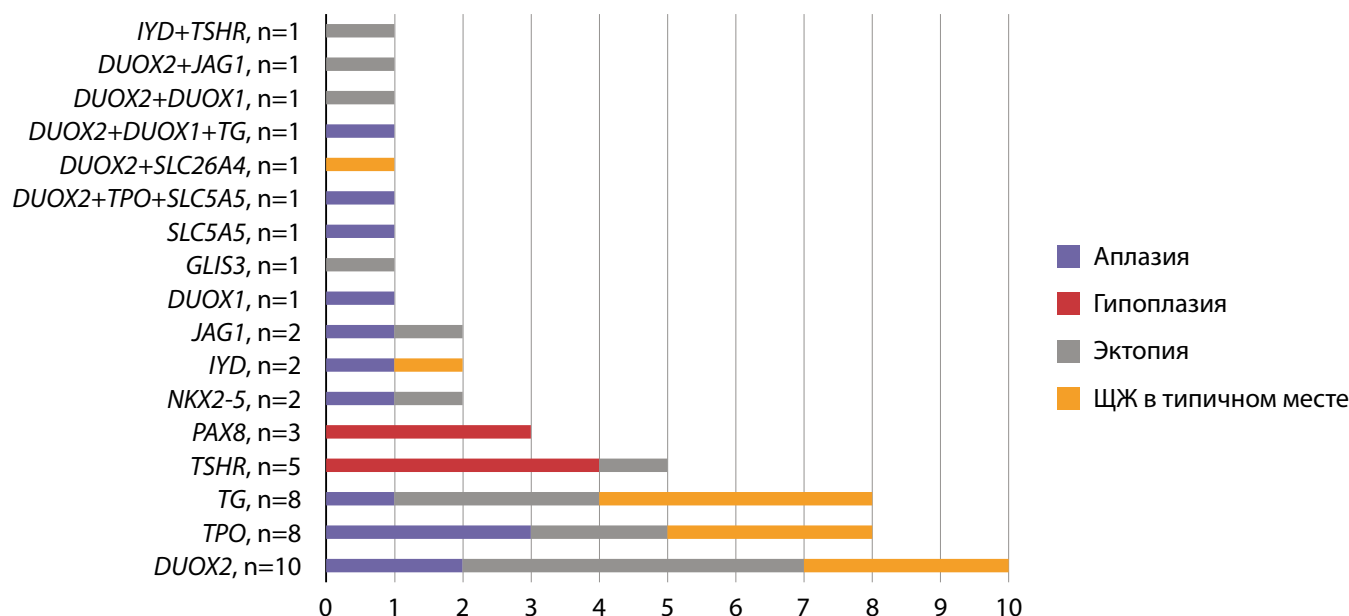


Рисунок 10. Изменения в генах, связанные с врожденным гипотиреозом в зависимости от топографии ЩЖ.

требуется проведение молекулярно-генетических исследований для исключения моногенных, семейных вариантов опухолевых синдромов. В рамках программы «Альфа-Эндо» проводится диагностика большинства наследственных синдромов, для которых характерно наличие опухолей эндокринных желез. При ряде заболеваний, например, при синдроме множественных эндокринных неоплазий 2 типа, выявление патогенных вариантных замен может определять не только протокол динамического наблюдения, но и выбор активной хирургической тактики. Так, в 2001 г. В.Г. Поляковым проведена первая в России превентивная тиреоидэктомия у двух здоровых детей из нашей клиники при доказанной мутации в гене *RET* — протоонкогена. В настоящее время превентивная тиреоидэктомия в этих случаях — золотой стандарт [20].

С 2014 г. в Институте детской эндокринологии проводится изучение молекулярно-генетической этиологии врожденного гипотиреоза с использованием панели генов «Врожденный гипотиреоз», включающей 28 генов. С целью углубленного изучения молекулярно-генетических нарушений при врожденном гипотиреозе было проведено полноэкзомное секвенирование образцов цельной крови пациентов (116 детей с дисгенезией щитовидной железы и 12 с дисгормогенезом). На рисунке 10 представлены полученные данные в зависимости от топографии ЩЖ, определенной по результатам скintiграфии.

Патогенные и вероятно патогенные варианты были выявлены у 38,3% детей, в 61,2% случаях в генах, ассоциированных с биосинтезом тиреоидных гормонов (*DUOX2*, *TPO*, *TG*), в 26,6% — в генах, участвующих в закладке и миграции ЩЖ (*TSHR*, *PAX8*, *JAG1*, *NKX2-5*, *GLIS3*), в 12,2% — различные дигенные и олигогенные варианты. Интересно, что гены «дисгормогенеза» были найдены и при различных вариантах дисгенезии ЩЖ, что может свидетельствовать об их участии в закладке и миграции тиреоидной ткани, помимо экспрессии соответствующих ферментов гормонотенеза [21, 22, 23]. Полное соответ-

ствие «генотип-тиреоидный фенотип» было выявлено только у пациентов с гипоплазией ЩЖ.

Актуальной проблемой является преимплантационная генетическая диагностика, цель которой — в семье, имеющей доказанную генетическую мутацию при определенном заболевании, отобрать эмбрион без генетических нарушений. Этот метод в будущем позволит значительно снизить частоту рождения детей с тяжелыми генетическими заболеваниями. Экономическая выгода этого метода очевидна и трудно поддается подсчету. Например, лечение ребенка с мукополисахаридозом обходится государству в 20 000 000 рублей в год. Кроме того, в данном роду будет прервана генетическая передача данного заболевания. Необходима большая просветительская работа среди врачей и в семьях, где есть ребенок с генетически тяжелым заболеванием.

Подытоживая сказанное, можно констатировать, что молекулярно-генетические исследования в отечественной детской эндокринологии стали почти рутинным методом, доступным всем врачам и детям с эндокринопатиями. Заглядывая в будущее, верим, что недалеко то время, когда станет возможным редактировать (исправлять) мутированные гены и вылечивать многие моногенные эндокринные заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. — аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи, Панкратова М.С., Чугунов И.С., Лаптев Д.Н., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Колодкина А.А., Созаева Л.С., Титович Е.В., Болмасова А.В., Кураева Т.Л. — редактирование текста, внесение ценных замечаний. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Носиков В.В., Сергеев А.С., и др. Генетические факторы в развитии сахарного диабета типа 1 в России. // *Молекулярная медицина*. — 2003. — № 1 (1). — С. 31–37. [Dedov II, Kuraeva TL, Peterkova VA, Nosikov VV, Sergeev AS, i dr. Geneticheskie faktory v razvitiі saharного diabeta tipa 1 v Rossii. *Molekulyarnaya medicina*. 2003;1(1):31–37 (In Russ.).]
- Кураева Т.Л., Титович Е.В., Зильберман Л.И., Носиков В.В., Петеркова В.А., Дедов И.И. Генетические и иммунологические аспекты сахарного диабета 1-го типа. // *Успехи физиологических наук*. — 2003. — №1. — С.45–62. [Kuraeva TL, Titovich EV, Zil'berman LI, Nosikov VV, Peterkova VA, Dedov II. Geneticheskie i immunologicheskie aspekty saharного diabeta 1-go tipa. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003;1:45–62 (In Russ.).]
- Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., Степанова С.М., Петеркова В.А., Дедов И.И. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных: проспективное 16-летнее наблюдение. // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т.17. — №3. — С.83–89. [Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, Stepanova SM, Peterkova VA, Dedov II. The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):83–89 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014383-89>
- Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков. // *Сахарный диабет*. — 2001. — Т.4. — №4. — С.26–31. [Dedov II, Remizov OV, Peterkova VA. Sakharный diabet 2 tipa u detey i podrostkov. *Diabetes mellitus*. 2001;4(4):26–31. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2001426-31>
- Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Аكوпова А.Г., Тюльпаков А.Н. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №3. — С. 3–7. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NYu, Akopova AG, Tyul'pakov AN. MODY2: Clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):3–7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20095533-7>
- Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов. // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т.25. — №2. — С.145–154. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, Laptev DN, Bezlepkina OB, Peterkova VA. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):145–154. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>
- Лаптев Д.Н., Сечко Е.А., Романенкова Е.М., Еремина И.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Модель клинического прогнозирования сахарного диабета MODY типа у детей. // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т.27. — №1. — С.33–40. [Laptev DN, Sechko EA, Romanenkova EM, Eremina IA, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Clinical prediction model for MODY type diabetes mellitus in children. *Diabetes mellitus*. 2024;27(1):33–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13091>
- Дедов И.И., Петеркова В.А., Ремизов О.В., Щербачева Л.Н., Панфилова Е.В., Максимова В.П., И.К. Temple, J. P. Shield. Транзитный неонатальный диабет вследствие дупликации в 6-й хромосоме [dup(6)(q24.2q24.2) de novo]. // *Сахарный диабет*. — 2002. — Т.5. — №2. — С.18–23. [Dedov II, Peterkova VA, Remizov OV, Shcherbacheva LN, Panfilova EV, Maksimova VP, Temple IK, Shield JP. Transitory neonatal diabetes vsledstvie duplikatsii v 6-y khromosome [dup(6)(q24.2q24.2) de novo]. *Diabetes mellitus*. 2002;5(2):18–23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5473>
- Емельянов А.О., Петрайкина Е.Е., Кураева Т.Л., Захарова Е.Ю., Петеркова В.А. Возможность эффективной терапии неонатального сахарного диабета препаратами сульфонилмочевин при наличии мутации в гене KCNJ11: собственные наблюдения. // *Сахарный диабет*. — 2009. — Т.12. — №3. — С.86–90. [Emel'yanov AO, Petraykina EE, Kuraeva TL, Zakharova EYu, Peterkova VA. Feasibility of efficacious therapy of diabetes mellitus by sulfonylurea agents in neonates with KCNJ11 gene mutation: original observation. *Diabetes mellitus*. 2009;12(3):86–90. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5460>
- Fofanova OV, Takamura N, Kinoshita S, et al. A mutation hot spot in the Prop-1 gene in Russian children with combined pituitary hormone deficiency. *Pituitary*. 1998;1:45–49
- Дедов И.И., Безлепкина О.Б., Панкратова М.С., Нараева Е.В., Райкина Е.Н., Петеркова В.А. Гормон роста — 30 лет клинической практики: прошлое, настоящее, будущее. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024. — Т.70. — №1. — С.4–12. [Dedov II, Bezlepkina OB, Pankratova MS, Nagaeva EV, Raykina EN, Peterkova VA. Growth hormone — 30 years of clinical practice: past, present, future. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):4–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13432>
- Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: дисс...докт.мед.наук, 14.01.02 Москва, 2018. — 212 с. [Kareva MA. Vrozhennaya disfunkciya kory nadpochchnikov u detej: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyi podhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya: diss...dokt.med.nauk, 14.01.02 Moskva, 2018:- 212 s. (In Russ.)]
- Зефирова Г.С., Гурьева И.В., Мирзоянц Г.Г., Петеркова В.А. Аутоиммунный ювенильный полиэндокринный синдром (эндокринный кандидоз). // *Терапевтический архив*. — 1983. — Т. 55. — №12. — С. 87 – 91. [Zefirova GS, Gur'eva IV, Mirzoyanc GG, Peterkova VA. Autoimmunnyy yuve-nil'nyy poliendokrinnyy sindrom (endokrinnyy kandidoz). *Terapevticheskij arhiv*. 1983;55(12):87–91 (In Russ.)]
- Ofedal BE, Hellesén A, Bratland E, Fiskerstrand T, Johansson S, Knappskog PM, Løvås K, et al. Dominant mutations in the autoimmune regulator AIRE are associated with common organ-specific autoimmune diseases. *Immunity*. 2015;42(6):1185–96 doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.021>
- Bastard P, Lévy R, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Neehus AL, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNS underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med*. 2021;218(7):e20210554 doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20210554>
- Еникеева С.Р., Созаева Л.С., Чугунов И.С., Карева М.А., Богданов В.П., и др. Первичная надпочечниковая недостаточность с X-сцепленным наследованием у детей. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2023. — Т.102. — №6. — С8–18. [Enikeeva SR, Sozaeva LS, Chugunov IS, Kareva MA, Bogdanov VP, et al. Primary adrenal insufficiency with X-linked inheritance in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(6):8–18 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-6-8-18>
- Еникеева С.Р., Чугунов И.С., Карева М.А., Куркина М.В., Захарова Е.Ю., и др. Надпочечниковая недостаточность в структуре X-сцепленной аденолейкодистрофии. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024. — Т.70. — №3. — С.83–92. [Enikeeva SR, Chugunov IS, Kareva MA, Kurkina MV, Zakharova EY, et al. Adrenal insufficiency as part of X-linked adrenoleukodystrophy. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):83–92. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13335>
- Кокорева К.Д. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность: дис...канд.мед.наук, 3.1.19, Москва, 2023. — 126 с. [Kokoreva KD. Vrozhdennyy izolirovannyi gipogonadotropnyy gipogonadizm: klinicheskij polimorfizm i molekulyarno-geneticheskaya geterogennost': dis...kand.med.nauk, 3.1.19, Moskva, 2023. — 126 s. (In Russ.)]
- Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дисс...докт.мед.наук, 14.01.02 Москва, 2019. — 311 с. [Melikyan MA. Vrozhdennyy giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovannoe lechenie: diss...dokt.med.nauk, 14.01.02 Moskva, 2019:- 311 s. (In Russ.)]

20. Полякова Е.Ю. Молекулярные маркеры в диагностике и лечении доброкачественных узловых образований и рака щитовидной железы: дис... канд. мед. наук, 14.00.03 Москва, 2002.-128 с. [Polyakova EYu. Molekulyarnye markery v diagnostike i lechenii dobrokachestvennykh uzlovyykh obrazovaniy i raka shchitovidnoy zhelezy: dis... kand. med. nauk, 14.00.03 Moskva, 2002.-128 s. (In Russ.)]
21. Шрёдер Е.В. Врожденный гипотиреоз: клинические варианты, молекулярно-генетические основы и радиоизотопная визуализация: дис... канд. мед. наук, 3.1.19, Москва, 2024.-141 с. [Shryoder EV. Vrozhdennyy gipotireoz: klinicheskie varianty, molekulyarno-geneticheskie osnovy i radioizotopnaya vizualizatsiya: dis... kand. med. nauk, 3.1.19, Moskva, 2024.-141 s. (In Russ.)]
22. Шрёдер Е.В., Вагина Т.А., Солодовникова Е.Н., Захарова В.Б., Дегтярев М.В., и др. Патогенные варианты гена *TSHR* у детей с дисгенезией щитовидной железы. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №1. — С.76-85. [Shreder EV, Vadina TA, Solodovnikova EN, Zakharova VV, Degtyarev MV, et al. Pathogenic *TSHR* variants in children with thyroid dysgenesis. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):76-85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13210>
23. Шрёдер Е.В., Вагина Т.А., Конюхова М.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., и др. Эктопия щитовидной железы: особенности клиники и диагностики у детей. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т.68. №3. — С.76-85. [Shreder EV, Vadina TA, Konyukhova MB, Nagaeva EV, Shiryayeva TY, et al. Ectopic thyroid gland: clinical features and diagnostics in children. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):76-85 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12876>

Рукопись получена: 05.04.2025. Одобрена к публикации: 13.04.2025. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н. [Maria S. Pankratova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3396-8678>; SPIN-код: 3770-4452; e-mail: ms_pankratova@mail.ru

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

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>;
eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>;
eLibrary SPIN: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

Титович Елена Витальевна, к.м.н. [Elena V. Titovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7821-3979>;
Researcher ID: AAO-2567-2020; Scopus Author ID: 6507024916; eLibrary SPIN: 7994-0797; e-mail: lenatitovich@mail.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; Author ID: 137339;
e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

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

Болмасова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Bolmasova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-5974>;
eLibrary SPIN: 7843-1604; e-mail: anna_bolmasova@mail.ru

Ширяева Татьяна Юрьевна, к.м.н. [Tatiana U. Shiryayeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-1703>;
eLibrary SPIN: 1322-0042; e-mail: Shiryayeva.Tatiana@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Панкратова М.С., Чугунов И.С., Лаптев Д.Н., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Колодкина А.А., Созаева Л.С., Титович Е.В., Болмасова А.В., Кураева Т.Л. Молекулярная генетика в детской эндокринологии: 35 лет исследований // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13593>

TO CITE THIS ARTICLE:

Peterkova VA, Bezlepkina OB, Pankratova MS, Chugunov IS, Laptev DN, Nagaeva EV, Shiryayeva TU, Kolodkina AA, Sozaeva LS, Titovich EV, Bolmasova AV, Kuraeva TL. Molecular genetics in pediatric endocrinology: 35 years of research. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(2):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13593>

УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В МОНОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ РАДИОНУКЛИДНОГО ЛЕЧЕНИЯ



© Д.В. Фомина^{1*}, С.А. Догадин^{1,2}, А.А. Савченко^{1,3}, И.И. Гвоздев³

¹Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

³Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса, являются сложными патологиями, часто требующими интенсивного и длительного лечения. Однако механизмы, способствующие развитию и поддержанию этой патологии, до сих пор остаются не до конца изученными. Понимание роли врожденного иммунного ответа, особенно в контексте реакций моноцитов, в развитии болезни Грейвса остается малоизученным аспектом.

ЦЕЛЬ. Изучить уровень продукции активных форм кислорода (АФК) в моноцитах у пациентов с болезнью Грейвса после радиоiodотерапии (РИТ) для выявления уровня активации макрофагально-моноцитарной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 48 пациенток с болезнью Грейвса возрастом от 18 до 65 лет. Гормональный статус и активность моноцитов анализировали до и через 1, 3 и 6 месяцев после радионуклидного лечения. Уровень АФК определяли с помощью хемилюминесценции спонтанной и индуцированной люминолом и люцегинином.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с болезнью Грейвса выявлено снижение уровня синтеза АФК в моноцитах по сравнению с контрольной группой. Эти изменения наблюдались как до, так и после радионуклидного лечения. Показано, что изменения в производстве АФК не зависят от тиреоидной функции и уровня аутоантител. Снижение продукции также отмечено в отношении вторичных АФК в моноцитах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изменения свидетельствуют о потенциальном иммуносупрессивном воздействии радионуклидного лечения и его влиянии на активность НАДФН-оксидазы моноцитов. Низкий уровень синтеза АФК коррелирует с ингибированием аутоиммунного процесса и снижением активации макрофагально-моноцитарной системы. Исследование подтверждает важность роли моноцитов в системе продукции АФК и их влияние на аутоиммунный процесс при болезни Грейвса. Эти результаты могут иметь клиническую значимость и способствовать разработке новых иммунотропных стратегий для лечения данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; моноциты; АФК; активные формы кислорода; хемилюминесценция; радиоiodотерапия, РИТ.

LEVEL OF REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION IN PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE AFTER RADIOIODINE THERAPY

© Daria V. Fomina^{1*}, Sergey A. Dogadin^{1,2}, Andrey A. Savchenko³, Ivan I. Gvozdev³

¹Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk regional clinical hospital, Krasnoyarsk, Russia

³Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center, Krasnoyarsk, Russia

BACKGROUND: Autoimmune diseases such as Graves' disease are complex pathologies that often require intensive and long-term treatment. However, the mechanisms contributing to the development and maintenance of this pathology are still not fully understood. Understanding the role of the innate immune response, especially in the context of monocytes, in the development of Graves' disease remains a poorly understood aspect.

AIM: To study the level of ROS production in monocytes in patients with Graves' disease after RAI to identify the level of activation of the macrophage-monocyte system.

MATERIALS AND METHODS: The hormonal status and monocyte activity were analyzed before and 1, 3 and 6 months after RAI. The level of ROS was determined using spontaneous and luminol- and lucigenin-derived chemiluminescence.

RESULTS: The study included 48 patients with Graves' disease, aged from 18 to 65 years. In patients with Graves' disease, a decrease in the intensity of free radical processes in monocytes was detected compared to the control group. These changes were observed both before and after RAI. It has been shown that changes in ROS production are independent of thyroid function and antibody levels. The changes indicate the potential immunosuppressive effects of radionuclide treatment and its effect on monocyte NADPH oxidase activity. A decrease in the production of secondary ROS in monocytes was also noted, which may indicate a decrease in the activation of monocytes during antigenic stimulation and inhibition of autoimmune processes.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSION: Reduced metabolic activity of monocytes and low levels of ROS synthesis correlate with inhibition of the autoimmune process and decreased activation of the macrophage-monocyte system. The study confirms the importance of the role of monocytes in the ROS production system and their influence on the autoimmune process in Graves' disease. These results may have clinical significance and contribute to the development of new immunotropic strategies for the treatment of this disease.

KEYWORDS: Graves' disease; monocytes; ROS; Reactive oxygen species; chemiluminescence; RAI; radioactive iodine.

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Грейвса представляет собой органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [1]. АТ-рТТГ могут связываться с тиреотропным рецептором, экспрессируемым на фолликулярных клетках щитовидной железы (ЩЖ), и стимулировать фолликулярные клетки ЩЖ к продукции и высвобождению избыточного количества тиреоидных гормонов [2]. Болезнь Грейвса является многофакторным заболеванием, вызванным взаимодействием между генами предрасположенности, факторами окружающей среды и иммунитетом [1].

Многие исследования подтверждают наличие активированных Т- и В-клеток, как на периферии, так и в ЩЖ у пациентов с болезнью Грейвса [1–4]. В отличие от четко определенной роли Т и В-клеток в иммунопатогенезе болезни Грейвса, мало что известно о роли моноцитов. Моноциты относятся к ключевым компонентам врожденной иммунной системы [1]. Моноциты и тканевые макрофаги являются ведущими клетками иммунного ответа организма, обеспечивая развитие местного и системного воспаления, процессинг антигенов и их презентацию [5]. Представляя антигены Т-клеткам и секретируя воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-4, ИЛ-6, фактор активации В-клеток (BAFF), моноциты являются регуляторами, которые способствуют активации клеток адаптивного иммунитета [5]. В процессе реализации функциональной активности (включая, фагоцитоз) моноциты синтезируют широкий спектр активных форм кислорода (АФК). АФК участвуют во многих клеточных процессах, таких как фагоцитоз; синтез гормонов и передача сигналов; активация рецепторов, связанных с G-белком, киназ/фосфатаз и факторов транскрипции; и экспрессии генов. Однако в патофизиологических условиях АФК также стимулируют воспаление и фиброз [6].

Известно, что повышенная продукция АФК играет существенную роль в инициации и персистенции аутоиммунного процесса при болезни Грейвса, так как уровень генерации АФК тесно связан с активацией антигенспецифических Th-клеток и продукцией антител В-лимфоцитами [7]. Влияние радионуклидного лечения (РЛТ) на состояние макрофагально-моноцитарной системы при болезни Грейвса до сих пор не изучено. Однако процессы киллинга в моноцитах обеспечиваются при участии кислородозависимых систем, которые представлены миелопероксидазой, продуктами респираторного взрыва, возникающего при активации фагоцитирующих клеток: супероксидным анион-радикалом, гидроксильным радикалом, галогенами, перекисью водорода, синглетным кислородом [8]. В связи с этим оценка уровня генерации

АФК в моноцитах представляется важной количественной и качественной характеристикой, не только отражающей функциональную активность моноцитов при болезни Грейвса, но и определяющей участие клеток макрофагально-моноцитарной системы в механизмах повторной иммунной атаки и рецидивировании заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень продукции АФК в моноцитах периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса в динамике радионуклидного лечения для выявления уровня активации макрофагально-моноцитарной системы и ее роли в персистенции аутоиммунного процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе эндокринологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск.

Время исследования. Наблюдение пациентов осуществлялось с января 2019-го по май 2021 гг.

Изучаемые популяции

Две популяции: пациенты с болезнью Грейвса и группа контроля — здоровые женщины.

Популяция «пациенты с болезнью Грейвса»

Критерии включения: женщины в возрасте от 18 до 55 лет с верифицированным диагнозом «Болезнь Грейвса», которым планируется проведение радикального лечения методом радиоiodтерапии.

Популяция «контроль»

Критерии включения: практически здоровые женщины возрастом от 18 до 55 лет, безотягощенного анамнеза по заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ) у себя и кровных родственников, а также с отсутствием структурных изменений ЩЖ при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Критерии исключения: узловатой/многоузловой токсической зоб; беременность и лактация, острые психические заболевания, злокачественные новообразования, другие эндокринопатии, обострение хронических заболеваний, острые заболевания, болезни крови, инфекционные и аутоиммунные заболевания, прием йодсодержащих препаратов.

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

Формирование группы пациентов с болезнью Грейвса проводилось сплошным способом подбора.

Дизайн исследования

Контролируемое, одноцентровое, открытое, проспективное, когортное исследование.

Методы

Диагноз подтверждали на основании специфических жалоб, данных гормонального исследования и повышения уровня АТ-рТТГ согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [8].

Для определения уровня гормонов щитовидной железы: ТТГ и свободного тироксина (свТ4) использовали метод иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе Architecti1000sr (Abbott Diagnostics, США), референсные значения: 0,35–4,94 мМЕ/л и 9,01–19,05 пмоль/л соответственно. Определение уровня свободного трийодтиронина (свТ3) проводили методом ИФА с использованием тест-систем «ДС-ИФА-ТИРОИД-Т3 свободный» (ООО «НПО «Диагностические системы»), референсный интервал 2,0–5,7 пмоль/л. Уровень АТ-рТТГ оценивался методом ИФА при помощи набора Medizym T.R.A. (MEDIPAN GmbH, Германия), референсный уровень 0,0–1,0 МЕд/л, серая зона >1,5 МЕд/л. УЗИ щитовидной железы выполнено на аппарате iU22 (Philips, США). Расчет объема ЩЖ проводился по формуле, предложенной J. Brunn (1981 г.).

Для измерения клеточных АФК использовали взвесь моноцитов (2 млн/мл) в сбалансированном солевом растворе Хенкса 240 мкл («ПанЭко», Россия) с добавлением 20 мкл донорской сыворотки АВ(IV) Rh(–), в качестве индикатора добавляли люцигенин или люминол 50 мкл («Sigma», США) в концентрации 10^{-5} М. Для определения индуцированной люминесценции использовали 40 мкл опсонизированного зимозана (зимозан-индуцированная хемилюминесценция), объем раствора Хенкса составил 200 мкл [14]. При использовании люминола определялся общий пул АФК, с помощью люцегенина оценивался пул АФК, образуемый НАДФН-оксидазой. Активность и кинетику хемилюминесцентной реакции количественно определяли с помощью люминометра БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Красноярск). Измерение интенсивности свечения осуществляли в течение 90 мин на 36-канальном анализаторе. Определяли следующие характеристики хемилюминесцентной кривой: время выхода на максимум (Tmax), характеризующее скорость развития реакции, максимальная интенсивность свечения (Imax), которая отражает максимальный уровень синтеза АФК, а также площадь под кривой (S), характеризующую суммарный синтез АФК за 90 мин исследования. Индекс активации оценивали по отношению площади индуцированной хемилюминесценции к площади спонтанной.

Статистический анализ

Для оценки соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка. При нормальном распределении показателей описание выборки производили с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 – Q_3). При сравнении двух независимых выборок достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test), для зависимых выборок использовался критерий

Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoftInc., 2007).

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» № 162/1 от 21.03.2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 48 пациенток с подтвержденным диагнозом «Болезнь Грейвса» в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст составил $46,42 \pm 15,26$ года). Пациенты, включенные в исследование, ранее находились под наблюдением лечащего врача-эндокринолога и получали медикаментозное лечение тиреостатиками. Среди пациентов не выявлено курящих на момент включения в исследование. Пациентам, курившим на момент постановки диагноза, был рекомендован отказ от курения; как известно, курение потенцирует процессы оксидативного стресса и играет роль в усугублении аутоиммунного процесса при болезни Грейвса, а также способствует рецидиву заболевания после РИТ. Среди участников исследования также не было пациентов с эндокринной офтальмопатией. Учитывая данные о том, что радиотерапия может ухудшать состояние офтальмопатии, наличие такого состояния рассматривалось как фактор в пользу хирургического вмешательства при выборе метода радикального лечения.

Гормональный статус у пациентов с болезнью Грейвса исследовали исходно — в день проведения РИТ и через 1, 3 и 6 мес после радионуклидного лечения (табл. 1).

Перед проведением РИТ у пациентов был зафиксирован субклинический тиреотоксикоз, возникший после отмены тиреостатиков в рамках подготовки к лечению. При дальнейшем наблюдении за пациентами выявляется нормализация уровня ТТГ, снижение свободных фракций тиреоидных гормонов. При развитии послерадиационного гипотиреоза назначалась заместительная терапия левотироксином натрия для поддержания эутиреоидного состояния. Уровень АТ-рТТГ снизился после проведения РИТ.

Для определения уровня продукции АФК в моноцитах периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса проводили исследование с помощью хемилюминесцентного метода (табл. 2 и 3).

Выявлено снижение всех показателей люцигенин-зависимой спонтанной хемилюминесценции у пациентов с болезнью Грейвса по сравнению с контрольной группой: снижена скорость протекания реакции и время выхода на максимум (T), максимальный уровень свечения (Imax) и, соответственно, суммарный пул АФК (S). Различия определены для всех точек наблюдения за пациентами, в том числе у пациентов через 6 мес после терапии радиоактивным йодом.

В ходе зимозан-индуцированной реакции значимые различия по скорости реакции установлены при сравнении контрольной группы и пациентов спустя 1 мес после РИТ. Максимум интенсивности (Imax) и общее количество АФК (S) у пациентов с болезнью Грейвса во всех точках наблюдения ниже, чем контрольные показатели.

Таблица 1. Гормональная характеристика пациентов с болезнью Грейвса в динамике

	Визит				
	Перед РИТ	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	
	1	2	3	4	
ТТГ, мЕд/л	0,08 (0,01; 0,45)	2,38 (0,92; 5,71)	2,36 (0,68; 7,80)	2,13 (0,99; 3,44)	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001
свТ4, пмоль/л	17,49 (12,88; 21,44)	13,32 (10,19; 18,05)	12,31 (9,56; 14,60)	13,23 (12,02; 15,78)	p1-2=0,015 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-4=0,049
свТ3, пмоль/л	5,28 (4,32; 7,38)	2,53 (1,68; 3,88)	3,20 (2,20; 4,21)	3,30 (2,50; 4,44)	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001 p2-4=0,044
АТ к рТТГ, МЕд/л	12,80 (5,77; 26,58)	1,66 (0,42; 4,50)	2,36 (1,32; 3,70)	1,48 (0,86; 2,91)	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p1-4<0,001

Таблица 2. Показатели люцигенин-зависимой хемилюминесценции моноцитов крови пациентов с болезнью Грейвса в динамике, Ме (Q1– Q3)

Параметр	Контроль (n=23)	Перед РИТ	Через 1 месяц после РИТ	Через 3 месяца после РИТ	Через 6 месяцев после РИТ	
	1	2	3	4	5	
Люцигенин-зависимая спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , с	2039,5 (1288,5; 2260)	971 (443; 1578)	402 (303,5–655,5)	426 (266–1765)	1116 (256–1666)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ =0,004 p ₁₋₅ =0,036
I _{max} , отн.ед	394 (147,5; 573,5)	108 (65; 569)	66 (56,5–100,5)	145 (97–268)	94 (68–145)	p ₁₋₂ =0,038 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001 p ₁₋₅ =0,001
S, отн.ед.×10^5	14,8 (5,29; 24,81)	3,60 (2,15; 12,72)	1,87 (0,71–2,71)	3,72 (2,13–8,79)	2,8 (2,15–4,05)	p ₁₋₂ =0,011 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ =0,001 p ₁₋₅ =0,001
Люцигенин-зависимая зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , с	1862 (1506; 2231,5)	1661 (1083; 2128)	1208,5 (1059–1420)	1942,5 (638,5–3392)	1425 (1271–1643)	p ₁₋₃ =0,011
I _{max} , отн.ед.	947 (313; 1986,5)	231 (133; 685)	65 (59–70)	380,5 (134,5–4243,5)	290 (139–380)	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,005 p ₁₋₄ =0,018 p ₁₋₅ =0,012
S, отн.ед.×10^5	34,75 (10,56; 77,15)	7,24 (5,36; 18,27)	1,40 (1,24–2,22)	12,35 (5,12–144,16)	10,47 (5,73–11,83)	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,002 p ₁₋₄ =0,011 p ₁₋₅ =0,007
Индекс активации	2,81 (1,38; 7,51)	1,98 (1,39; 3,67)	1,55 (0,48–2,71)	1,04 (0,8–3,19)	1,41 (1,05–4,53)	

Таблица 3. Показатели люминол-зависимой хемилюминесценции моноцитов крови пациентов с болезнью Грейвса в динамике, Ме (Q1–Q3)

Параметр	Контроль (n=23)	Перед РИТ	Через 1 месяц после РИТ	Через 3 месяца после РИТ	Через 6 месяцев после РИТ	
	1	2	3	4	5	
Люминол-зависимая спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , °C	1753 (399; 2766)	1059 (279; 1908)	1072,5 (82–2225)	479 (345–1341)	477,5 (360–1753)	p ₁₋₄ =0,046
I _{max} , отн.ед	933 (497; 2251)	769,5 (151; 1498)	165,5 (53,5–471,5)	741 (145–1430)	642 (86–1209)	p ₁₋₃ =0,008
S, отн.ед.×10^5	23,78 (13,44; 80,3)	18,87 (3,89; 44,55)	5,22 (1,38–12,78)	15,49 (5,71–21,42)	14,85 (2,72–21,42)	p ₁₋₃ =0,009 p ₁₋₄ =0,018 p ₁₋₅ =0,033
Люминол-зависимая зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , °C	1506 (902; 1971)	1285 (369; 2080)	2063 (1428–2614)	2684 (663–4734,5)	1031,5 (316–2330)	
I _{max} , отн.ед.	2284 (1080; 7136)	3121 (416; 5692)	234 (55–731)	1590 (857–4100)	1012,5 (87–2120)	p ₁₋₃ =0,005 p ₁₋₄ =0,022 p ₁₋₅ =0,019 p ₂₋₅ =0,017
S, отн.ед.×10^5	80,18 (28,77; 311,06)	91,26 (11,57; 140,8)	8,09 (1,97–23,63)	38,8 (15,28–143,68)	26,48 (3,13–7,86)	p ₁₋₃ =0,008 p ₁₋₄ =0,017 p ₁₋₅ =0,019 p ₂₋₅ =0,017
Индекс активации	3,31 (1,65; 4,77)	3,04 (1,83; 4,18)	2,3 (1,11–8,72)	1,37 (0,81–1,96)	1,59 (0,88–3,15)	p ₁₋₄ =0,020 p ₂₋₅ =0,017

Не выявлено статистически значимых различий между контрольной группой и пациентами с болезнью Грейвса до РИТ по параметрам люминол-зависимой хемилюминесценции моноцитов.

После проведенной РИТ отмечено статистически значимое снижение показателей при сравнении контрольной группы и пациентов: во всех точках наблюдения при люминол-зависимой спонтанной ХЛ снижена S , а при ХЛ, индуцированной зимозаном, как интенсивность реакции, так и общий пул АФК значительно снижены.

Интенсивность спонтанной реакции отличалась от контрольного уровня только у пациентов через 1 мес после РИТ. Скорость развития спонтанной реакции (T) и индекс активации отличался при сравнении контроля и пациентов через 3 мес после РИТ.

При анализе динамики показателей пациентов до и через 6 мес в ходе лечения выявлено статистически значимое снижение максимального уровня свечения ($I_{\max}$) и, соответственно, общего числа АФК (S), а также снижение индекса активации люминол-зависимой зимозан-индуцированной хемилюминесценции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Моноциты являются важными клетками врожденной иммунной системы и играют специфическую роль в контроле, развитии и эскалации иммунологических процессов, осуществляя фагоцитоз, презентирова антигены и секретируя цитокины.

В ходе нашего исследования выявлено, что интенсивность, время развития хемилюминесцентной ре-

акции и суммарный уровень продукции первичных АФК в моноцитах периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса, по сравнению с показателями контрольной группы, снижены, как до радионуклидного лечения, так и при обследовании в динамике после РИТ. Причем, если снижение генерации пула первичных АФК у пациентов с болезнью Грейвса до РИТ может отражать долгосрочные иммуномодулирующие влияния консервативной терапии тиамазолом, то низкая интенсивность кислородного метаболизма в динамике после радионуклидного лечения, вероятно, связана с иммуносупрессивным воздействием ^{131}I на активность НАДФН-оксидазы моноцитов. При этом при антигенном воздействии на моноциты периферической крови пациентов с болезнью Грейвса также наблюдалось закономерное снижение максимального уровня и суммарного синтеза АФК при отсутствии изменения скорости образования в системе первичных АФК. Однако транзиторное повышение скорости, максимального уровня и суммарной продукции первичных АФК, как исходно, так и в стимулированных моноцитах крови у пациентов с болезнью Грейвса, через 3 месяца, в сравнении с соответствующими показателями продукции АФК, выявляемыми через 1 месяц после радионуклидного лечения, свидетельствует о развитии компенсаторной реакции, связанной с некоторой интенсификацией генерации свободно-радикальных процессов и удалением избыточного пула первичных АФК для поддержания нормального функционирования НАДФН-оксидазного комплекса. Похожая закономерность у пациентов с болезнью Грейвса через 3 месяца после радионуклидного

лечения наблюдалась и в уровне продукции вторичных АФК в моноцитах периферической крови, но при снижении исходной скорости их образования, до стимуляции моноцитов. Следует отметить, что снижение индекса активации моноцитов в системе продукции вторичных АФК свидетельствует о снижении активации при антигенной стимуляции моноцитов и отражает ингибирование аутоиммунного процесса.

Повышенный уровень продукции АФК при болезни Грейвса может являться пусковым механизмом не только в индукции гиперметаболического состояния, но и усугублять дефект регуляторных Т-клеток, способствуя развитию иммунной атаки и рецидиву заболевания [9]. Предыдущие исследования показали, что у пациентов с дебютом болезни Грейвса при манифестации гипертиреоза увеличена интенсивность образования вторичных АФК в нейтрофилах крови, как в состоянии покоя, так и при антигенной стимуляции клеток иммунной системы, но при соответствии скорости и суммарной продукции вторичных АФК контрольному диапазону [10]. Однако выявленный в настоящем исследовании низкий уровень активации кислород-зависимого метаболизма моноцитов наблюдался как на фоне субклинического гипертиреоза, до приема терапевтической активности ^{131}I , так и в динамике после радионуклидного лечения, на фоне компенсированного пострадиационного гипотиреоза. Следовательно, у пациентов с болезнью Грейвса уровень продукции первичных и вторичных АФК в моноцитах периферической крови не зависит от функции ЩЖ и титра АТ-рТТГ, и может являться самостоятельным триггерным механизмом активации аутоиммунного процесса. В то же время у пациентов с болезнью Грейвса индукция эутиреоидного состояния и модуляция иммунного ответа на фоне консервативной терапии тиамазолом, а также последующее воздействие ^{131}I , вероятно, оказывает иммуносупрессивное действие на систему иммунитета.

Можно заключить, что у пациентов с болезнью Грейвса, как до, так и в динамике после радионуклидного лечения, понижение интенсивности респираторного взрыва моноцитов определяется низким фоновым и индуцированным синтезом первичных и вторичных АФК в моноцитах крови, независимо от тиреоидной функции и снижения титра АТ-рТТГ, что может являться не только проявлением ингибирования антителозависимой цитотоксической активности моноцитов, но и индикатором реактивации аутоиммунного процесса при развитии рецидива заболевания.

Сопоставление с другими публикациями

При многих аутоиммунных заболеваниях наличие аутоантител и аутореактивных Т- и В-клеток указывает на то, что адаптивная иммунная система играет решающее значение для патогенеза, но это не может полностью объяснить развитие аутоиммунных заболеваний, и врожденный иммунный ответ может играть важную и решающую роль в их патогенезе [11].

Изменение количества моноцитов является отличительной чертой многих аутоиммунных заболеваний. Относительно патологической роли моноцитов в развитии болезни Грейвса мало что известно. По данным литературы, описано значительное увеличение количества

моноцитов у пациентов с болезнью Грейвса. Некоторые авторы предполагают патологическую роль моноцитов в продукции АТ-рТТГ [12].

В исследовании Alvaro González с соавт. при фенотипировании мононуклеарных клеток периферической крови показано, что у пациентов с болезнью Грейвса на разных стадиях заболевания моноциты находились в состоянии активации и дифференцировки более выраженном, чем у здоровых лиц [13]. Помимо высокой доли активированных подмножеств моноцитов, также выявляется наличие индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) в моноцитах пациентов с болезнью Грейвса, данный факт указывает на то, что выработка NO зависит от состояния созревания моноцитов [14]. Индуцируемая изоформа iNOS обычно отсутствует в физиологических условиях. Его экспрессия индуцируется в патологических ситуациях [15].

В дополнение к анализу уровня продукции активных форм кислорода (АФК) в моноцитах можно рассмотреть исследование других маркеров оксидативного стресса для предикции течения заболевания на фоне радионуклидного лечения. Одним из таких маркеров является малоновый диальдегид (MDA), который образуется при перекисном окислении липидов. MDA является индикатором уровня липидной перекисидации и может быть использован для оценки степени оксидативного стресса у пациентов с болезнью Грейвса, что может предоставить дополнительную информацию о патогенезе и прогнозе заболевания.

Клиническая значимость результатов

Выявленные изменения продукции первичных АФК в моноцитах периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса свидетельствуют о модуляции адаптивной иммунной системы моноцитами. Несмотря на то, что клиническая интерпретация этих данных для разработки этиотропной иммунной терапии остается сложной задачей, наше исследование подтверждает важность учета роли моноцитов в разработке терапевтической стратегии при аутоиммунных заболеваниях.

Ограничения исследования

При интерпретации данных следует учитывать, что моноциты представляют собой гетерогенную популяцию с фенотипическими и функциональными различиями. При заболевании рецидивирующего характера, таком как болезнь Грейвса, следует ожидать, что имеет место динамический процесс элиминации стимулированных субпопуляций и регенерации моноцитов, приводящий к эффекту обратной связи [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения установлены однонаправленные изменения в системе продукции первичных и вторичных АФК моноцитов. Пониженная активность НАДФН-оксидазы и низкий уровень интенсивности образования вторичных АФК напрямую связаны с ингибированием аутоиммунного процесса и снижением уровня активации макрофагально-моноцитарной системы. Вместе с тем отсутствие связи изменений уровня

продукции АФК моноцитами с изменениями показателей тиреоидного статуса и титра АТ-рТТГ у пациентов с болезнью Грейвса, как до, так и после радионуклидного лечения, раскрывает свободно-радикальный механизм персистенции аутоиммунного процесса, который может быть применен для разработки иммуноотропной терапии заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнялось на базе лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера».

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

Участие авторов. Фомина Д.В. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Савченко А.А. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Догадин С.А. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Гвоздев И.И. — получение и интерпретация результатов. 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. Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):52. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y>
2. Lichiardopol C, Moța M. The thyroid and autoimmunity. *Rom J Intern Med*. 2009;47(3):207-15
3. Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity*. 2008;29(1):138-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.05.009>
4. Zhu C, Ma J, Liu Y et al. Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):943-50. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2003>
5. Ożańska A, Szymczak D, Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scand J Immunol*. 2020;92(1):e12883. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.12883>
6. Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1512-8. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2012111112>
7. Mseddi M, Ben Mansour R, Gargouri B, et al. Proteins oxidation and autoantibodies' reactivity against hydrogen peroxide and malondialdehyde -oxidized thyroid antigens in patients' plasmas with Graves' disease and Hashimoto Thyroiditis. *Chem Biol Interact*. 2017;272:145-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.04.013>
8. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2014. — Т.10. — №3. — С.8-19. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Vanushko VE, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment. *Clinical and experimental thyroidology*. 2014;10(3):8-19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket201438-19>
9. Diana T, Daiber A, Oelze M, et al. Stimulatory TSH-Receptor Antibodies and Oxidative Stress in Graves Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3668-3677. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00509>
10. Догадин С.А., Дудина М.А., Савченко А.А., и др. Активность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2017. — Т.63. — №1. — С.4-8. [Dogadin SA, Dudina MA, Savchenko AA, et al. The respiratory explosion activity of neutrophils in blood from patients with Graves' disease manifestation. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):4-8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20176314-8>
11. Ma WT, Chang C, Gershwin ME, Lian ZX. *J Autoimmun*. 2017;83:95-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.003>
12. Chen X, Wang Y, Qi Y, et al. Expansion of inflammatory monocytes in periphery and infiltrated into thyroid tissue in Graves' disease. *Sci Rep*. 2021;11(1):13443. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92737-4>
13. González A, Calleja A, Santiago E, et al. Correlation of activated monocytes or B cells with T lymphocyte subsets in patients with Graves' disease. *Int J Mol Med*. 1998;1(1):95-103
14. López-Moratalla N, Calleja A, González A, et al. Inducible nitric oxide synthase in monocytes from patients with Graves' disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;226(3):723-9. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.1420>
15. Pautz A, Art J, Hahn S, et al. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*. 2010;23(2):75-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.04.007>
16. Van der Weerd K, Van Hagen PM, Schrijver B, et al. The peripheral blood compartment in patients with Graves' disease: activated T lymphocytes and increased transitional and pre-naive mature B lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(2):256-64. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12183>

Рукопись получена: 14.03.2024. Одобрена к публикации: 16.07.2024. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фомина Дарья Викторовна [Daria V. Fomina]**; адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyka str., 1]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-7810>; SPIN-код: 7998-3480; e-mail: fominad@yandex.ru

Догадин Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор [Sergey A. Dogadin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1709-466X>; SPIN-код: 4803-3756; e-mail: sadogadin@gmail.com

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор [Andrei A. Savchenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; SPIN-код: 3132-8260; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Гвоздев Иван Игоревич [Ivan I. Gvozdev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1041-9871>; SPIN-код: 6203-4651; e-mail: leshman-mult@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фомина Д.В., Догадин С.А., Савченко А.А., Гвоздев И.И. Уровень продукции активных форм кислорода в моноцитах периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 14-21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13444>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fomina DV, Dogadin SA, Savchenko AA, Gvozdev II. Level of reactive oxygen species production in peripheral blood monocytes in patients with Graves' disease after radioiodine therapy. *Problems of endocrinology*. 2025;71(2):14-21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13444>

СЛОЖНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКА ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



© А. Шевз¹, Н.В. Тарбаева¹, Ю.Ю. Голубкина¹, М.М. Гаджимурадова^{1*}, К.В. Иващенко¹, Д.О. Ладыгина², М.В. Воронцова^{1,3}, О.Б. Безлепкина¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов, принимающих участие в стероидогенезе, наиболее распространенным из которых является дефицит 21-гидроксилазы вследствие мутаций в гене *CYP21A2*.

С момента внедрения заместительной терапии и программ неонатального скрининга в 1950-х годах наблюдается значительное улучшение показателей выживаемости среди новорожденных, страдающих ВДКН. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, уровень смертности, связанный с данным заболеванием, продолжает оставаться на относительно высоком уровне. Терапевтическое лечение, направленное на достижение медикаментозной компенсации, представляет собой сложную задачу, что связано с различными долгосрочными осложнениями, возникающими как в результате самого заболевания, так и его лечения. Эти осложнения затрагивают целый ряд физиологических функций, включая метаболизм, рост и развитие, а также состояние сердечно-сосудистой системы и фертильность, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и совершенствования подходов к лечению названной патологии.

В данной статье представлена серия из 4 клинических случаев пациентов с ВДКН, длительно находившихся в состоянии декомпенсации глюко- и минералокортикоидной недостаточности, у которых наблюдалось развитие объемных образований надпочечников значительных размеров, а также TART опухолей яичек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; TART; заместительная терапия; надпочечниковая недостаточность; надпочечники.

DIFFICULTY WITH DIFFERENTIAL DIAGNOSIS ON ADRENAL LESIONS IN CONGENITAL ADRENAL CORTEX DYSFUNCTION: A SERIES OF CLINICAL CASES

© Anastassia Chevais¹, Natalia V. Tarbaeva¹, Yulia Y. Golubkina¹, Mansurat M. Gadzhimuradova^{1*}, Kseniya V. Ivashchenko¹, Daria O. Ladygina², Maria V. Vorontsova^{1,3}, Olga B. Bezlepina¹, Galina A. Melnichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrine Research Centre, Moscow, Russia

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

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) encompasses a group of autosomal recessive disorders characterized by defects in enzymes critical for steroidogenesis, with 21-hydroxylase deficiency due to mutations in the *CYP21A2* gene being the most prevalent form.

Since the introduction of replacement therapy and neonatal screening programs in the 1950s, there has been a significant increase in survival rates among newborns diagnosed with CAH. However, despite these advancements, mortality associated with this condition remains disproportionately high. Achieving optimal therapeutic compensation through medication remains a complex challenge, contributing to a range of long-term complications. These complications stem from both the underlying disease and its treatment, impacting key physiological functions, including metabolism, growth and development, cardiovascular health, and fertility. These multifaceted outcomes underscore the need for ongoing research and the refinement of therapeutic approaches to better manage this intricate condition.

This article presents a series of four clinical cases of CAH characterized by the absence of sustained compensation for gluco- and mineralocorticoid deficiencies. These cases were further complicated by the development of large adrenal masses and ectopic testicular adrenal rest tissue (TART), emphasizing the challenges in achieving long-term disease management.

KEYWORDS: congenital adrenal hyperplasia; TART; adrenal insufficiency; adrenal glands.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, которая характеризуется дефектом одного из ферментов стероидогенеза. Наиболее распространенным является дефицит 21-гидроксилазы вследствие мутаций в гене *CYP21A2*. Фенотипически заболевание классифицируется на 3 формы в зависимости от выраженности клинических проявлений: классическую (сольтеряющую и вирильную) и неклассическую формы, и коррелирует со степенью снижения активности 21-гидроксилазы при различных мутациях в гене *CYP21A2*. Мутации, полностью инактивирующие этот фермент, ассоциированы с развитием сольтеряющей формы, при снижении активности фермента до ~2% развивается простая вирильная форма, в то время как в случае сохранения активности в пределах 20–70% — мягкая неклассическая форма ВДКН [1].

Общая распространенность классических форм ВДКН в среднем составляет от 1:14000 до 1:19500 новорожденных. При этом для заболевания характерна этническая вариативность с наибольшей встречаемостью в небольших, генетически изолированных группах [2]. По данным неонатального скрининга, в Российской Федерации частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 случай на 9 638 живых новорожденных, что чаще, чем в среднем в мировой популяции, и характеризуется равным распределением среди мальчиков и девочек [3].

Основным биомаркером для диагностики ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, является 17 α -гидроксипрогестерон (17ОНР), который является субстратом для 21-гидроксилазы и, таким образом, прямым предшественником стероидов, накапливающимся до ферментативного блока. При классических формах уровень 17ОНР превышает 300 нмоль/л (100 нг/мл). Для окончательного установления диагноза проводится генетическое исследование, направленное на выявление мутаций в гене *CYP21A2*. В отношении неклассических форм, при получении базальных значений 17ОНР, превышающих 30 нмоль/л (10 нг/мл), диагноз считается подтвержденным. В случае пограничных значений 17ОНР (6–30 нмоль/л (2–10 нг/мл)), необходимо проведение дополнительного стимулирующего теста с синактеном (косинотропином, тетракозактидом — синтетическим аналогом адренокортикотропного гормона, АКТГ), который считается золотым стандартом диагностики ВДКН и признается общепринятым в мировой практике [4].

Лечение классических форм ВДКН представляет собой сложную задачу и требует пожизненного применения заместительной терапии. Основные компоненты лечения включают глюкокортикоиды (ГКС), такие как гидрокортизон или преднизолон, которые используются для замещения дефицита кортизола. При наличии сольтеряющей формы заболевания также применяются минералокортикостероиды (МКС), например, флудрокортизон, для обеспечения адекватного контроля за уровнями электролитов и артериальным давлением. Терапия ГКС является основой лечения ВДКН и преследует две цели: восполнить дефицит кортизола и препятствовать гиперсекреции АКТГ, которая приводит к избыточной продукции андрогенов [5].

Сложность терапии заключается в том, что на сегодняшний день не разработаны препараты или терапевтические протоколы, которые бы позволили точно воспроизвести физиологический суточный ритм секреции кортизола. Выбор оптимальных доз ГКС и МКС представляет собой трудную задачу. Осложнения, связанные с классической формой ВДКН, можно условно разделить на две группы: осложнения, обусловленные передозировкой и побочными эффектами ГКС (увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и патологии костной ткани), и состояния, возникающие вследствие недостаточности дозы ГКС [6]. Для оценки степени компенсации при сольтеряющей форме ВДКН рекомендуют использовать следующие ключевые показатели: 17ОНР, тестостерон, андростендион, гонадотропины — для оценки адекватности замещения глюкокортикоидной недостаточности, а ренин и электролиты (K, Na) — для оценки компенсации минералокортикоидной недостаточности [4].

Отсутствие адекватной компенсации глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности у пациентов с ВДКН может привести к серьезным последствиям, включая развитие надпочечниковой недостаточности, рост различных образований надпочечников и тестикулярных аденом (TART). Нарушение синтеза кортизола приводит к снижению его воздействия на аденогипофиз по отрицательной обратной связи и, следовательно, увеличению секреции АКТГ, стимуляции коры надпочечников с последующим накоплением продуктов стероидогенеза выше ферментативного блока: 17ОНР и надпочечниковых андрогенов — андростендиона и тестостерона [7].

В данной серии клинических наблюдений представлены пациенты с ВДКН, у которых на фоне длительной неудовлетворительной компенсации заболевания развились осложнения.

Клинический случай №1

Пациент Д., 33 года (19.08.1988 г.), в 2022 г. обратился в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для обследования и лечения с жалобами на общую слабость, боль в поясничной области преимущественно слева, невозможность согнуться, ощущение дискомфорта («поддавливания») в левом подреберье, усиливающиеся после приема пищи.

С рождения наблюдался по поводу сольтеряющей формы ВДКН. Диагноз установлен клинически, подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа: обнаружена генная конверсия экзонов 1–3 в гомозиготном состоянии в гене *CYP21A2*. Родственники здоровы. Находился на постоянной терапии ГКС и МКС, с 13 лет прием препаратов самостоятельно отменил. Со слов больного, на фоне отмены состояние удовлетворительное, кризов надпочечниковой недостаточности не отмечал. В 2021 г. в связи с болевым синдромом в спине обратился в лечебное учреждение по месту жительства. Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, по данным которой надпочечники увеличены в размерах за счет многоузловых жиросодержащих образований в левом надпочечнике размерами 23х13,9х16,4 см и в правом надпочечнике размером 8,8х6,7х11,9 см. По данным гормонального

обследования: 17ОНП — 1397 нмоль/л, ренин — более 500 мЕд/л, АКТГ — 570 пг/мл. Консультирован эндокринологом, рекомендована заместительная терапия, госпитализация в специализированный стационар. От приема ГКС, МКС отказывался, мотивируя удовлетворительным самочувствием. На момент госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» заместительной терапии не получал.

Данные физикального обследования

Общее состояние удовлетворительное. Масса тела — 86,5 кг. Рост — 160 см. Индекс массы тела (ИМТ) — 33,8 кг/м² (ожирение I). ЧСС — 93 уд./мин. Артериальное давление — 130/90 мм рт.ст. При пальпации живота, в проекции левого латерального канала, уходящее в левое подреберье — объемное образование не менее 20 см, плотной консистенции, безболезненное при пальпации. В мошонке пальпаторно определяются образования яичек «каменистой» плотности 4–5 см. По остальным органам и системам без особенностей.

Данные гормонального обследования, электролитов представлены в таблице 1.

Результаты других лабораторных исследований: общеклинического и биохимического анализов крови (АЛТ, АСТ, креатинин, общий и прямой билирубин, липидный спектр, общий белок, альбумин), коагулограммы и общего анализа мочи — без особенностей.

В ходе госпитализации в терапевтическом отделении с учетом наличия по данным анамнеза образований надпочечников и яичек проведено контрольное динамическое обследование.

Данные инструментального обследования

По данным МСКТ надпочечников с внутривенным контрастированием от 02.03.2022 г., левый надпочечник замещен крупным многоузловым жиросодержащим образованием размерами 26х14х17 см с наличием в структуре кальцинатов размером до 8 мм, оттесняющим вправо петлю тонкой кишки, двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, брыжейку тонкой кишки, верхнюю брыжеечную артерию, чревный ствол, вле-

во — поперечный отдел ободочной кишки, селезенку, смещающим почку книзу с ротацией ворот, и с плотностью перегородок и солидного компонента по фазам: 30-45-165-60 HU (нативная — артериальная — венозная — отсроченная фазы соответственно), абсолютный коэффициент вымывания — 78%, относительный коэффициент вымывания — 63%; правый надпочечник замещен многоузловым жиросодержащим образованием размерами 7,5х4,2х6,5 см в медиальной ножке, 7,7х3,5х8,7 см в латеральной ножке, 3,5 см в теле, прилежащем к правой доле печени, плотностью по фазам сканирования 26-40-65-60 HU (нативная — артериальная — венозная — отсроченная фазы соответственно) (рис. 1).

При УЗИ мошонки от 04.03.2022 г. в правом яичке визуализировались множественные образования размером до 25 мм, в левом яичке — множественные образования размером до 20 мм, свободная жидкость в оболочках не лоцировалась. С учетом анамнеза, образования расценены как двусторонние ТART-опухоли.

В стационаре инициирована заместительная терапия гидрокортизоном в суточной дозе 15 мг. Учитывая наличие синдрома механической компрессии органов брюшной полости, консультирован эндокринным хирургом, принято решение о проведении левосторонней адреналэктомии открытым доступом.

18.04.2022 г. проведена левосторонняя открытая адреналэктомия. При ревизии в проекции селезеночного угла определялась опухоль левого надпочечника до 25 см в диаметре, вишневого цвета в капсуле, подрастающей к петлям тонкой кишки, телу и сосудистому пучку селезенки, верхнему полюсу левой почки, диафрагме. Тупым и острым путем с использованием Harmonic Focus левый надпочечник с опухолью выделен из ложа и отсечен.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

При макроскопическом исследовании послеоперационного материала описан левый надпочечник размерами 23,0х19,0х8,0 см, с гладкой, желтоватой (жирового вида) поверхностью с бурыми участками. На разрезе слои коры надпочечника визуально не определялись, ткань пестрого вида с участками желтоватого и бурого

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациента №1

Показатель	Результат	Референсный интервал	Единицы измерения
Биохимический анализ крови			
Натрий	139	136–145	ммоль/л
Хлориды	100,3	98–107	ммоль/л
Калий	5,15>	3,5–5,1	ммоль/л
Глюкоза	5,06	3,1–6,1	ммоль/л
Гормональный анализ крови			
Тестостерон	31,2>	11–28,2	нмоль/л
ФСГ	5,2	1,6–9,7	Ед/л
ЛГ	0,216<	2,5–11	Ед/л
СССГ	33,1	18,3–54,1	нмоль/л
Ренин (прямой)	500,0>	2,8–39,9	мЕд/л
Кортизол (утро)	340,8	171–536	нмоль/л
17-ОН прогестерон	148,7>	0,6–11,8	нмоль/л
АКТГ (утро)	454,8>	7,2–63,3	пг/мл

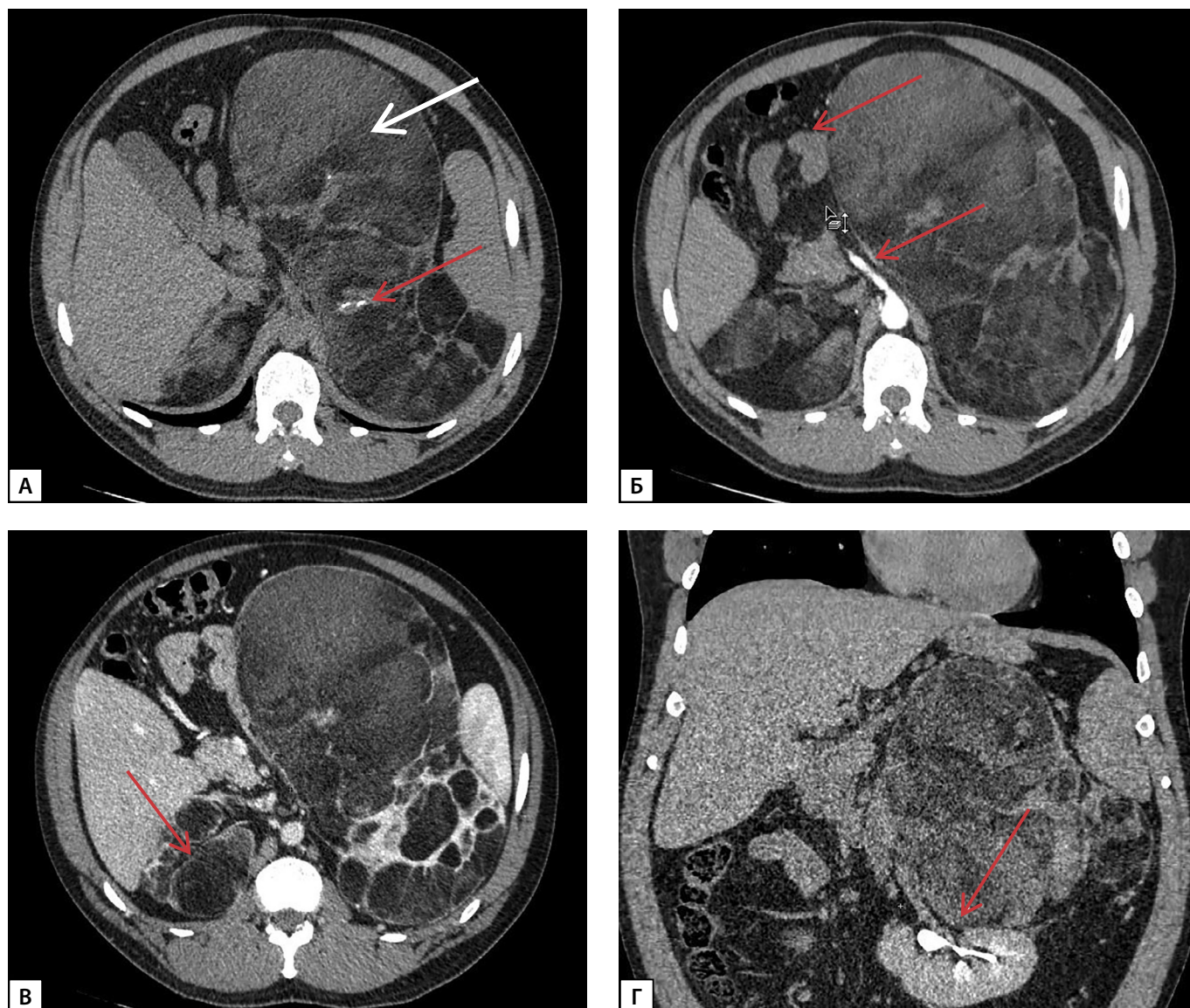


Рисунок 1. МСКТ надпочечников с контрастным усилением:

А — нативная фаза — левый надпочечник замещен крупным многоузловым жиросодержащим образованием (белая стрелка), в структуре образования кальцинаты (красная стрелка); Б — артериальная фаза — образование левого надпочечника оттесняет вправо петли тонкой кишки, двенадцатиперстную кишку, поджелудочную железу, брыжейку тонкой кишки, верхнюю брыжеечную артерию, чревный ствол (красные стрелки); В — венозная фаза — правый надпочечник замещен многоузловым жиросодержащим образованием с перегородками, прилежащим к правой доле печени (красная стрелка); Г — отсроченная фаза — образование левого надпочечника смещает почку книзу с ротацией ворот, оттесняет поперечный отдел ободочной кишки, селезенку влево (красная стрелка).



Рисунок 2. Макропрепарат гигантской миелолипомы левого надпочечника при ВДКН.

Таблица 2. Данные лабораторного обследования пациента №2

Показатель	Результат	Референсный интервал	Единицы измерения
Биохимический анализ крови			
Натрий	140,7	136–145	ммоль/л
Хлориды	105,2	98–107	ммоль/л
Калий	3,9	3,5–5,1	ммоль/л
Глюкоза	4,63	3,1–6,1	ммоль/л
Гормональный анализ крови			
Тестостерон	12,7	11–28,2	нмоль/л
Андростендион	35,0>	2,1–12,9	нмоль/л
Ренин (прямой)	121>	2,8–39,9	мЕд/л
17-ОН прогестерон	669>	0,6–11,8	нмоль/л
АКТГ (утро)	910,9>	7,2–63,3	пг/мл

цветов 1,5–8,0 см в наибольшем измерении (рис. 2). По данным микроскопического исследования, надпочечник представлен корковым веществом с расширенной пучковой зоной, содержащей небольшое количество онкоцитарных клеток, разделенных толстыми соединительнотканными прослойками, в строме описаны очаги лимфоидной инфильтрации, хромаффинные клетки не определялись. Морфологическая картина соответствовала диффузной гиперплазии надпочечника с обширными участками миелипопатозной метаплазии.

Клинический случай №2

Пациент Ч., 35 лет (31.01.1989 г.), в декабре 2023 г. находился на стационарном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На момент госпитализации пациента беспокоили тянущие боли в правом подреберье.

С рождения наблюдался по поводу вирильной формы ВДКН. Диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа. Длительно находится на постоянной заместительной терапии преднизолоном 10 мг/сут. Клинические данные за декомпенсацию отсутствовали.

Данные физикального обследования

Объективно: состояние удовлетворительное. Масса тела — 74,0 кг. Рост — 152 см. ИМТ — 32,0 кг/кв² (ожирение I). АД — 130/90 мм рт.ст. Пульс — 85 уд./мин. При пальпации в мошонке определяются образования обоих яичек «каменистой» плотности до 1 см. По органам и системам — без особенностей.

Учитывая полученные результаты анализов (табл. 2), свидетельствующие о декомпенсации заболевания: повышение уровней 17ОНР и АКТГ, в стационаре проведена коррекция терапии: отмена преднизолона с переводом на дексаметазон 1,25 мг/сут. На фоне скорректированной терапии наблюдалось снижение уровней показателей 17ОНР и АКТГ в динамике.

Данные инструментального обследования

В связи с жалобами на тянущие боли в правом подреберье выполнена МСКТ забрюшинного пространства: оба надпочечника деформированы, неравномерно утолщены за счет разнокалиберных узелков в структуре размера-

ми до 5–20 мм, неравномерно накапливают контрастный препарат; в медиальной ножке правого надпочечника обнаружено образование с бугристыми четкими контурами размерами до 50х42х42, неоднородное по структуре, с наличием кальцинатов, плотностью 26-86-157-93 HU (нативная — артериальная — венозная — отсроченная фазы соответственно), абсолютный коэффициент вымывания — 48,9%, относительный коэффициент вымывания — 40,8%, в левом надпочечнике — аналогичное образование размерами 22х25х18 мм (рис. 3).

С учетом злокачественного КТ-фенотипа принято решение о проведении дополнительного обследования — позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ с ФДГ) для установления злокачественного потенциала образований надпочечников. По данным ПЭТ-КТ с ФДГ от 08.02.2024 г., в правом надпочечнике определялось образование с SUV — 2,6–4,6, в левом — с SUV — 2,39. Проконсультирован эндокринным хирургом, на основании проведенного обследования показаний к хирургическому лечению не было выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение.

По данным УЗИ органов мошонки, яички определялись нормальных размеров, экзогенности, придатки не изменены, в области средостения с обеих сторон определялся неоднородной структуры участок справа — 1,5х1 см, слева — 0,7х1 см, что соответствовало двусторонним TART-опухолям. Рекомендовано динамическое наблюдение.

По данным денситометрии (DEXA), минеральная плотность костной ткани (МПК) соответствовала ожидаемым по возрасту значениям (-0,5 SD (по Z-критерию)). Выявлены метаболические осложнения ожирения в виде дислипидемии, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

При контрольном обследовании через 6 месяцев на фоне скорректированной терапии пациент отмечал прибавку массы тела на 4 кг (табл. 3).

По данным МСКТ надпочечников от 25.06.2024 г., надпочечники неравномерно утолщены за счет узелков плотностью от -20 ед. Н до 20 ед. Н, сливающихся в конгломераты максимальным размером справа 44х38х32 мм (с кальцинатами и жировыми включениями), слева — 22х15х18 мм. При сравнении с исследованием

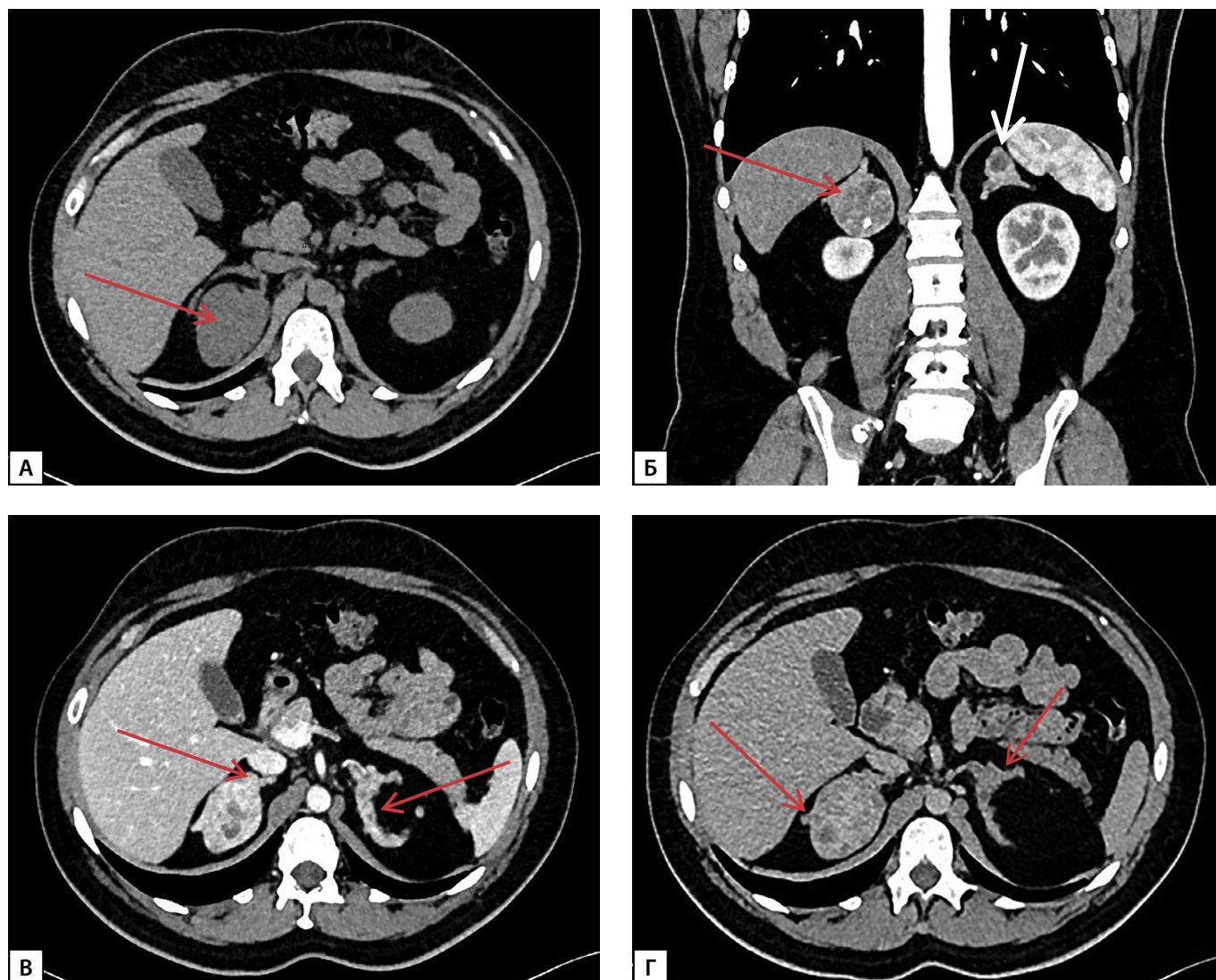


Рисунок 3. МСКТ надпочечников с контрастным усилением:

А — нативная фаза — в медиальной ножке правого надпочечника образование с бугристыми четкими контурами, неоднородное по структуре, с наличием кальцинатов (красная стрелка); Б — артериальная фаза — в левом надпочечнике аналогичное образование (белая стрелка); В — венозная фаза; Г — отсроченная фаза — оба надпочечника деформированы, неравномерно утолщены за счет разнокалиберных узелков в структуре (красные стрелки).

Таблица 3. Данные лабораторного обследования пациента №2 через 6 месяцев после коррекции терапии

Показатель	Результат	Референсный интервал	Единицы измерения
Биохимический анализ крови			
Натрий	138,1	136–145	ммоль/л
Хлориды	99,1	98–107	ммоль/л
Калий	4,55	3,5–5,1	ммоль/л
Гормональный анализ крови			
Тестостерон	12,7	11–28,2	нмоль/л
Андростендион	0,28	0,44–4,56	нг/мл
Общий бета-ХГЧ	<1,2	0–5	мМЕ/мл
Альфафетопротеин	0,72	0–5,8	МЕ/м
Ренин (прямой)	290,1>	2,8–39,9	мЕд/л
17-ОН прогестерон	8,38	0,6–11,8	нмоль/л
АКТГ (утро)	7,2	7,2–63,3	пг/мл
ЛГ	6,9	2,5–11,0	Ед/л

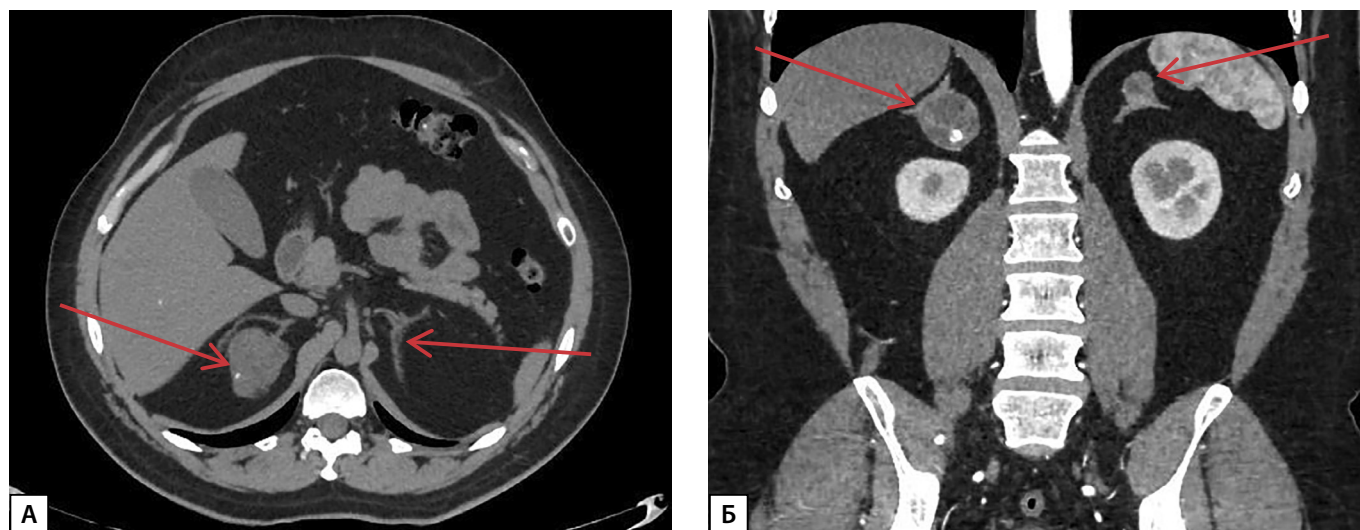


Рисунок 4. МСКТ надпочечников с контрастным усилением:

А — нативная фаза, Б — артериальная фаза — отмечается уменьшение размеров конгломератов узлов, уменьшение толщины надпочечников (красные стрелки).

от 16.10.2023 г. отмечалось уменьшение размеров конгломератов узлов и толщины надпочечников (рис. 4).

По результатам анализов скорректирована терапия: отменен дексаметазон с переводом на преднизолон 2,5 мг утром и вечером.

Пациент отправлен под динамическое наблюдение.

Клинический случай №3

Пациентка С., 37 лет (02.01.1987 г.), ежегодно наблюдается в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по поводу сольтерющей формы ВДКН.

Диагноз установлен в восьмимесячном возрасте. В возрасте 8 мес. в ЭНЦ выставлен диагноз «ВДКН», назначена терапия преднизолоном в дозе 1,25 мг и дезоксикортикостерона ацетатом (ДОКСА) 0,6–1,0 мг через 2 дня; с 1,5 года переведена на Кортинефф. В 7 месяцев, 2 и 3 года у пациентки отмечались сольтерющие кризы. В 3 года 9 месяцев проведен 1-й этап феминизирующей пластики. В 9–10 лет отмечались признаки передозировки ГКС — головные боли, стрии, прибавка в весе, а также признаки преждевременного полового развития без на-

ступления менархе. В 15 лет в связи с невозможностью достижения компенсации переведена на Кортэф 30 мг в сут. В 17 лет проведена интроитопластика.

На протяжении всей жизни проводилась коррекция доз ГКС в попытке адаптировать стандартные схемы использования, однако течение заболевания проходило с периодами передозировки и недостаточности доз медикаментозной терапии.

Данные физикального обследования

Общее состояние удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое. Вес — 104, кг. Рост — 154, см. Индекс массы тела — 43,9 (ожирение III ст.). Кожа сухая, отмечается ее мраморность, а также выраженная кожно-жировая деформация в области живота, короткая шея, скошенные ягодицы. Сердечно-сосудистая система: пульс — 90 уд./мин. Артериальное давление — 145/87 мм рт.ст. По остальным органам и системам — без особенностей.

Динамика показателей лабораторного обследования, а также получаемая терапия представлены в таблице 4.

Таблица 4. Данные лабораторного обследования и медикаментозной терапии пациентки №3 за период с 2016 по 2023 гг.

Год	Электролиты	Гормональное обследование	Принимаемая медикаментозная терапия
2015	Натрий — 140 ммоль/л, хлориды — 104 ммоль/л, калий — 4 ммоль/л	АКТГ (утро) — 6,5 пг/мл, ренин (прямой) — 9,4 мЕд/л, 17-ОНР — 4,6 нмоль/л	Преднизолон 5 мг утром и 3,75 мг вечером Флудрокортизон 0,1 мг 3/4 табл. 2 р/сут
2017	Натрий — 142 ммоль/л, хлориды — 104 ммоль/л, калий — 3,8 ммоль/л	АКТГ (утро) — 10,5 пг/мл, ренин (прямой) — 28,5 мЕд/л, 17-ОНР — 21,8 нмоль/л	Преднизолон 5 мг утром и 3,125 мг вечером Флудрокортизон 0,1 мг 3/4 табл. 2 р/сут
2019	Натрий — 139 ммоль/л, хлориды — 108 ммоль/л, калий — 4,4 ммоль/л	АКТГ (утро) — 22 пг/мл, Ренин (прямой) — 70,5 мЕд/л, 17-ОНР — 20,1 нмоль/л	Преднизолон 5 мг утром и 3,75 мг вечером Флудрокортизон 0,1 мг 3/4+1/8 табл. утром, 1/4 т вечером
2020	Натрий — 141 ммоль/л, хлориды — 107 ммоль/л, калий — 4 ммоль/л	АКТГ (утро) — 322,4 пг/мл, ренин (прямой) — 71,7 мЕд/л, 17-ОНР — 200 нмоль/л	Гидрокортизон по схеме 15-10-5 мг Флудрокортизон 0,1 мг 2 р/сут
2023	Натрий — 138,1 ммоль/л, хлориды — 104 ммоль/л, калий — 3,44 ммоль/л	АКТГ (утро) — 58,36 пг/мл, ренин (прямой) — 17,13 мЕд/л, 17-ОНР — 130,8 нмоль/л	Гидрокортизон по схеме 15-10-7,5 мг Флудрокортизон 0,1 мг 2 р/сут

Данные инструментального обследования

В 2005 г. впервые, по данным КТ надпочечников, диагностировали объемное образование размером 0,8–1,0 см слева. В последующем неоднократно выполняли КТ надпочечников для динамической оценки. На момент последней госпитализации в 2023 г., по данным МСКТ в динамике, в дистальных отделах латеральной и медиальной ножек правого надпочечника определялось образование размерами 25х19х20 мм округлой формы с ровными четкими контурами, наличием кальцинатов в структуре, неоднородной плотности от -4НУ до 20НУ в нативную фазу исследования, в теле левого надпочечника сохранялось образование жировой плотности (-108НУ), с ровными четкими контурами, размерами до 17х12х16 мм. Данные образования трактованы как двусторонние миелолипомы небольшого размера (рис. 5).

С целью выявления патологии яичников пациентке проведено УЗИ органов малого таза, по данным которого в правом яичнике выявлено анэхогенное образование размерами 4,2х3,7 см (фолликулярная киста?). Со слов, нарушения менструального цикла отсутствовали. Осмотрена гинекологом, рекомендовано динамическое обследование через 3 месяца.

При обследовании у пациентки выявлен комплекс метаболических нарушений: ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, НАЖБП и инсулинорезистентность, в связи с чем ежедневно принимала метформин и аллопуринол. По данным DEXA снижения МПК не выявлено.

С учетом доброкачественного характера, а также небольших размеров образований рекомендовано динамическое наблюдение с проведением МСКТ без контрастного усиления через 2 года. Также с учетом наличия у пациентки множественных осложнений не только самого заболевания, но и длительного лечения ГКС, наибольший риск представляла непосредственно сердечно-сосудистая система. В связи с этим рекомендован регулярный мониторинг состояния сердечно-сосуди-

стой системы, включающий контроль артериального давления, липидного профиля, уровня глюкозы, а также своевременную коррекцию выявленных нарушений.

Клинический случай №4

Пациент Б., 72 года (05.09.1946 г.), в апреле 2019 г. обратился к эндокринному хирургу в ФГБУ НМИЦ эндокринологии с жалобами на боль в поясничной области.

В 1964 г. в возрасте 18 лет поставлен диагноз вирильной формы «ВДКН». Эндокринологом инициирована терапия ГКС (дексаметазон), которую пациент принимал и самостоятельно отменил через 2 года. Со слов больного, в дошкольном возрасте опережал в росте сверстников, затем с 7 лет отмечалось отставание. В период с 20 до 50 лет терапию не получал. В возрасте 50 лет стала беспокоить слабость, быстрая утомляемость и выпадение волос. Не обследовался, не лечился. С 2018 г. стала нарастать выраженная слабость, появились боли в пояснице. В связи с чем обратился за медицинской помощью, после дообследования (медицинская документация не предоставлена) эндокринологом возобновлена заместительная терапия (преднизолон 5 мг утром, 2,5 мг вечером).

Данные физикального обследования

При осмотре обращает внимание низкорослость — рост составляет 145 см. Вес — 62,0 кг (ИМТ — 29). Пульс — 72 уд./мин. Артериальное давление — 145/87 мм рт.ст. По остальным органам и системам — без особенностей.

Данные лабораторного обследования (табл. 5) (на фоне терапии преднизолоном 7,5 мг/сут)

По результатам представленных данных, с учетом клинической картины, доза ГКС терапии адекватна. Выявлены возрастные признаки первичного гипогонадизма (повышение ЛГ, ФСГ, снижение тестостерона), коррекция которых не требовалась.



Рисунок 5. МСКТ надпочечников, нативная фаза:

А — в дистальных отделах латеральной и медиальной ножек правого надпочечника образование округлой формы с ровными четкими контурами, наличием кальцинатов в структуре (белая стрелка); Б — в теле левого надпочечника образование жировой плотности, с ровными четкими контурами (красная стрелка).

Таблица 5. Данные лабораторного обследования пациента №4 при первичном обращении (апрель 2019 г.) через 6 месяцев после коррекции терапии

Показатель	Результат	Референсный интервал	Единицы измерения
Биохимический анализ крови			
Натрий	141	136–145	ммоль/л
Хлориды	103	98–107	ммоль/л
Калий	4,8	3,5–5,1	ммоль/л
Гормональный анализ крови			
Тестостерон	0,42	2,4–6,7	мкг/л
Андростендион	1,05	0,44–4,56	нг/мл
17-ОН прогестерон	7,45	0,6–11,8	нмоль/л
АКТГ (утро)	77	7,2–63,3	пг/мл
ЛГ	51	2,5–11,0	Ед/л



Рисунок 6. МСКТ надпочечников, нативная фаза:

А — образование правого надпочечника округлой формы с ровными четкими контурами, наличием кальцинатов в структуре (белая стрелка);
Б — образование левого надпочечника с ровными четкими контурами (красная стрелка).

Данные инструментального обследования

Также в апреле 2019 г. при МСКТ впервые выявлено образование правого надпочечника размерами 11х12х12 см с четкими ровными контурами, без признаков инвазивного роста, неоднородной структуры, плотностью от 5 до 40 ед.Н, накопление только периферическими участками опухоли, в области левого надпочечника — образование размерами 2,2х1,7х1,6 см, с нативной плотностью 13 HU (рис. 6).

С учетом размера образования, а также наличия высокоплотных участков рекомендовано проведение ПЭТ-КТ с ФДГ, которое пациенту выполнено в мае 2019 г. По данным вышеуказанного исследования, отмечалось неравномерное накопление SUV 2,48–2,59–3,93 по периферии тканевым компонентом правого надпочечника; образованием латеральной ножки левого надпочечника 1,7х1,3 см — SUV 3,27; гипофизом (без наличия образования) — SUV 5,16.

Принято решение о динамическом наблюдении пациента с повторной оценкой размера образований надпочечника через 6 месяцев.

При контрольной явке пациент отмечал нарастание болей в поясничной области. При МСКТ надпочечников без контрастного усиления в октябре 2019 г. в области правого надпочечника выявлено объемное образование

неоднородной структуры, плотностью от 16 до 46 HU, размерами 11,9х13,2х12,5 см, в структуре образования визуализировались множественные кальцинаты, преимущественно на периферии, без признаков инвазивного роста, в латеральной ножке левого надпочечника — образование с ровными четкими контурами размерами 2,0х1,7х1,8 см, плотностью от 16 до 23 HU.

С учетом усиления болей в поясничной области, после исключения других причин болевого синдрома, принято решение об оперативном лечении пациента.

02.12.2019 г. под общим обезболиванием выполнена правосторонняя торакофренолапаротомия, правосторонняя адреналэктомия с опухолью.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки после оперативного вмешательства.

При макроскопическом исследовании послеоперационного материала на разрезе отмечалась опухоль с жировой клетчаткой размером 15,0 см в наибольшем измерении (макропрепарат представлен на рис. 7), режущаяся с хрустом. По данным микроскопического исследования, к истонченному надпочечнику прилежала четко отграниченная тотально некротизированная опухоль без признаков васкулярной и капсулярной инвазии, местами инфильтрированная лейкоцитами,



Рисунок 7. Макропрепарат: totally некротизированная опухоль правого надпочечника пациента с ВДКН.

с очагами кровоизлияний и оссификации по периферии опухоли. Морфологическая картина соответствовала totally некротизированной опухоли надпочечника.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВДКН характеризуется сложными гормональными нарушениями, потенциально опасными для жизни и приводящими к серьезным осложнениям. Несмотря на развитие заместительной терапии, контроль заболевания остается сложной задачей, что подтверждают представленные клинические случаи.

Распространенность образований надпочечников среди пациентов с ВДКН достаточно велика и достигает, по данным Reisch и соавт. [9], 82%. В представленном Nermoen и соавт. метаанализе у 29,3 % лиц с ВДКН выявлены опухоли надпочечников, четверть из которых были представлены миелолипомами [7]. Установлено, что увеличение общего объема надпочечников и их гиперплазия коррелируют с неудовлетворительным контролем и неблагоприятными долгосрочными исходами [8, 9, 10]. Как было упомянуто ранее, высокий уровень АКТГ действует как фактор роста на клетки надпочечников и, таким образом, приводит к гиперплазии надпочечников [8, 10, 12]. Является ли повышенный уровень АКТГ также причиной формирования роста опухолей, на данный момент неясно, но это может быть одной из причин высокой распространенности миелолипом и аденом надпочечников при ВДКН [9]. Было обнаружено, что АКТГ может способствовать, по крайней мере, развитию и росту миелолипомы [12] (рис. 8).

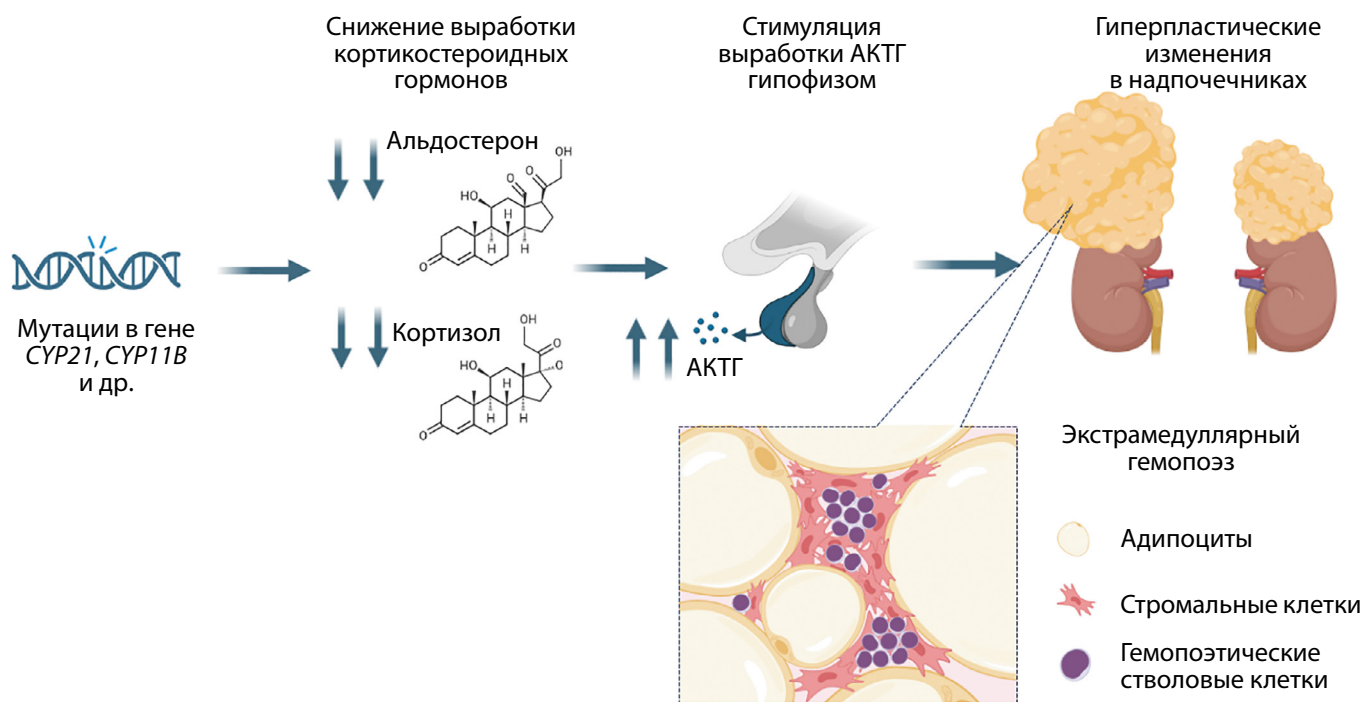


Рисунок 8. Потенциальный патогенетический механизм развития миелолипом надпочечников при ВДКН.

ВДКН развивается в результате генетической мутации, чаще всего затрагивающей ген, кодирующий фермент **21-α-гидроксилазу**, что приводит к нарушению стероидогенеза и недостаточной выработке двух ключевых кортикостероидов — **кортизола и альдостерона**. В условиях данного дефицита гипопиизм, по механизму обратной отрицательной связи, усиливает продукцию **АКТГ**. Длительное повышение уровня АКТГ может индуцировать экстрамедуллярный гемопоэз в надпочечниках, способствуя замещению аденокортикальной ткани миелоидной, что, в свою очередь, приводит к развитию и прогрессирующему росту миелолипом. Изображение создано в программе Biorender.com.

Миелолипома надпочечников — относительно редкое доброкачественное образование, содержащее в основном жир и кроветворные элементы, напоминающие костный мозг. При КТ для миелолипом характерна мозаичная структура: показатели нативной плотности макроскопических участков жира имеют отрицательные денситометрические показатели (<0 HU), в свою очередь для миелоидного компонента характерна высокая плотность (>15 HU). В некоторых случаях миелолипомы практически полностью представлены миелоидным компонентом, что затрудняет их дифференциальную диагностику с аденомами и адренокортикальным раком (АКР). Хотя АКР при ВДКН встречается крайне редко, и в настоящее время нет данных об увеличении риска развития данного состояния у пациентов с ВДКН, тем не менее описаны случаи сочетания миелолипом и АКР [13, 14, 15].

В большинстве случаев ПЭТ-КТ с ФДГ позволяет провести дифференциальную диагностику между различными образованиями надпочечников с неопределенным и злокачественным КТ-фенотипом. Высокая метаболическая активность (SUV более 3,5 или превышающая SUV печени в 1,5 раза) служит критерием, с высокой вероятностью указывающим на злокачественный характер опухоли. При ПЭТ-КТ миелолипомы обычно демонстрируют поглощение ФДГ ниже, чем в печени [16, 17]. В редких случаях миелолипома с обширными аденоматозными и кроветворными элементами может демонстрировать высокое поглощение ФДГ [18, 19]. В клинических наблюдениях №2, 4, учитывая размеры и высокую плотность образований, с целью дифференциальной диагностики выполнено ПЭТ-КТ, что позволило установить низкий злокачественный потенциал образований. При наличии у пациента с ВДКН повышенного накопления образований надпочечника ФДГ при ПЭТ-КТ в качестве дополнительного диагностического критерия может быть использована оценка динамики роста образований по КТ. Миелолипомы и аденомы отличаются относительно медленным ростом в отличие от АКР. В большинстве случаев больным с объемными образованиями надпочечника при ВДКН не требуется хирургическое лечение. Основным показанием к оперативному лечению является синдром механической компрессии органов брюшной полости, что представлено в клинических случаях №1, 4. Другими показаниями могут быть некомпенсируемая гиперандрогения у женщин и — в редких случаях — невозможность дифференциальной диагностики со злокачественным образованием.

Длительная декомпенсация заболевания, ассоциированная с недостаточной дозой ГКС, может приводить к развитию TART-опухолей — очагов адренокортикальной ткани в яичках. Онтогенетически TART рассматриваются как аберрантные адренокортикальные клетки, которые мигрируют вместе с гонадами из мочеполового гребня во время развития плода; однако они также могут происходить из плюрипотентных стероидогенных клеток или быть предшественниками клеток Лейдига [1]. TART в основном двусторонние, и в среднем встречаются у 37% мужчин

с классической врожденной гиперплазией надпочечников. Распространенность TART увеличивается с возрастом и связана с типом мутации *CYP21A2*. Дифференциальная диагностика между TART и опухолями клеток Лейдига затруднена [20]. Динамическое наблюдение пациентов сводится в первую очередь к оценке тестикулярной функции и роста опухолей по данным УЗИ или МРТ мошонки. Рост образований, как правило, приводит к сдавливанию сети яичка, перитубулярному фиброзу, гиалинизации, а также лимфоцитарной инфильтрации и, как следствие, необратимому повреждению паренхимы тестикул. В представленных клинических случаях №1 и №2 у обоих пациентов выявлены TART-опухоли, однако у пациента, длительно находившегося в состоянии декомпенсации, образования яичек были значительно больше, в связи с чем можно предполагать некую корреляцию между уровнями АКТГ, длительностью декомпенсации и размерами опухолей. По данным Stikkelbroeck и соавт., на фоне интенсификации терапии ГКС можно ожидать регресс TART, особенно если они обнаружены на ранней стадии [21, 22].

Представленные наблюдения подчеркивают необходимость тщательного мониторингирования пациентов с ВДКН, своевременной коррекции доз заместительной терапии и использования современных методов визуализации для оценки надпочечниковых образований. Ключевыми аспектами улучшения прогноза и качества жизни пациентов с ВДКН являются оптимизация терапевтических схем, обеспечение эффективного перехода из педиатрической службы под наблюдение врачей-эндокринологов для взрослых, а также длительное психологическое сопровождение на всех этапах жизни. При этом последнее не только способствует улучшению психоэмоционального состояния, но и играет важную роль в повышении приверженности пациентов к лечению, что существенно влияет на снижение риска долгосрочных осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для разработки более точных терапевтических стратегий, учитывающих особенности гормональной регуляции у пациентов с ВДКН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий». Регистрационный номер 123021300098-7.

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023;401(10372):227-244. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7)
2. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019 Jan 1;104(1):39-40. doi: 10.1210/jc.2018-02371]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(11):4043-4088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
3. Карева М.В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — Москва; 2019. [Kareva MV. Vrozhdannaya disfunkciya kory nadpocheknikov u detej: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyj podhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorovya. [dissertation] Moscow; 2019. (In Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincenr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/kareva_doctorskaya_final_26_11_18.pdf
4. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 345-382. [Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345-382. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12787>
5. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):39-40. doi: 10.1210/jc.2018-02371]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-4088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
6. Шифман Б.М., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Поздние осложнения классической формы врожденной дисфункции коры надпочечников и ее неадекватного лечения у мужчин (клинический случай с обзором литературы). // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т. 16. — №4 — С. 90-102. [Shifman BM, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Late consequences of classic congenital adrenal hyperplasia and its long-term poor control in men (case report and literature review). *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):90-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10032>
7. Nermoen I, Falhammar H. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors and Myelolipomas in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2020;26(11):1351-1365. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2020-0058>
8. El-Maouche D, Hannah-Shmouni F, Mallappa A, et al. Adrenal morphology and associated comorbidities in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):247-255. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13996>
9. Reisch N, Scherr M, Flade L, et al. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2065-2072. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1929>
10. Kim TM, Kim JH, Jang HN, Choi MH, Cho JY, Kim SY. Adrenal Morphology as an Indicator of Long-Term Disease Control in Adults with Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(1):124-137. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1278>
11. Calissendorff J, Juhlin CC, Sundin A, et al. Adrenal myelolipomas. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):767-775. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00178-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00178-9)
12. Sahlander F, Patrova J, Mannheimer B, Lindh JD, Falhammar H. Congenital adrenal hyperplasia in patients with adrenal tumors: a population-based case-control study. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(3):559-565. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01933-0>
13. Łebek-Szatańska A, Nowak KM, Samsel R, et al. Adrenocortical carcinoma associated with giant bilateral myelolipomas in classic congenital adrenal hyperplasia. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(7-8):549-550. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.14788>
14. Libé R, Arlt W, Louiset E, et al. A feminizing adrenocortical carcinoma in the context of a late onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1943-1944. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1342>
15. Pakalnis MG, Ishigami K, Pakalnis BL, et al. Adrenal collision tumour comprised of adrenocortical carcinoma and myelolipoma in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020;64(1):67-68. doi: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12961>
16. Gemmel F, Bruinsma H, Oomen P, et al. PET/CT incidental detection of bilateral adrenal myelolipomas in a patient with a huge maxillary sinus carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2010;35(2):132-133. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3181c7c007>
17. Elaini AB, Shetty SK, Chapman VM, et al. Improved detection and characterization of adrenal disease with PET-CT. *Radiographics*. 2007;27(3):755-767. doi: <https://doi.org/10.1148/rq.273055031>
18. Ludwig V, Rice MH, Martin WH, et al. 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in a giant adrenal myelolipoma. *Mol Imaging Biol*. 2002;4(5):355-358. doi: [https://doi.org/10.1016/s1536-1632\(02\)00018-5](https://doi.org/10.1016/s1536-1632(02)00018-5)
19. Castinetti F, Verschueren A, Cassagneau P, et al. Adrenal myelolipoma: an unusual cause of bilateral highly 18F-FDG-avid adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2577-2578. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1713>
20. Engels M, Span PN, van Herwaarden AE, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors: Current Insights on Prevalence, Characteristics, Origin, and Treatment. *Endocr Rev*. 2019;40(4):973-987. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00258>
21. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Suliman HM, et al. Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2.6 years. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(4):645-653. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.4.645>
22. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al. Increased liver enzymes in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr J*. 2009;56(4):601-608. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k08e-312>

Рукопись получена: 28.01.2024. Одобрена к публикации: 17.02.2025. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гаджимурадова Мансурат Мурадовна**, аспирант [Mansurat M. Gadzhimuradova, MD]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117292 Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0918-0544>; email: mnsurat@mail.ru

Шевэ Анастасия, к.м.н. [Anastassia Chevais, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>;

SPIN-код: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>;

SPIN-код: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Голубкина Юлия Юрьевна, н.с. [Yulia Y. Golubkina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0270-4429>;

SPIN-код: 6110-0865; e-mail: dr.golubkina@gmail.com

Иващенко Ксения Валерьевна, аспирант [Kseniya V. Ivashchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-7809>; e-mail: kseniya223@mail.ru

Ладыгина Дарья Олеговна, к.м.н. [Daria O. Ladygina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6418-7060>; SPIN-код: 7958-9435; e-mail: d8050005@gmail.com

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [Maria V. Vorontsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>; SPIN: 4168-6851; e-mail: maria.vorontsova.endo@gmail.com

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

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Prof, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-387; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrinentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Тарбаева Н.В., Голубкина Ю.Ю., Гаджимурадова М.М., Иващенко К.В., Ладыгина Д.О., Воронцова М.В., Безлепкина О.Б., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Сложность дифференциального диагноза объемных образований надпочечника при врожденной дисфункции коры надпочечников: серия клинических случаев // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 22-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13564>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Tarbaeva NV, Golubkina YY, Gadzhimuradova MM, Ivashchenko KV, Ladygina DO, Vorontsova MV, Bezlepina OB, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Difficulty with differential diagnosis on adrenal lesions in congenital adrenal cortex dysfunction: a series of clinical cases. *Problems of endocrinology*. 2025;71(2):22-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13564>

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОБРАЗОВАНИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ: ПРИОТКРЫВАЯ ЗАВЕСУ ТАЙНЫ



© Х.В. Багирова*, О.Ю. Спасская, Е.И. Ким, А.А. Лавренюк, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — частое эндокринное нарушение, характеризующееся автономной секрецией паратормона измененными околощитовидными железами (ОЩЖ). В большинстве случаев ПГПТ является спорадическим заболеванием, 5–10% наблюдений приходится на долю генетически детерминированных синдромальных и несиндромальных форм. Изучение семей с наследственными формами ПГПТ привело к открытию основных генов-онкосупрессоров и протоонкогенов, соматические мутации которых лежат в основе развития многих спорадических опухолей ОЩЖ. Отдельный интерес в контексте патогенеза первичного гиперпаратиреоза уделяется изучению механизмов эпигенетической регуляции в ткани опухоли. В первой части обзора будут рассмотрены вопросы классификации, морфологии и этиологии ПГПТ. Во второй мы представим резюме основных исследований с применением генетического анализа, разделив их в зависимости от применяемого метода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; образования околощитовидных желез; генетические методы исследования; сравнительная геномная гибридизация; полноэкзомное секвенирование; полногеномное секвенирование; РНК-секвенирование; эпигенетика.

GENETIC PROFILING OF PARATHYROID TUMOURS: LIFTING THE VEIL OF MYSTERY

© Hanum V. Bagirova*, Olga Yu. Spasskaya, Ekaterina I. Kim, Anastasiia A. Lavreniuk, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research centre, Moscow, Russia

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder characterized by autonomous secretion of parathyroid hormone by altered parathyroid glands. In most cases PHPT is a sporadic disease, 5–10% of observations are genetically determined syndromal and non-syndromal forms. Studies of families with hereditary forms of PHPT have led to the discovery of key oncosuppressor genes and proto-oncogenes whose somatic mutations underlie the development of many sporadic parathyroid tumors. Another interest in the pathogenesis of primary hyperparathyroidism is studying mechanisms of epigenetic regulation in tumor tissue. In the first part of this review, we will discuss the classification, morphology, and etiology of PHPT. In the second part, we will present a summary of the most important studies using genetic analysis, classified according to the method used.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; parathyroid tumours; genetic research methods; comparative genomic hybridisation; whole exome sequencing; whole genome sequencing; RNA sequencing; epigenetics.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — частое эндокринное заболевание с распространенностью 0,4–82 случая на 100 000 человек [1]. ПГПТ характеризуется автономной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) измененными околощитовидными железами (ОЩЖ), а также верхне-нормальным или повышенным уровнем кальция крови [2]. В большинстве случаев ПГПТ является спорадическим заболеванием, 5–10% наблюдений приходится на долю наследственных синдромальных и несиндромальных форм [3, 4]. Как правило, ПГПТ диагностируется на 5–6 декадах жизни, однако для наследственных форм характерна более ранняя манифестация заболевания [5].

Клиническая картина ПГПТ варьирует от неспецифических симптомов, таких как слабость, повышен-

ная утомляемость, снижение эмоционального фона, до ярких проявлений, связанных с поражением ключевых «органов-мишеней». К ним относятся нефролитиаз/нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, генерализованные боли и деформация скелета, остеопороз, кистозно-фиброзный остеоит [6]. Вопрос о «неклассических» проявлениях ПГПТ остается актуальным, в ряде исследований отмечена ассоциация ПГПТ с развитием патологии сердечно-сосудистой системы и когнитивными нарушениями [7].

В настоящее время основным методом лечения ПГПТ остается хирургический. Объем операции зависит от количества пораженных ОЩЖ, злокачественного потенциала опухоли. Для большинства пациентов с ПГПТ и солитарной аденомой операцией выбора является селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ). При мультигландулярном поражении чаще проводится субтотальная или тотальная

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ПТЭ. В случае карциномы ОЩЖ оптимальным объемом считается удаление опухоли с ипсилатеральной долей ЩЖ (резекция *en bloc*). Однако методы топической диагностики при множественном поражении имеют достаточно низкую чувствительность и специфичность и не всегда позволяют достоверно визуализировать все измененные ОЩЖ на дооперационном этапе [8, 9], надежные критерии предоперационной диагностики карциномы отсутствуют [10, 11], эти факторы сопряжены с высоким риском персистенции/рецидива при мультигландулярном и злокачественном поражении ОЩЖ. Таким образом, существует потребность в изучении молекулярных механизмов патогенеза и поиске специфических биомаркеров, на основании которых можно планировать оптимальную тактику в каждом конкретном случае. Кроме того, анализ молекулярно-биологического профиля карциномы ОЩЖ может способствовать выявлению потенциальных мишеней для таргетной терапии.

В первой части обзора будут рассмотрены вопросы классификации, морфологии и этиологии ПГПТ, как при спорадических, так и наследственных формах. Во второй мы представим резюме основных исследований с применением генетического анализа, разделив их в зависимости от применяемого метода.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Классификация опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. (5-е издание) включает 4 основных типа образований ОЩЖ: аденома, атипическая опухоль (АО), карцинома и множественные неоплазии [12]. Эксперты ВОЗ предложили отойти от ранее используемого термина «гиперплазия» в контексте ПГПТ и оставить его только для вторичного гиперпаратиреоза вследствие хронической болезни почек (ХБП). Данные изменения в классификации аргументированы тем, что при полигландулярном поражении у пациентов с ПГПТ наблюдаются множественные «клональные» неопластические процессы, поэтому более правильным является термин «множественные аденомы/множественные неоплазии ОЩЖ». Стоит также отметить, что в новом издании «атипическая аденома» была заменена на «атипическую опухоль», что подчеркивает ее неопределенный злокачественный потенциал [13]. Новая классификация ВОЗ 2022 г. также вводит понятие опухолей ОЩЖ со сниженной экспрессией парафибрина, тем самым подчеркивая необходимость проведение молекулярно-генетического исследования для выявления герминальной мутации *CDC73*.

ПГПТ в 85–90% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, примерно в 5–10% случаев — множественными неоплазиями ОЩЖ; в 1% — раком ОЩЖ. Частота АО ОЩЖ варьирует от 0,5 до 4,4% случаев, однако истинная распространенность неизвестна.

Солитарные аденомы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, в соотношении 3:1 [14]. Большинство из них — инкапсулированные новообразования, состоящие из главных клеток, находящихся в разных стадиях секреторного цикла. До 20% аденом могут быть эктопированы, в основном в средостение, щитовидную железу, трахеопищеводную борозду и ретроэзофагеальные ткани.

При АО соотношение женщин и мужчин составляет 1,5:1 [15]. Диагноз устанавливается в ходе морфологического исследования при наличии подозрительных в отношении злокачественного потенциала признаков: фиброзные тяжи, некрозы, высокая митотическая активность (>5/50 полей зрения при большом увеличении), ядерная атипия, солидный или трабекулярный тип строения, сращение с соседними структурами (без прорастания), наличие опухолевых клеток в окружающей капсуле, но при отсутствии достоверных признаков инвазии. В случае возникновения регионарных или отдаленных метастазов за время наблюдения диагноз АО может быть пересмотрен [16].

Карцинома ОЩЖ встречается в равной степени у мужчин и женщин [17]. Морфологические критерии карциномы включают истинные признаки инвазивного роста (сосудистую и/или лимфатическую, и/или периневральную, и/или инвазию в соседние структуры), а также наличие документированных метастазов [12].

Множественное (полигландулярное) поражение подразумевает вовлечение в патологический процесс синхронно или метакронно двух и более ОЩЖ, может развиваться как в рамках наследственных синдромов, и быть спорадическим. По данным литературы, частота множественного поражения при спорадическом ПГПТ варьирует от 8 до 33% [18, 19]. Насколько морфологическая картина при наследственных формах ПГПТ сопоставима со спорадическим первично множественным поражением ОЩЖ, остается неясным [12, 20].

ЭТИОЛОГИЯ ПГПТ

Ранее пожилой возраст, женский пол, дефицит эстрогенов, облучение шеи в анамнезе рассматривались в качестве ключевых факторов развития ПГПТ, но на сегодняшний день их главенствующая роль представляется сомнительной [21]. Развитие генетических методов исследования стало новым шагом в понимании туморогенеза ОЩЖ.

В настоящее время выделяют 2 ключевых гена, ассоциированных с развитием спорадических аденом ОЩЖ при ПГПТ, — *MEN1* и *CCND1*, что также было подтверждено в экспериментальных работах на мышиных моделях. Оба гена расположены на 11-й хромосоме (11q13), как и ген, кодирующий синтез паратиреоидного гормона (*PTH*, 11p15) [22, 23].

Биаллельные инактивирующие соматические мутации в *MEN1* наблюдаются в 25–40% случаев спорадических опухолей ОЩЖ, что является наиболее частым генетическим соматическим нарушением [24, 25]. Интересно, что началом поиска соматических мутаций в этом гене при спорадических новообразованиях послужила первоначальная его идентификация в 1997 году с помощью позиционного клонирования у членов семьи с синдромом МЭН-1 [26].

Менин, продукт гена *MEN1*, представляет собой повсеместно экспрессируемый, преимущественно ядерный белок с молекулярной массой 67 кДа, без собственной ферментативной активности. Ранее менин рассматривался только в качестве опухолевого супрессора, в настоящее время воспринимается скорее как молекулярный адаптер. С помощью рецепторного «кармана» менин

связывается и с транскрипционным фактором JunD (относящийся к семейству белка-активатора 1 и участвующий в подавлении пролиферативной активности клетки), и с гистон-модифицирующей метилтрансферазой (MLL1), однако эффекты от этих взаимодействий диаметрально противоположны. В первом случае запускается онкоусупрессия, во втором — наоборот рост опухоли [27].

Перицентрические инверсии 11-й хромосомы с участием промотора генов *PTH* и *CCND1* обнаруживаются примерно в 8% спорадических образований ОЩЖ, при этом гиперэкспрессия *CCND1* наблюдается значительно чаще — в 20–40% аденом и примерно в 90% карцином ОЩЖ [28]. Циклин D1, кодируемый *CCND1*, регулирует переход G1/S в клеточном цикле. Циклин D1 способствует фосфорилированию белка ретинобластомы (Rb) и других субстратов путем связывания с циклин-зависимой киназой 4/6 (CDK4/6 — cyclin-dependent kinase 4/6), что приводит к быстрому делению клеток. Инверсия 11 хромосомы вблизи центромеры ассоциирована со смещением промоторной последовательности гена *PTH* непосредственно перед *CCND1*, что приводит к усилению экспрессии циклина D1 и активации CDK [29].

В патогенезе спорадических аденом изучается роль генов, кодирующих ингибиторы циклин-зависимых киназ (*CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2*). Ингибиторы циклин-зависимой киназы — белки, блокирующие активность CDK отдельно или в комплексе с циклином в фазе G1 клеточного цикла. Также описаны мутации в генах кальций чувствительного рецептора (*CASR*), бета-катенина (*CTNNB1*), метилтрансферазы, катализирующей триметилирование гистона H3 по лизину 27 (*EZH2*), X-связанного белка цинкового пальца (*ZFX*). Однако их вклад в развитие заболевания все еще неопределенный [30].

Карцинома ОЩЖ в большей степени ассоциирована с мутациями в гене *CDC73*, расположенном на длинном плече 1-й хромосомы (1q31.2). Он состоит из 17 экзонов и кодирует белок парафибромин. Более 75% спорадических карцином ОЩЖ имеют двувалентную соматическую инактивацию/потерю гена *CDC73*, а отсутствие экспрессии парафибромина наблюдается в 33–62% случаев. Парафибромин — компонент полимераза-ассоциированного фактора 1 (PAF1), взаимодействующего с РНК-полимеразой II типа в процессе транскрипции ДНК. В зависимости от типа клетки парафибромин может функционировать как онкосупрессор или онкоген. В опухолях ОЩЖ потеря гетерозиготности в локусе 1q31.2 у пациентов с герминальными мутациями гена *CDC73* указывает на биаллельную инактивацию гена, что подтверждает роль парафибромина как онкосупрессора. Соматические мутации в гене *CDC73* в спорадических аденомах могут выявляться в 4% случаев [31, 32].

Работы, посвященные генетическому профилированию при АО ОЩЖ, лимитированы. В отличие от аденом и карцином, при АО мутации в генах *MEN1* и *CDC73* определяются редко [15]. Имеются данные о потенциальной роли генов *CDKN1A*, *CDKN2A*, *RB*, а также гена фермента липидной фосфатазы *PTEN*. Ген *PTEN* кодирует фосфатазу с двойной субстратной специфичностью, негативно регулирующей PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь, что делает ее онкосупрессором [33].

Этиология генетически детерминированных форм ПГПТ представляет собой более изученный вопрос. Несмотря на идентифицированные мутации, «избирательность» поражения органов эндокринной системы до сих пор не имеет четкого молекулярно-генетического обоснования. При наследственных синдромах герминальная мутация в генах-онкосупрессорах сопровождается соматической мутацией в ткани опухоли, что и приводит к потере гетерозиготности. Эта генетическая модель неоплазии, включающая две рецессивные мутации в развитии опухолей, известна как гипотеза двух ударов Альфреда Кнудсона [34, 35]. Основные наследственные формы ПГПТ и их генетические причины представлены в таблице 1.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГЕНОМНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ

Возможность анализировать хромосомные aberrации появилась благодаря методу сравнительной геномной гибридизации (CGH), опыт применения которого для исследования ткани опухолей впервые был описан Kallioniemi A. и соавт. [36]. CGH оказалась мощным инструментом в изучении генетических механизмов развития опухолей ОЩЖ на уровне хромосомных изменений, а также основой для дальнейших исследований с применением передовых геномных технологий.

В 1998 г., Agarwal S.K. и соавт. провели сравнительный анализ 10 аденом и 10 карцином ОЩЖ с использованием CGH. При аденомах хромосомные aberrации наблюдались практически во всех хромосомах, за исключением 8, в то время как в карциномах хромосомы 2, 9, 10 и 21 не претерпевали никаких изменений. В аденомах чаще наблюдались делеции 11, 17 и 22-й хромосомы, а в карциномах — делеции 1p и 17-й, а также дупликации 5-й хромосомы. В 40% случаев карцином была выявлена потеря аллеля на хромосомном плече 1p. В 2/10 случаев аденом наблюдалась полная утрата 11-й хромосомы, а в двух других — утрата ее длинного плеча 11q [37].

Позднее, в 1999 г., Farnebo F. и соавт. провели CGH анализ 44 солитарных аденом ОЩЖ. Было установлено, что в спорадических аденомах делеции чаще происходят в хромосомах 11 (38%), 15q (27%) и 1p (19%), в то время как амплификации преимущественно выявляются в 19p (15%) и 7p (12%). Также были обнаружены множественные aberrации в спорадических опухолях с соматической мутацией и/или потерей гетерозиготности *MEN1* [38].

Kytölä S. и соавт. проанализировали 29 образцов карцином ОЩЖ. Хромосомные aberrации определялись в 86% опухолей, при этом дупликации и потери/делеции обнаруживались с одинаковой частотой. Чаще всего были выявлены потери 1p и 13q — более чем в 40% случаев. При сравнении с ранее опубликованными данными было установлено, что для карцином ОЩЖ в отличие от доброкачественных образований более характерна потеря 1p, 4q и 13q, а также дупликация 1q, 9q, 16p, 19p и Xc. Потеря локуса 11q13, была частой в спорадических аденомах и не была обнаружена в карциномах [39], что согласуется с вышеописанными работами.

Dwight T. и соавт. применили CGH для изучения мультигландулярного поражения ОЩЖ [40]. Изучено

Таблица 1. Наследственные синдромальные и несиндромальные формы ПГПТ

Заболевание	Генетическая причина	Тип наследования	Основные клинические проявления
МЭН1	<i>MEN1</i> (продукт — менин, преимущественно онкосупрессор)	Аутосомно-доминантный	ПГПТ Опухоли аденогипофиза Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы
МЭН2А	<i>RET</i> (продукт — рецепторная тирозинкиназа, протоонкоген)	Аутосомно-доминантный	Медуллярный рак щитовидной железы Феохромоцитома ПГПТ
МЭН4	<i>CDKN1B</i> (продукт — ингибитор циклин-зависимой киназы 1B, p27, онкосупрессор)	Аутосомно-доминантный	ПГПТ Опухоли аденогипофиза, Нейроэндокринные опухоли ЖКТ и легких Образования надпочечников
НРТ-ЖТ	<i>CDC73</i> (продукт — парафибромин, преимущественно онкосупрессор)	Аутосомно-доминантный	ПГПТ Оссифицирующие фибромы нижней челюсти Опухоли почек и матки
NSPHT	<i>CASR</i> (продукт — белок кальций-чувствительного рецептора) Инактивирующие мутации	Аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный	ПГПТ с рождения или в течение шести первых месяцев жизни
FHH	1 тип: <i>CASR</i> (инактивирующие мутации) 2 тип: <i>GNA11</i> (продукт — альфа-субъединица гетеротримерного белка Gα11) 3 тип: <i>AP2S1</i> (продукт — белок-адаптер 2 σ-субъединицы)	Аутосомно-доминантный	CCCR<0,01 Гипокальциурия Повышение ПТГ в 20% случаев
FIHP	<i>CASR</i> , <i>MEN1</i> , или <i>CDC73</i> в 30% случаев Ген <i>GCM2</i> — в 20% семей с FIHP (продукт — транскрипционный фактор, участвующий в развитии ОЩЖ)	Различные варианты наследования	Изолированный ПГПТ

Сокращения: МЭН1 — синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; МЭН2А — синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа; МЭН4 — синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа; НРТ-ЖТ — синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти; NSPHT — неонатальный тяжелый гиперпаратиреоз; FHH — семейная гипокальциурическая гиперкальциемия; FIHP — семейный изолированный гиперпаратиреоз.

10 образований ОЩЖ, полученных от пяти пациентов, прооперированных по поводу спорадического ПГПТ (установленного клинически, генетического анализа не проводилось). Наиболее частыми изменениями были потери 11 (22%) и 13q (22%) хромосом. Ни в одной из парных опухолей, полученных от одного и того же пациента, не было обнаружено одинаковых изменений числа копий последовательности ДНК. В 30% опухолей с потерей гетерозиготности в 11q13, наблюдалась соматическая мутация гена *MEN1*. Интересно, что мутация выявлялась только в одной из парных опухолей пациента.

Полноэкзомное секвенирование

Более глубокое изучение молекулярных механизмов развития опухолей ОЩЖ стало возможным благодаря технологиям высокопроизводительного секвенирова-

ния (next-generation sequencing, NGS), таким как полноэкзомное секвенирование (whole exome sequencing, WES) и секвенирование тотальной РНК (bulk RNA sequencing, RNA-seq). Именно с помощью высокопроизводительного секвенирования удалось обнаружить новые предполагаемые драйверные гены, включая гены *EZH2*, *ZFX*, *CTNNB1*, *CDKN1B* в случае аденом, и *PIK3CA/MTOR*, *ADCK1*, *PRUNE2*, *ZEB1* для карцином.

В исследовании Newey P.J. и соавт. 2012 г. представлен анализ экзому 16 аденом ОЩЖ [41]. Авторы исключили герминальные мутации в генах *MEN1*, *CDC73*, *RET*, *CDKN1B* и *CASR*, ассоциированных с наследственными случаями ПГПТ. В ткани опухолей суммарно было идентифицировано 255 опухолеспецифических (соматических) мутаций, из них 212 подтверждены дидезоксинуклеотидным секвенированием. Из 212 вариантов однонуклеотидные замены составили 93% (n=197),

а инсерции или делеции — 7% (n=15). Большая часть таких вариантов (52%) обнаружена в опухоли #6, полученной от пациента с клинически «агрессивным» ПППТ. Хотя при гистологическом исследовании опухоль не демонстрировала признаков атипии. Этот образец анализировался отдельно. Была выявлена новая мутация *c.G546C* в гене *POT1*, являющегося ключевым регулятором целостности теломер и стабильности генома. Интересно, что потеря гетерозиготности, затрагивающая 11 хромосому, где расположен ген *MEN1*, наблюдалась более чем в 45% (7/15) опухолей, среди них в 85% (6/7) определялась также соматическая мутация гена *MEN1*. В то же время все опухоли, несущие соматические мутации *MEN1*, имели дополнительные соматические мутации (~7,6 дополнительных мутаций на опухоль) в генах, которые вовлечены в туморогенез, контроль клеточного цикла и регуляцию стабильности генома. Возможно, для развития опухоли недостаточно лишь соматической мутации *MEN1*, что соответствует многоступенчатой парадигме опухолевого генеза.

Наиболее крупное исследование с применением WES проведено в китайской популяции: проанализировано 73 аденомы ОЩЖ. Наиболее часто выявлялись соматические мутации гена *KMT2D* (15/73 образцов). Ген *KMT2D* расположен на 12q13.12 и содержит 56 экзонов. Продукт гена — специфическая гистон-метилтрансфераза 2D, метилирует остаток лизина в положении 4 гистона H3, необходима для эмбриогенеза и функционирует как усилитель экспрессии других генов [42]. У 5 пациентов с аденомами ОЩЖ выявлены соматические мутации в гене *CDC73*. Данные пациенты характеризовались более высокими дооперационными значениями ПТГ и кальция, более молодым возрастом, а также сниженной экспрессией парафибромнина по данным иммуногистохимического анализа [43].

Yu W. и соавт. провели сравнительный анализ 9 образцов рака и 40 аденом ОЩЖ [44]. Были обнаружены как герминальные, так и соматические мутации гена *CDC73* в 7/9 образцов карцином ОЩЖ. В двух образцах опухолей была обнаружена только гетерозиготная мутация гена *CDC73*, помимо которой были выявлены только 3–4 синонимичные соматические мутации. В 4 случаях выявлено около 3–5 копий мутантных аллелей *CDC73*, в 3 образцах — потеря аллеля дикого типа за счет делеций или потери плеча хромосомы. Интересно, что феномен усиления мутированных аллелей ранее также был описан при папиллярном раке почки для протоонкогена *Met* [45]. В 18% случаев карцином были выявлены мутации гена *PRUNE2*, в том числе герминальная миссенс-мутация у пациента с диким типом *CDC73*. *PRUNE2* расположен на 9-й хромосоме и кодирует белок, регулирующий дифференцировку и выживаемость клеток путем подавления активности RhoA киназы. Сообщалось, что *PRUNE2* функционирует как ген-онкосупрессор при раке предстательной железы.

Исследование было продолжено Panday C. и соавт., которые дополнили его полноэкзомным секвенированием еще 10 образцов рака ОЩЖ (суммарно 17 образцов) [46]. В 47% (8/17) опухолей определялись соматические мутации в гене *CDC73*, при этом у 4/8 пациентов были обнаружены герминальные варианты. Амплификация гена *CCND1* выявлена в 29% наблюдений. Впервые опи-

сана повторяющаяся замена аминокислоты p.Ile482Met в гене *ADCK1*, кодирующем белок AarF Domain-Containing Kinase 1 (*ADCK1*) в 2/17 случаев (11,8%). Белок, кодируемый *ADCK1*, преимущественно расположен во внутренней мембране митохондрий и необходим для адекватной работы органеллы. Мутации *ADCK1* были описаны при раке толстого кишечника, в качестве основного механизма рассматривается активация пути Wnt/ β -катенина. Также была выявлена повторяющаяся мутация в гене *AKAP9* (17,6%), кодирующем белок семейства белков-якорей протеинкиназы A. В трех случаях были обнаружены две замены аминокислот и одна нонсенс-мутация, приводящая к биаллельной инактивации гена, что указывает на онкосупрессивную функцию гена *AKAP9* в ОЩЖ. В ряде образцов выявлены соматические мутации в известных онкогенах, таких как *PIK3CA* (3 образца) и *MTOR* (2 образца). Другие исследования также выдвигают предположения о роли пути *PIK3CA*/*AKT*/*mTOR* в канцерогенезе при спорадическом раке ОЩЖ [47].

Полногеномное секвенирование

Hu Y. и соавт. использовали полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing, WGS) для анализа образцов ткани рака ОЩЖ, полученных от 23 пациентов [48]. Потеря *PIK3CA* была обнаружена в 1 образце, который также имел мутацию в *CDC73*. При этом мутации генов пути *PI3K*/*AKT*/*mTOR* были обнаружены в 78,3% (18/23) опухолей. Опухолевая мутационная нагрузка оказалась выше у пациентов с раком ОЩЖ и мутацией *CDC73* в сравнении с пациентами с *CDC73* дикого типа (1,64 против 0,69 на миллион, $P=0,026$) и была ассоциирована с высоким риском рецидива. Помимо мутаций в гене *CDC73* (50%), также определялись мутации в генах филаггрина 2 — *FLG2* (21,4%) и гистосовместимости *HLA-A* (21,4%), и *HLA-B*. Количество вариантов этих соматических мутаций не коррелировало с рецидивом/метастазированием.

Интересные результаты были получены Kasaian K. и соавт., которые с помощью метода WGS изучили первичную карциному ОЩЖ, а также вторичные очаги при последующих рецидивах [49]. Такое молекулярное профилирование позволило выявить однонуклеотидные точечные мутации в генах *mTOR*, *MLL2*, *CDKN2C* и *PIK3CA*. Сравнение выявленных мутаций в первичных и рецидивных опухолях выявило потерю активирующей мутации *PIK3CA* при прогрессии опухоли, это может указывать на то, что *PIK3CA* играет роль в запуске онкогенеза, но не в его поддержании. *PIK3CA* кодирует каталитическую субъединицу p110 α *PI3K*, липидную киназу, играющую важную роль в сигнальных путях и, следовательно, в регуляции роста и пролиферации клеток [50]. Потеря этой мутации из доминирующего клона при рецидиве подчеркивает необходимость мониторинга опухоли на молекулярном уровне, поскольку изменения в ее мутационном профиле могут влиять на возможности таргетной терапии [49].

РНК-секвенирование

Транскриптомное профилирование является основой трансляционных исследований рака и все чаще находит применение в фундаментальной и клинической медицине, в том числе оценке потенциальной чувствительности

опухоли к лекарственным препаратам [51]. Однако стоит отметить ряд ограничений: в первую очередь, сложность выявления межклеточных взаимодействий между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы. При транскриптомных исследованиях также поступает информация от клеток микроокружения, что осложняет выявление истинных причин резистентности. Развитие методов, нацеленных на секвенирование генетического материала единичных клеток, может преодолевать данные ограничения, так как исключает масштабную примесь клеток микроокружения.

В 2023 г. исследователи из Кореи Jo S.Y. и соавт. проанализировали транскриптом 28 аденом, 11 карцином и 10 неизмененных ОЦЖ [52]. Мутации в гене *CDC73* были ассоциированы со сверхэкспрессией WT1 (опухолевого белка Вильямса), что подтверждалось как на уровне РНК, так и на уровне самого пептида (при ИГХ окрашивании). Таким образом, авторы выделили его как перспективный биомаркер карцином ОЦЖ с мутацией *CDC73*. WT1 — белковый продукт одноименного гена-онкосупрессора, локализованного в 11-й хромосоме, участвующий в развитии тканей, происходящих из мезодермы. Дополнительно было показано, что в 36% случаев карцином (4/11) отмечаются мутации зародышевой линии в гене *OGDHL*, кодирующем изофермент 2-оксоглутаратдегидрогеназа-подобного белка. Данный белок участвует в цикле трикарбоновых кислот — ключевом этапе дыхания всех клеток. Считается, что данный ген ингибирует рост и миграцию клеток за счет подавления сигнала протеинкиназы в пути PI3K/AKT/mTOR. Также при исследовании китайской популяции было показано, что некоторые варианты мутаций в *OGDHL* значимо коррелируют с раком молочной железы [53]. Помимо этого, продемонстрировано повышение экспрессии продуктов генов ангиопозитин-подобного белка 4 (*ANGPTL4*), трансформирующего кислотного спиральсодержащего белка 3 (*TACC3*) и тромбоспондина 1 (*THBS1*). Результаты экспериментальных работ предполагают взаимосвязь между активацией данных генов и инвазией/миграцией опухолевых клеток: *ANGPTL4* путем регулирования сосудистой проницаемости и стимуляции ангиогенеза [54], *TACC3* — за счет активации перехода G1/S и пути Wnt [55], а *THBS1* — через взаимодействие с поверхностным клеточным гликопротеином CD47, препятствующим фагоцитозу опухолевых клеток [56].

Haven C.J. и соавт. на основании анализа профиля экспрессии РНК в 53 образцах опухолей ОЦЖ выяснили, что гистон H1, белок-предшественник бета-амилоида и Е-кадгерин также могут быть использованы как маркеры карцином ОЦЖ. Наличие герминальной или соматической мутации *CDC73* оказывает сильное влияние на паттерн экспрессии этих белков [57]. Гистон H1 взаимодействует с линкерной ДНК между нуклеосомами и участвует в уплотнении хроматина в структуры более высокого порядка. Также белок связан с подавлением экспрессии генов и часто сверхэкспрессируется при злокачественных опухолевых процессах [58].

Forsberg L. и соавт. для формирования представления о генетической этиологии развития опухолей ОЦЖ использовали анализ микрочипов и ПЦР в реальном времени для сравнения экспрессии генов в аденомах

(n=8) и в здоровых тканях (n=2): была отмечена сверхэкспрессия таких предполагаемых онкогенов, как ген *CCND1* и протоонкоген c-Jun, участвующих в регуляции клеточного цикла и матричных процессах [59].

Ученые из Кореи провели сравнительный транскриптомный анализ аденом (n=10) и неизмененных ОЦЖ (n=5). В совокупности было выделено 247 генов, экспрессирующихся при аденомах, некоторые из них, в частности *MED12*, *KMT5A*, *BMP2K* и *ATAD2* могут играть важную роль в туморогенезе. Так, белок MED12, кодируемый геном *MED12*, необходим для активации киназы CDK8, регулирующей процессы транскрипции. Продукт гена *KMT5A* представляет собой лизин-специфическую N-метилтрансферазу, которая монометирует лизин 20 в гистоне H4. Известно, что метилирование гистоновых лизинов может быть ассоциировано как с активацией, так и с подавлением экспрессии генов, в зависимости от типа гистона и положения модифицированного аминокислотного остатка в нем [60]. Повышение экспрессии гена *KMT5A* описано также при папиллярном раке щитовидной железы, раке поджелудочной железы, раке мочевого пузыря, немелкоклеточной и мелкоклеточной карциноме легких, при хроническом миелоидном лейкозе, гепатоцеллюлярной карциноме. *BMP2K* и *ATAD2* участвуют в клеточной пролиферации и регуляции транскрипции, что позволяет предположить их потенциальный вклад в онкогенез [61].

Эпигенетические факторы

В последнее время большее внимание уделяется роли эпигенетических факторов, а именно метилированию ДНК, модификации гистонов и нарушению регуляции микроРНК, которые влияют на активность гена без изменений в его кодирующей последовательности. Метилирование ДНК заключается в ковалентном присоединении метильной группы к цитозину в 5'-положении, за которым обычно следует гуанин (динуклеотид CpG). Большая часть CpG-динуклеотидов распределена по геному в виде одиночных динуклеотидов, оставшаяся формирует зоны скопления CpG — CpG-островки, присутствующие в промоторных областях 70% генов. Гиперметилирование CpG-островков является обратимым механизмом сайленсинга — тканеспецифичного подавления экспрессии генов [32, 62]. В отличие от большинства опухолей, где основным эпигенетическим механизмом туморогенеза выступает гипометилирование протоонкогенов, образования ОЦЖ характеризуются преимущественно гиперметилированием генов-онкосупрессоров, таких как *APC*, *CTNNB1*, *RASSF1A* и *SFRP1* [63]. Starker и соавт. выявили гиперметилирование генов — регуляторов клеточного цикла и транскрипции (*CDKN2B*, *CDKN2A*, *WT1*, *RASSF1A* и *PRDM2*), а также компонентов сигнального пути Wnt/ β -катенин (*APC*, *SFRP1*, *SFRP2* и *SFRP4*) [64].

Накопление β -катенина в клетках вследствие дисрегуляции WNT сигнального пути играет одну из ключевых ролей в развитии злокачественных образований желудка, поджелудочной железы, печени, толстой кишки, эндометрия, а также опухолей ОЦЖ у пациентов с ПГПТ и вторичным гиперпаратиреозом [65, 66, 67, 68, 69].

Основные эпигенетические механизмы туморогенеза опухолей ОЦЖ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Гиперметирированные гены опухолей ОЩЖ и их роль в туморогенезе

Ген	Функция кодируемого белка	Молекулярные и клеточные эффекты гиперметирирования промотора
<i>RASSF1A</i> [70]	Онкосупрессор, регулирующий клеточную пролиферацию и апоптоз	Сайленсинг гена <i>RASSF1A</i> приводит к накоплению активной формы β -катенина и к последующей активации канонической передачи сигналов Wnt, что запускает транскрипцию TCF/LEF-чувствительных генов-мишеней, включая <i>CCND1</i>
<i>APC</i> [63]	Онкосупрессор, негативный регулятор сигнального пути Wnt, способствует деградации β -катенина	Подавление экспрессии гена <i>APC</i> ведет к дисрегуляции в системе компонентов канонического пути Wnt/ β -катенин и усилению роста клеток опухоли
<i>PAX1</i> [71]	Транскрипционный фактор с предполагаемой опухоль-супрессорной активностью	Снижение экспрессии <i>PAX1</i> нивелирует супрессорную активность транскрипционного фактора
<i>CTNNB1</i> [63]	β -катенин — ключевой компонент сигнального пути Wnt	Дисрегуляция в системе компонентов канонического пути Wnt/ β -катенин и усилению роста клеток опухоли
<i>SFRP1, SFRP2, SFRP4</i> [72]	Ингибиторы пути Wnt/ β -катенин	Эпигенетический сайленсинг генов <i>SFRP</i> ведет к дисрегуляции сигнального пути Wnt/ β -катенин, связанного с развитием злокачественных опухолей
<i>CDKN2A, CDKN2B</i> [72]	Ингибиторы циклинзависимой киназы, негативные регуляторы роста клеток путем ингибирования клеточного цикла	Подавление экспрессии генов <i>CDKN2A, CDKN2B</i> ведет к пролиферации опухолевых клеток
<i>PRDM2/RIZ1</i> [73]	<i>PRDM2</i> — белок цинкового пальца, участвует в транскрипционной регуляции	Предполагается, что сайленсинг гена <i>PRDM2/RIZ1</i> устраняет его супрессорную активность
<i>WT1</i> [64]	<i>WT1</i> — транскрипционный фактор, определяет экспрессию множества генов, участвующих в онкогенезе	Подавление экспрессии гена <i>WT1</i> устраняет его супрессорную активность

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрены современные аспекты классификации, морфологии образований ОЩЖ и этиологии ПГПТ, а также обобщены генетические нарушения, имеющие значение в патогенезе заболевания. Для спорадических аденом ключевыми генами, ассоциированными с их развитием, остаются *MEN1* и *CCND1*, для карцином — *CDC73* и *CCND1*. В отношении хромосомных aberrаций при аденомах ОЩЖ наиболее часто изменения касаются 11-й хромосомы, в то время как для рака чаще выявлялись потери 1p и 13q. Выявлено и описано большое количество других потенциальных генов-кандидатов, однако их роль в онкогенезе ОЩЖ остается не до конца понятной. Можно предположить, что многообразие генов, вариантов и типов мутаций, а также различий в эпигенетических механизмах регуляции, выявляемые как при доброкачественном, так и злокачественном поражении ОЩЖ, в каждом отдельном случае создают уникальную комбинацию событий, приводящих к де-

стабилизации генетического аппарата клетки и ее последующей опухолевой трансформации. Доступные на сегодняшний день литературные данные ставят перед исследователями все новые вопросы, ответы на которые, возможно будут получены при появлении новых методов генетического анализа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ. Название проекта “Геномный, транскриптомный и иммуногистохимический профиль при первично множественном поражении околощитовидных желез”. Номер проекта: 24-15-00269.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203437. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2023.1203437/BIBTEX>
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009;374(9684):145-158. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Wiley; 2013:543-552. doi: <https://doi.org/10.1002/9781118453926.ch68>
- Mamedova E, Mokrysheva N, Vasilyev E, et al. Primary hyperparathyroidism in young patients in Russia: high frequency of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Endocr Connect*. 2017;6(8):557-565. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0126>
- Chandran M. Primary Hyperparathyroidism. *Evidence-Based Endocrine Surgery*. Published online 2018:217-233. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-10-1124-5_18
- Barakat MT, Ashrafian H, Todd JF, Meeran K, Williams GR. Severe hypercalcaemia from secretion of parathyroid hormone-related peptide. *Lancet Oncol*. 2004;5(10):633-635. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01599-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01599-2)
- Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):R297-R308. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0485>
- Chai Y, Chae H, Kim K, et al. Comparative Gene Expression Profiles in Parathyroid Adenoma and Normal Parathyroid Tissue. *J Clin Med*. 2019;8(3):297. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8030297>
- Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-Exome Sequencing Studies of Nonhereditary (Sporadic) Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):E1995-E2005. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2012-2303>
- Evangelista L. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol*. 2011;2(10):348. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i10.348>
- Severskaya NV, Ilyin AA, Chebotareva IV, et al. Parathyroid carcinoma. The experience of treatment of 15 patients and a review. *Opuholi Golovy i Sei*. 2020;10(3):19-26. doi: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2020-10-3-19-26>
- Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89. doi: <https://doi.org/10.1007/S12022-022-09709-1>
- Venkatachala S, Kumar Sr, Premkumar S. Double adenoma of the parathyroid: Reinforcing the existence of this entity. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56(3):328. doi: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.120420>
- Gunasekaran S, Wallace H, Snowden C, Mikl D, England RJA. Parathyroid ectopia: development of a surgical algorithm based on operative findings. *J Laryngol Otol*. 2015;129(11):1115-1120. doi: <https://doi.org/10.1017/S0022215115002273>
- Cetani F, Marocchi C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441-R464. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
- Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18(4):594-598. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00353773>
- Wassif WS, Moniz CF, Friedman E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1485-1489. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.77.6.7903311>
- Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Archives of Surgery* 2015 400:8. 2015;400(8):887-905. doi: <https://doi.org/10.1007/S00423-015-1348-1>
- Baloch ZW, LiVolsi VA. Double Adenoma of the Parathyroid Gland. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(2):178-179. doi: <https://doi.org/10.5858/2001-125-0178-DAOTPG>
- DeLellis RA, Mangray S. Heritable forms of primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Histopathology*. 2018;72(1):117-132. doi: <https://doi.org/10.1111/HIS.13306>
- Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J*. 2020;38(2):84-92. doi: <https://doi.org/10.3857/ROJ.2020.00213>
- Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, et al. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J Clin Invest*. 2001;107(9):1093-1102. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI10523>
- Bertolino P, Tong WM, Galendo D, Wang ZQ, Zhang CX. Heterozygous Men1 Mutant Mice Develop a Range of Endocrine Tumors Mimicking Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Molecular Endocrinology*. 2003;17(9):1880-1892. doi: <https://doi.org/10.1210/ME.2003-0154>
- Miedlich S, Krohn K, Lamesch P, Müller A, Paschke R. Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2000;143(1):47-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE.0.1430047>
- Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet*. 1997;16(4):375-378. doi: <https://doi.org/10.1038/NG0897-375>
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404-406. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.276.5311.404>
- Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/S00423-015-1342-7>
- Yi Y, Nowak NJ, Pacchia AL, Morrison C. Chromosome 11 genomic changes in parathyroid adenoma and hyperplasia: array CGH, FISH, and tissue microarrays. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(8):639-648. doi: <https://doi.org/10.1002/GCC.20565>
- Mallya SM, Arnold A. Cyclin D1 in parathyroid disease. *Front Biosci*. 2000;5. doi: <https://doi.org/10.2741/MALLYA>
- Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(1):60-70. doi: <https://doi.org/10.11138/CCMBM/2017.14.1.060>
- Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker R V. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat*. 2010;31(3):295-307. doi: <https://doi.org/10.1002/HUMU.21188>
- Marini F, Giusti F, Palmieri G, Perigli G, Santoro R, Brandi ML. Genetics and Epigenetics of Parathyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:834362. doi: <https://doi.org/10.3389/FENDO.2022.834362/BIBTEX>
- McCoy KL, Seethala RR, Armstrong MJ, et al. The clinical importance of parathyroid atypia: is long-term surveillance necessary? *Surgery*. 2015;158(4):929-936. doi: <https://doi.org/10.1016/J.SURG.2015.06.022>
- Cardoso L, Stevenson M, Thakker R V. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat*. 2017;38(12):1621-1648. doi: <https://doi.org/10.1002/HUMU.23337>
- Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1971;68(4):820-823. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. 1992;258(5083):818-821. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1359641>
- Agarwal SK, Schröck E, Kester MB, et al. Comparative Genomic Hybridization Analysis of Human Parathyroid Tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;106(1):30-36. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-4608\(98\)00049-1](https://doi.org/10.1016/S0165-4608(98)00049-1)
- Farnebo F, Kytölä S, Teh BT, et al. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3775-3780. doi: <https://doi.org/10.1210/JCEM.84.10.6057>
- Kytölä S, Farnebo F, Obara T, et al. Patterns of Chromosomal Imbalances in Parathyroid Carcinomas. *Am J Pathol*. 2000;157(2):579-586. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64568-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64568-3)
- Dwight T, Nelson AE, Theodosopoulos G, et al. Independent genetic events associated with the development of multiple parathyroid tumors in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol*. 2002;161(4):1299-1306. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64406-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64406-9)

41. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10). doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2012-2303>
42. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science.* 2017;355(6331):1324-1330. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAH6893>
43. Tao X, Xu T, Lin X, et al. Genomic Profiling Reveals the Variant Landscape of Sporadic Parathyroid Adenomas in Chinese Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1768-1775. doi: <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAD002>
44. Yu W, McPherson JR, Stevenson M, et al. Whole-exome sequencing studies of parathyroid carcinomas reveal novel PRUNE2 mutations, distinctive mutational spectra related to APOBEC-catalyzed DNA mutagenesis and mutational enrichment in kinases associated with cell migration and invasion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E360-E364. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2014-3238>
45. Fischer J, Palmedo G, Von Knobloch R, et al. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene.* 1998;17(6):733-739. doi: <https://doi.org/10.1038/SJ.ONC.1201983>
46. Pandya C, Uzilov A V, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight.* 2017;2(6). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.92061>
47. Clarke CN, Katsonis P, Hsu TK, et al. Comprehensive Genomic Characterization of Parathyroid Cancer Identifies Novel Candidate Driver Mutations and Core Pathways. *J Endocr Soc.* 2019;3(3):544-559. doi: <https://doi.org/10.1210/JS.2018-00043>
48. Hu Y, Zhang X, Wang O, et al. The genomic profile of parathyroid carcinoma based on whole-genome sequencing. *Int J Cancer.* 2020;147(9):2446-2457. doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.33166>
49. Kasaian K, Wiseman SM, Thiessen N, et al. Complete genomic landscape of a recurring sporadic parathyroid carcinoma. *J Pathol.* 2013;230(3):249-260. doi: <https://doi.org/10.1002/PATH.4203>
50. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(7):489-501. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc839>
51. Cieřlik M, Chinnaiyan AM. Cancer transcriptome profiling at the juncture of clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2018;19(2):93-109. doi: <https://doi.org/10.1038/NRG.2017.96>
52. Jo SY, Hong N, Lee S, et al. Genomic and transcriptomic profiling reveal molecular characteristics of parathyroid carcinoma. *Exp Mol Med.* 2023;55(5):886-897. doi: <https://doi.org/10.1038/S12276-023-00968-4>
53. Guo X, Long J, Chen Z, et al. Discovery of rare coding variants in OGDHL and BRCA2 in relation to breast cancer risk in Chinese women. *Int J Cancer.* 2020;146(8):2175-2181. doi: <https://doi.org/10.1002/IJC.32825>
54. Tan MJ, Teo Z, Sng MK, Zhu P, Tan NS. Emerging roles of angiopoietin-like 4 in human cancer. *Mol Cancer Res.* 2012;10(6):677-688. doi: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0519>
55. Lin ZR, Wang MY, He SY, Cai ZM, Huang WR. TACC3 transcriptionally upregulates E2F1 to promote cell growth and confer sensitivity to cisplatin in bladder cancer. *Cell Death Dis.* 2018;9(2). doi: <https://doi.org/10.1038/S41419-017-0112-6>
56. Daubon T, Léon C, Clarke K, et al. Deciphering the complex role of thrombospondin-1 in glioblastoma development. *Nat Commun.* 2019;10(1). doi: <https://doi.org/10.1038/S41467-019-08480-Y>
57. Haven CJ, Howell VM, Eilers PHC, et al. Gene expression of parathyroid tumors: Molecular subclassification and identification of the potential malignant phenotype. *Cancer Res.* 2004;64(20):7405-7411. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2063>
58. Kim JM, Kim K, Punj V, et al. Linker histone H1.2 establishes chromatin compaction and gene silencing through recognition of H3K27me3. *Sci Rep.* 2015;5. doi: <https://doi.org/10.1038/SREP16714>
59. Forsberg L, Björck E, Hashemi J, et al. Distinction in gene expression profiles demonstrated in parathyroid adenomas by high-density oligoarray technology. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):459-470. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE.101864>
60. Guenther MG, Levine SS, Boyer LA, Jaenisch R, Young RA. A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell.* 2007;130(1):77-88. doi: <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.05.042>
61. Chai YJ, Chae H, Kim K, et al. Comparative Gene Expression Profiles in Parathyroid Adenoma and Normal Parathyroid Tissue. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(3):297. doi: <https://doi.org/10.3390/JCM8030297>
62. Weber M, Hellmann I, Stadler MB, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat Genet.* 2007;39(4):457-466. doi: <https://doi.org/10.1038/NG1990>
63. Sulaiman L, Juhlin CC, Nilsson IL, Fotouhi O, Larsson C, Hashemi J. Global and gene-specific promoter methylation analysis in primary hyperparathyroidism. *Epigenetics.* 2013;8(6):646-655. doi: <https://doi.org/10.4161/EPI.24823>
64. Starker LF, Svedlund J, Udelsman R, et al. The DNA methylome of benign and malignant parathyroid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(9):735-745. doi: <https://doi.org/10.1002/gcc.20895>
65. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update.* 2000;6(6):614-620. doi: <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/6.6.614>
66. Khalil H, Tazi M, Caution K, et al. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages. *Epigenetics.* 2016;11(5):381-388. doi: <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1144007>
67. Björklund P, Åkerström G, Westin G. Accumulation of nonphosphorylated beta-catenin and c-myc in primary and uremic secondary hyperparathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):338-344. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2006-1197>
68. Björklund P, Lindberg D, Åkerström G, Westin G. Stabilizing mutation of CTNNB1/beta-catenin and protein accumulation analyzed in a large series of parathyroid tumors of Swedish patients. *Mol Cancer.* 2008;7. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-7-53>
69. Westin G. Molecular genetics and epigenetics of nonfamilial (sporadic) parathyroid tumours. *J Intern Med.* 2016;280(6):551-558. doi: <https://doi.org/10.1111/JOIM.12458>
70. Juhlin CC, Kiss NB, Villablanca A, et al. Frequent Promoter Hypermethylation of the APC and RASSF1A Tumour Suppressors in Parathyroid Tumours. *PLoS One.* 2010;5(3):e9472. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009472>
71. Singh P, Bhadada SK, Arya AK, et al. Aberrant Epigenetic Alteration of PAX1 Expression Contributes to Parathyroid Tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e783-e792. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab626>
72. Starker LF, Svedlund J, Udelsman R, et al. The DNA methylome of benign and malignant parathyroid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(9):735-745. doi: <https://doi.org/10.1002/GCC.20895>
73. Carling T, Du Y, Fang W, et al. Intragenic allelic loss and promoter hypermethylation of the RIZ1 tumor suppressor gene in parathyroid tumors and pheochromocytomas. *Surgery.* 2003;134(6):932-939. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(03\)00422-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(03)00422-7)

Рукопись получена: 25.11.2024. Одобрена к публикации: 05.12.2024. Опубликовано online: 31.12.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Багирова Ханум Вугаровна [Hanum V. Bagirova];** адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0383-5583>; e-mail: hb1998@mail.ru

Спасская Ольга Юрьевна [Olga Yu. Spasskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6630-5871>; e-mail: ospasskaa@gmail.com

Ким Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Kim, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; SPIN-код: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasiia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>;

SPIN-код: 3864-2217; e-mail: lavrenyuk.anastasiya@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>;

SPIN-код: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD,

Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Багирова Х.В., Спасская О.Ю., Ким Е.И., Лавренюк А.А., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Генетический профиль образований околощитовидных желез: приоткрывая завесу тайны // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 35-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13543>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bagirova HV, Spasskaya OYu, Kim EI, Lavreniuk AA, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Genetic profiling of parathyroid tumours: lifting the veil of mystery. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(2):35-44. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13543>

МАРКЕРЫ АКТИВИЗАЦИИ СТРЕССОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА НА ФОНЕ ГИПОГЛИКЕМИИ



© Р.А. Карамуллина*, С.М. Исмаилова, Е.Д. Пешева, И.В. Полубояринова, М.Г. Полуэктов, В.В. Фадеев

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

ОБОСНОВАНИЕ. Как правило, гипогликемический эпизод развивается вследствие неадекватности введенной дозы инсулина сообразно текущей физиологической ситуации. Активизированные системы, направленные на повышение уровня глюкозы крови, являются предвестниками гипогликемии и маркерами выраженности гиперинсулиемии. Поэтому определение их компонентов может служить более тонким и чувствительным вариантом оценки физиологичности того или иного варианта инсулинотерапии.

ЦЕЛЬ. Изучить маркеры (биохимические, клинические и морфологические) и степень активации стрессорной системы в зависимости от частоты гипогликемических эпизодов на фоне проводимой инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одномоментное клиническое исследование с участием 74 пациентов с СД1. Все пациенты прошли обследование, включавшее оценку анамнеза гипогликемических состояний, качества жизни по данным опросника SF-36, уровней аденокортикотропного гормона (АКТГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), кортизола, С-реактивного белка (СРБ), определение коагулограммы, суточной экскреции кортизола с мочой. Оценка особенностей сна пациентов проводилась на основании результатов заполнения опросников: анкеты сна; Эпвортской шкалы сонливости. Пациентам проводилась ночная полисомнография (ПСГ) с расшифровкой по стандартам AASM 2012.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с более высокой частотой эпизодов гипогликемий на всех этапах зафиксировано снижение уровня ИФР-1 (140 [123;162]; 98 [93;121], $p < 0,005$), хуже показатели качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 (95 [88;100]; 84 [77;92], 0,001). По мере увеличения частоты эпизодов гипогликемий, по данным ПСГ, отмечается увеличение количества пробуждений более 3 минут (2 [1;3]; 3 [2;4]; $p = 0,03$), увеличение продолжительностей времени в кровати (ВВК) (493,1 [463,95;513,4]; 536,2 [511,6;551]; $p = 0,03$), времени периода сна (437,5 [430,05;468]; 489 [471,5;519], $p = 0,006$), общего времени сна (382,5 [321,75;422]; 439 [409,5;486], $p = 0,008$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Развитие эпизода гипогликемии, как правило, сопровождается активацией стрессорной системы, однако повторные эпизоды гипогликемий приводят к истощению стрессорной системы, о чем свидетельствует снижение уровня ИФР-1 у пациентов с частыми эпизодами гипогликемий. Эпизоды гипогликемий, возникающие не только в ночное время, приводят к нарушению структуры сна в виде увеличения частоты ночных пробуждений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гипогликемия; стресс; нарушения сна.

ACTIVATION MARKERS OF THE STRESS SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES DURING HYPOGLYCEMIA

© Regina A. Karamullina, Sevindg M. Ismailova, Ekaterina D. Pesheva, Irina V. Poluboyarinova, Mikhail G. Poluektov, Valentin V. Fadeev

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

BACKGROUND: Usually, a hypoglycemic episode occurs due to inadequacy of the administered insulin dose in accordance with the current physiological situation. Activated systems aimed at increasing blood glucose levels serve as precursors of hypoglycemia and markers of the severity of hyperinsulinemia. Therefore, determining their components can serve as a more subtle and sensitive approach to assessing the physiological appropriateness of different insulin therapy options.

AIM: To investigate the markers (biochemical, clinical, and morphological) and the degree of activation of the stress system preceding the development of hypoglycemic episodes in patients with type 1 diabetes (T1D) undergoing insulin therapy.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional observational clinical study was conducted involving 74 patients with type 1 diabetes (T1D). All patients underwent examination, which included assessment of the history of hypoglycemic episodes, quality of life using the SF-36 questionnaire, levels of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), cortisol, C-reactive protein (CRP), coagulation profile, and 24-hour urinary cortisol excretion. Evaluation of patients' sleep characteristics was performed based on the results of completed questionnaires: Sleep Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale. Patients underwent overnight polysomnography (PSG) with interpretation according to the AASM 2012 standards.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: Patients with a higher frequency of hypoglycemic episodes showed a decrease in IGF-1 levels at all stages (140 [123:162]; 98 [93:121], $p=0.005$), worse quality of life scores across all domains of the SF-36 questionnaire (95 [88:100]; 84 [77:92], $p=0.001$). As the frequency of hypoglycemic episodes increased, polysomnography data revealed an increase in the number of awakenings lasting more than 3 minutes (2 [1:3]; 3 [2:4]; $p=0.03$), increased time spent in bed (493.1 [463.95:513.4]; 536.2 [511.6:551]; $p=0.03$), increased sleep duration (437.5 [430.05:468]; 489 [471.5:519], $p=0.006$), and increased total sleep time (382.5 [321.75:422]; 439 [409.5:486], $p=0.008$).

CONCLUSION: An increase in the frequency of hypoglycemic episodes should be accompanied by activation of the stress response system; however, repeated episodes of hypoglycemia lead to depletion of the stress response system, as evidenced by a decrease in the level of IGF-1 in patients with frequent hypoglycemic episodes. Hypoglycemic episodes occurring not only during night time but also at other times disrupt the sleep structure by increasing the frequency of nocturnal awakenings.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; hypoglycemia; stress; sleep disorders.*

ОБОСНОВАНИЕ

Механизм контррегуляторного ответа на снижение уровня глюкозы крови был описан в середине 1970-х — начале 1980-х годов в ходе исследований с непрерывной инфузией инсулина для индукции гипогликемии [1, 2]. Было показано, что, помимо снижения уровня циркулирующего инсулина, существуют другие механизмы, предотвращающие развитие гипогликемии [2]. Впоследствии был проведен ряд крупных исследований, посвященных их выявлению и оценке роли каждого из них в реализации контринсулярного ответа.

В физиологических условиях, без нарушенного контррегуляторного ответа, снижение уровня глюкозы плазмы запускает каскад защитных механизмов: 1) снижение секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы; 2) увеличение секреции глюкагона; 3) стимуляция секреции катехоламинов, гормона роста и кортизола [3]. Кроме того, появляются вегетативные и нейрогликопептические симптомы, побуждающие человека к купированию данного состояния [4].

При этом у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и у пациентов с большим стажем сахарного диабета 2 типа (СД2) может быть нарушен защитный ответ на гипогликемию [5]. Среди основных дефектов механизма контррегуляторного ответа можно выделить:

- абсолютный или относительный избыток экзогенного инсулина;
- утрата глюкагонового ответа;
- изменение порогов активации контринсулярной системы;
- ухудшение чувствительности к симптомам гипогликемии [4, 6, 7].

Любой фактор, воздействующий на организм, в силу особенностей своей природы вызывает комплекс адаптивных изменений сообразно силе и качеству раздражения. Так, например, изменения в системе гемостаза, возникающие для немедленной адаптации на воздействие раздражителя, включают комплекс стереотипных реакций, обеспечивающих готовность системы к остановке кровотечения. Вне зависимости от природы стрессора происходит нарастание коагуляции с подавлением фибринолитической, антикоагулянтной систем [15]. Подобно этому стресс-системы, препятствующие снижению уровня гликемии и развитию гипогликемии, приводят к изменению функциональной активности различных систем организма, в том числе эндокринной, иммунной [8, 9] и сердечно-сосудистой систем [10, 11, 12, 13, 14].

Механизм контррегуляторного ответа и стадии секреции гормонов стрессорной системы в ответ на свершившийся эпизод гипогликемии давно известны. Однако клиническое значение подобной реакции изучено недостаточно. В связи с этим изучение маркеров стрессорной системы позволит проанализировать возможность и значимость прямой оценки активности контррегуляторной системы как дополнительного инструмента определения компенсации углеводного обмена и качества проводимой сахароснижающей терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить маркеры (биохимические, клинические и морфологические) и степень активации стрессорной системы в зависимости от частоты гипогликемических эпизодов на фоне проводимой инсулинотерапии у пациентов с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Клиника эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова г. Москвы.

Время исследования. Исследование проводилось с октября 2020-го по сентябрь 2022 гг.

Изучаемая популяция

В исследование включено 74 пациента с СД1 (43 мужчины и 31 женщина). На момент включения средний возраст участников составил 30 лет [24–37] при стаже заболевания 14 лет [8–22]. Общая характеристика включенных в исследование представлена в таблице 1.

Критериями включения были: возраст пациентов более 18 лет; подтвержденный СД1, диагностированный не менее, чем за 1 год до включения в исследование.

Критериями исключения были: постменопауза, беременность, прием седативных и других психотропных препаратов, депрессия и другие психические расстройства, наличие поздних осложнений СД (автономная нейропатия, ХБП С3–5), наличие заболеваний гепатобилиарной системы, прием эстрогенсодержащих препаратов.

Все 74 пациента, включенные в исследование, были последовательно трижды разделены на 2 группы в зависимости от частоты эпизодов гипогликемий (рис. 1). При первом разделении все пациенты были распределены на 2 группы (1а; 1в): пациенты группы 1а ($n=15$) —

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Все участники
Соотношение мужчин/женщин, абс. (%)	43/31 (58/42)
Возраст, лет	30 [24; 37]
Стаж СД1, лет	14 [8; 22]
СДИ, Ед	38,5 [30; 51]
ИМТ, кг/м ²	23 [21; 25]
HbA _{1c} , %	7,6 [6,8; 8,8]
Соотношение МИИ/ НПВИ, абс. (%)	39/35 (52/48)

СДИ — суточная доза инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина; НПВИ — непрерывное подкожное введение инсулина.

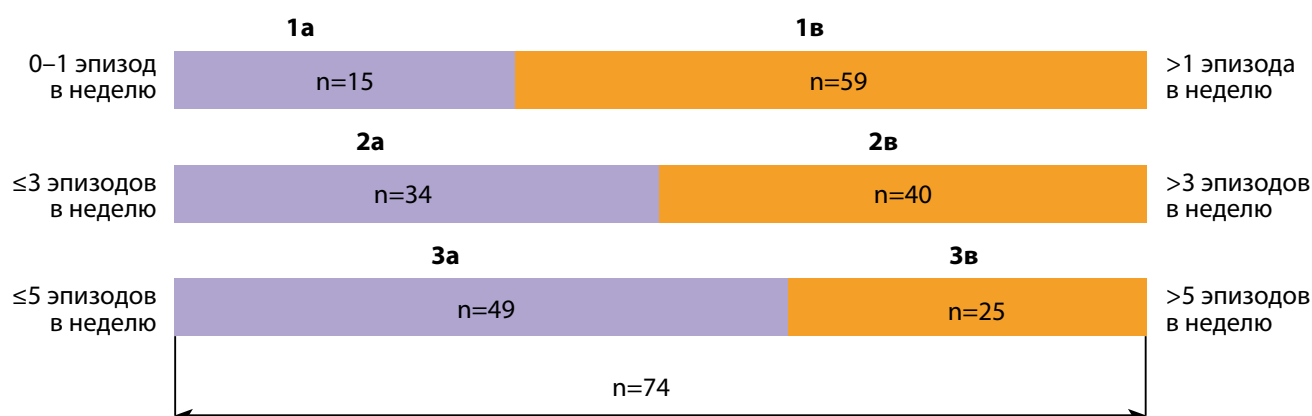


Рисунок 1. Распределение пациентов по группам.

пациенты с частотой эпизодов гипогликемий 0–1 эпизод в неделю, пациенты группы 1в (n=59) — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий >1 эпизода в неделю. При втором разделении к группе пациентов (1а) с частотой эпизодов гипогликемий 0–1 эпизод в неделю из предыдущего разделения были добавлены пациенты с частотой эпизодов гипогликемий 1–3 эпизода в неделю, совместно сформировав группу 2а «пациенты с частотой эпизодов гипогликемий ≤3 эпизодов в неделю» (n=34). Вторую группу 2в при 2-м разделении составили пациенты с частотой эпизодов гипогликемий >3 эпизодов в неделю, соответственно (n=40). При 3-м (последнем) разделении к группе пациентов 2а с частотой эпизодов

гипогликемий ≤3 эпизодов в неделю были добавлены пациенты с частотой эпизодов гипогликемий 4–5 в неделю, составив, соответственно, группу «пациенты с частотой эпизодов гипогликемий ≤5 эпизодов в неделю» 3а (n=49). Вторую группу 3в при 3-м разделении составили пациенты с частотой эпизодов гипогликемий >5 эпизодов в неделю (n=25).

Сравнительная оценка клиничко-анамнестических показателей представлена в таблице 2:

1 группа (n=15) — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий 0–1 эпизодов в неделю;

2 группа (n=59) — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий >1 эпизода в неделю.

Таблица 2. Клиничко-анамнестическая характеристика пациентов в анализируемых группах

Показатель, Ме [25;75]	Группа 1а (n= 5)	Группа 1в (n=59)	P
Стаж СД1, лет	10 [6;17]	15 [11;23]	0,041*
Возраст, лет	31 [24;35]	30 [24;37]	0,741
ИМТ, кг/м ²	21,7 [21;24]	23,4 [22;25]	0,154
HbA _{1c} , %	9,5 [7,4;9,95]	7,6 [6,75;8,3]	0,017*
Соотношение МИИ/ НПВИ, абс. (%)	10/5 (69/31)	30/29 (52/48)	0,276
СДИ, Ед	47 [38;62]	36 [30;48]	0,034*
СДИ, Ед/кг	0,74 [0,59;0,88]	0,55 [0,45;0,7]	0,036*

Примечание. * — p<0,05.

Ме [25;75] — медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Таблица 3. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в анализируемых группах

Показатель, Ме [25:75]	Группа 2а (n=34)	Группа 2в (n=40)	P
Стаж СД1, лет	10,5 [8:17]	17 [12,5:23,5]	0,01*
Возраст, лет	31 [24:38]	30 [24:36]	0,892
ИМТ, кг/м ²	22,88 [21,65:25,2]	23,1 [21:24,7]	0,905
HbA _{1c} , %	7,85 [6,9:9,5]	7,6 [6,8:8,2]	0,348
Соотношение МИИ/ НПВИ, абс. (%)	24/10 (71/29)	16/24 (40/60)	0,009*
СДИ, Ед/кг	0,66 [0,5:0,85]	0,5 [0,45:0,7]	0,075
СДИ, ЕД	44 [36:61]	35 [29:45]	0,005*

Примечание. * — p<0,05.

Таблица 4. Характеристика участников: 1 группа — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий ≤5 эпизодов в неделю; 2 группа — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий >5 эпизода в неделю

Параметр Ме [25:75]	Группа 3а (n=49)	Группа 3в (n=25)	P
Стаж	13 [8:18]	17 [13:27]	0,012*
Возраст	30 [24:37]	30 [24:36]	0,814
ИМТ, кг/м ²	23 [22:25]	22 [21:25]	0,315
HbA _{1c} , %	7,7 [6,9:9,5]	7,6 [6,8:8]	0,213
Соотношение МИИ/ НПВИ, абс. (%)	31/18 (63/37)	9/16 (36/64)	0,027*
СДИ, Ед	40 [32:53]	34 [28:42]	0,047*
СДИ	0,6 [0,5:0,8]	0,5 [0,47:0,7]	0,359

Примечание. * — p<0,05.

Сравнительная оценка клинико-anamnestических показателей при следующем разделении представлена в таблице 3:

1 группа (n=34) — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий ≤3 эпизодов в неделю;

2 группа (n=40) — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий >3 эпизодов в неделю.

Сравнительная оценка клинико-anamnestических показателей при 3-м разделении представлена в таблице 4:

1 группа (n=49) — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий ≤5 эпизодов в неделю;

2 группа (n=25) — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий >5 эпизодов в неделю.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное клиническое исследование.

Методы

Все пациенты прошли обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальное исследование с оценкой антропометрических данных и измерением артериального давления (АД), оценку показателей углеводного обмена (HbA_{1c}, гликемический профиль), оценку анамнеза гипогликемических состояний, наличия и выраженности поздних осложнений СД. Также были проведены: оценка качества жизни по данным опросника SF-36, уровней секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), кортизола, С-реактивного белка (СРБ), определение коагулограммы, суточной экскреции кортизола с мочой. Оценка особенностей сна

пациентов проводилась на основании результатов заполнения опросников: анкеты сна; Эпвортской шкалы сонливости. Пациентам проводилась ночная полисомнография с расшифровкой по стандартам AASM 2012.

Для оценки лабораторных показателей проводился забор крови из локтевой вены натощак в 08:00. Оценивались следующие лабораторные показатели:

- 1) гликированный гемоглобин оценивался методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе D-10, наборы «Bio-Rad», США (4,8–6,0%);
- 2) гормональные исследования крови (ИФР-1, АКТГ, кортизол крови) проводились стандартными наборами на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США); ИФР-1 (88–537 нг/мл), АКТГ (0–10,2 пмоль/л), кортизол (119–618 нмоль/л). Определение свободного кортизола в суточной моче проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Beckman Coulter AU 5820 (США) с предварительной экстракцией диэтиловымэфиром (1,5–63 мкг/сут);
- 3) исследование биохимических параметров крови проводилось при помощи автоматического биохимического анализатора Beckman Coulter AU 5820 (США) по стандартным методикам с использованием соответствующих реактивов; СРБ (0–5 мг/л);
- 4) коагулологические исследования проводились при помощи автоматического коагулометра ACL TOP 750: фибриноген (1,8–4 г/л), ПТВ (9,4–12,5 сек), ТВ (15,8–24,9 сек), МНО (0,9–1,16), АЧТВ (0,75–1,25), анти-тромбин 3 (80–120 %).

Методика оценки качества жизни «SF-36»

Опросник включает в себя 36 вопросов о физических, физиологических и социальных сферах жизни. Вопросы формируют 8 шкал качества жизни (КЖ). Различные шкалы включают от 2 до 10 пунктов. Каждый пункт используется только одной определенной шкалой. В соответствии со стандартной процедурой обработки значение каждой шкалы выражается в нормированных баллах и колеблется в диапазоне от 0 до 100, где 0 — наихудшее, а 100 — наилучшее качество жизни.

Исследование нарушений сна

Оценка особенностей сна пациентов проводилась на основании результатов заполнения опросников: анкеты сна; Эпвортской шкалы сонливости. Также пациентам проводилась полисомнография. В ходе полисомнографии оценивались такие показатели, как: 6 каналов ЭЭГ в монополярных отведениях Fp1A2, Fp2A1, C3A2, C4A1, O1A2, O2A1, 2 канала ЭОГ, 1 канал подбородочной ЭМГ, 1 канал ЭКГ, регистрация показателей дыхания во сне с записью ороназального потока воздуха, дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, уровня насыщения крови кислородом (сатурации) и положения тела в постели с параллельным видеомониторированием (без адаптационной ночи). Также оценивалась структура сна: время в кровати, время периода сна (ВПС), общее время сна (ОВС), бодрствование во время сна, эффективность сна, количество пробуждений, время засыпания, фаза быстрого сна (ФБС), латентность ФБС, продолжительность и латентность стадий сна; показатели расстройства дыхания во сне и движения конечностями.

Оценка частоты гипогликемий

Оценка частоты гипогликемий (снижение гликемии $<3,9$ ммоль/л) проводилась по результатам опроса пациентов, уточнялось наличие эпизодов тяжелой гипогликемии (эпизоды, сопровождавшиеся потерей сознания или требующие помощи других лиц). Ведение дневника самоконтроля было рекомендовано в течение 10–14 дней перед включением в исследование.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.23. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (25; 75), где Me — медиана, 25 — первый квартиль, 75 — третий квартиль. Для оценки значимости различий данных в группах применялись метод Манна-Уитни (для двух независимых групп). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, протокол №01-21 от 22.01.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой части исследования пациенты были разделены на 2 группы: группа 1а — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий ≤ 1 в неделю, группа 1в — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий > 1 в неделю.

В отличие от пациентов с частотой гипогликемий ≤ 1 в неделю, у пациентов с частотой эпизодов гипогликемий > 1 в неделю выявлено статистически значимое снижение уровней ИФР-1, антитромбина-3. По результатам ПСГ, в 1 группе выявлено статистически значимое уменьшение количества пробуждений продолжительностью более 3 минут, увеличение продолжительности (мин) и представленности (%) стадии 2 сна, выше индекс десатурации (ИД) по сравнению с группой 2. При этом у пациентов в группе 2 зафиксировано увеличение представленности стадии 3 и продолжительности фазы быстрого сна (ФБС) по сравнению с группой 1. Также в группе 2 (частота гипогликемий более 1 в неделю) был ниже общий балл по результатам опросника SF-36 (рис. 2).

Различия остальных исследуемых параметров оказались статистически незначимыми.

Во второй части работы пациенты были разделены на следующие 2 группы: 2а группу составили пациенты с частотой эпизодов гипогликемий ≤ 3 в неделю, 2в группу — пациенты с частотой эпизодов гипогликемий > 3 в неделю. У пациентов с частыми эпизодами гипогликемии (> 3 эпизодов гипогликемии в неделю) выявлены статистически значимые более низкие уровни ИФР-1, антитромбина-3, СРБ по сравнению с пациентами с частотой эпизодов гипогликемий ≤ 3 в неделю. При анализе таких показателей, как АКТГ, общий кортизол, ПТВ, ТВ, фибриноген, МНО, АЧТВ, статистически значимых различий между группами не получено. Также не было зафиксировано статистически значимых различий и при оценке суточной экскреции кортизола с мочой. По данным ПСГ, в группе 2а выявлено меньшее количество пробуждений продолжительностью более 3 мин по сравнению с пациентами группы 2в. Также, по результатам опросника SF-36, у пациентов группы 2а выше как общий балл, так и балл психического компонента по сравнению с участниками группы 2в (рис. 3).

При сравнении пациентов с частотой гипогликемий ≤ 5 эпизодов в неделю (группа 3а) с пациентами с частотой эпизодов гипогликемий > 5 эпизодов в неделю (группа 3в) выявлено статистически значимое снижение уровня ИФР-1 в группе 3в. По данным ПСГ, в группе 3в статистически значимое увеличение продолжительности времени в кровати (ВБК), время периода сна (ВПС), общего времени сна (ОВС). Также в группе пациентов с более высокой частотой гипогликемий по результатам опросника SF-36 выявлены более низкие баллы физического и психического компонентов здоровья и более низкий общий балл (рис. 4).

На рисунке 5 представлены параметры, определявшие статистически значимые различия между группами пациентов с различной частотой эпизодов гипогликемий.

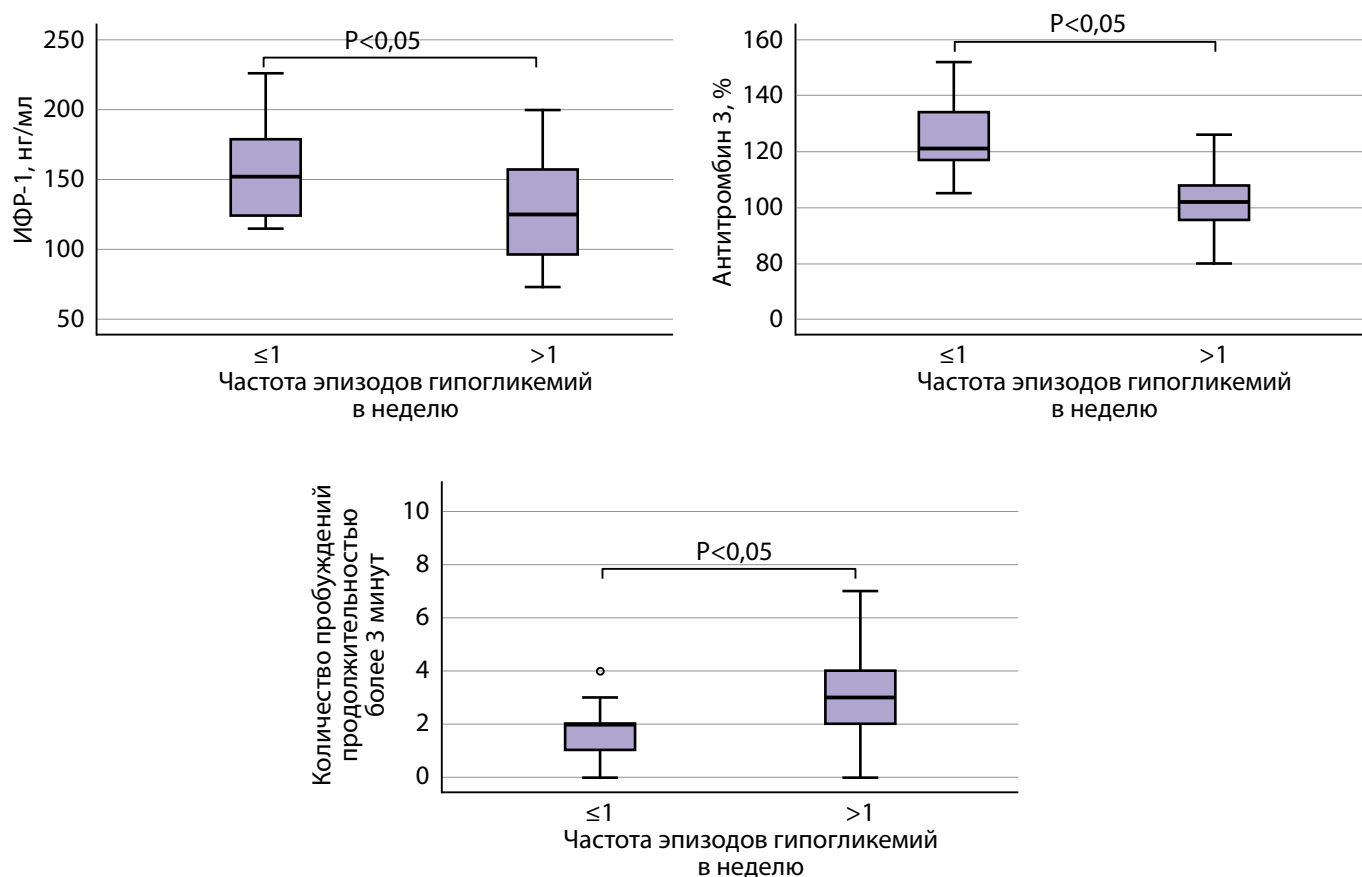


Рисунок 2. Сравнительная оценка уровней ИФР-1 и антитромбина-3, а также количества пробуждений продолжительностью более 3 минут у пациентов с частотой эпизодов гипогликемий ≤ 1 в неделю и > 1 в неделю.

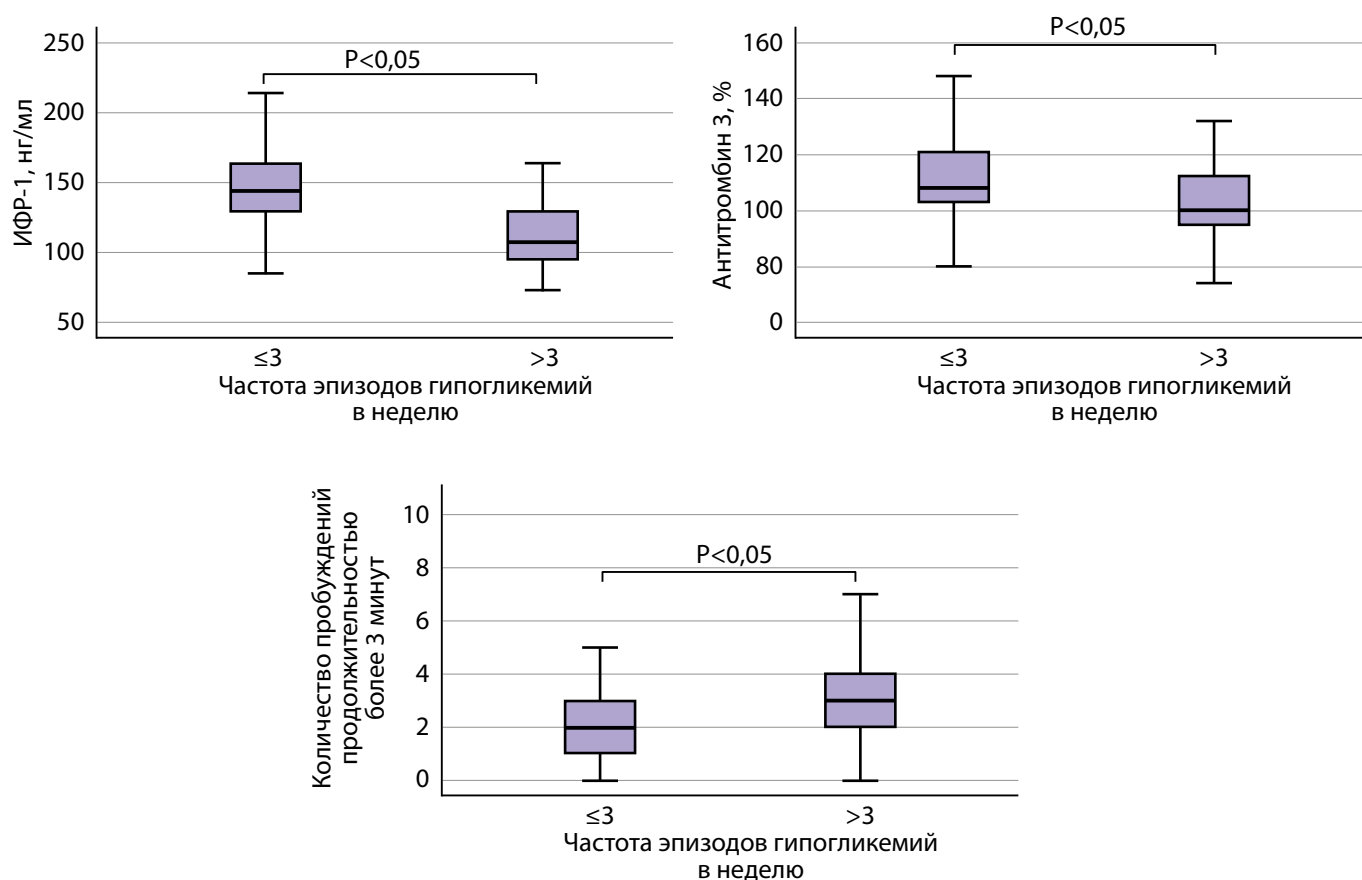


Рисунок 3. Сравнительная оценка уровней ИФР-1, антитромбина 3 и количества пробуждений продолжительностью более 3 минут у пациентов с частотой эпизодов гипогликемий ≤ 3 в неделю и > 3 в неделю.

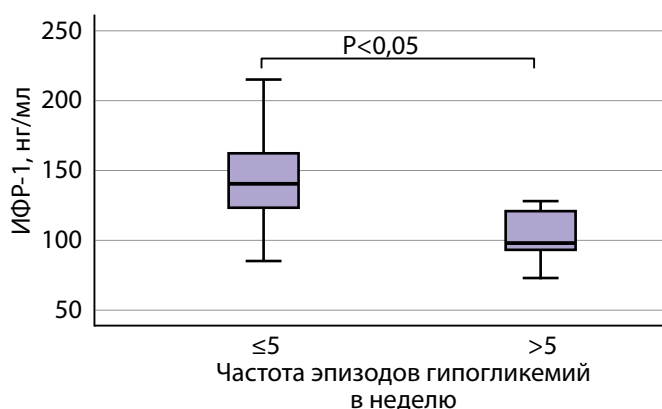


Рисунок 4. Сравнительная оценка уровня ИФР-1 у пациентов с частотой эпизодов гипогликемий ≤5 в неделю и >5 в неделю.

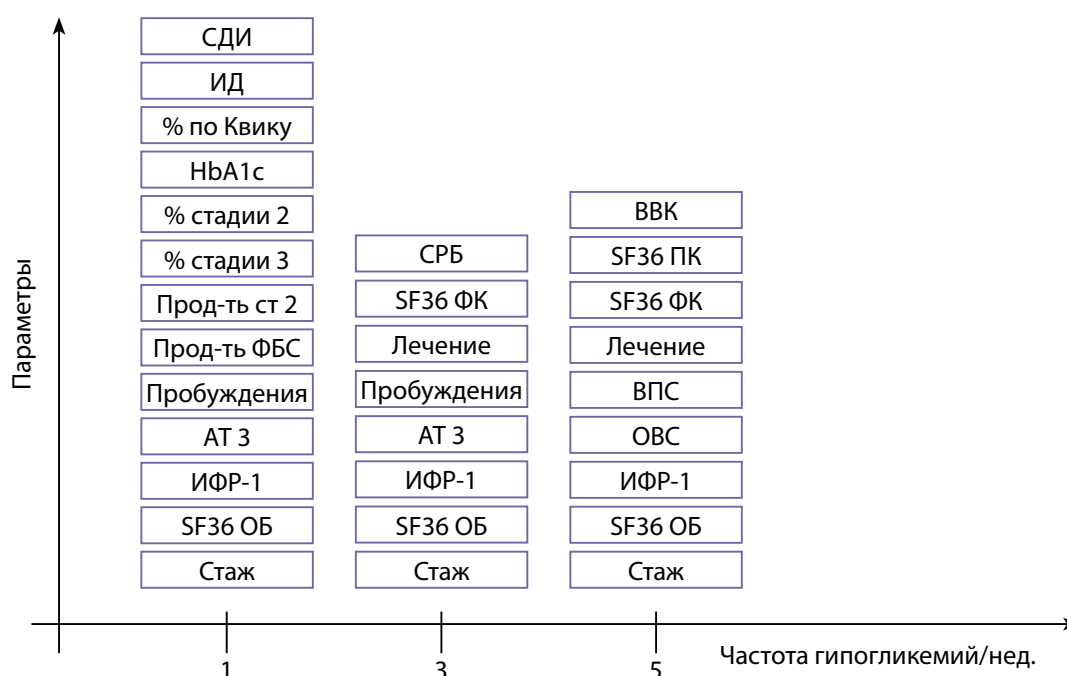


Рисунок 5. Статистически значимые различия в зависимости от частоты гипогликемий.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с более высокой частотой эпизодов гипогликемий зафиксировано снижение уровня ИФР-1. Также анализ стандартизированных показателей качества жизни показал, что группа пациентов с более редкими эпизодами гипогликемий ожидаемо имела лучшие показатели качества жизни по всем шкалам опросника SF-36 по сравнению с группой пациентов с частыми эпизодами гипогликемий. При анализе анамнестических данных обращало на себя внимание, что пациенты с более высокой частотой гипогликемических эпизодов чаще находились на инсулинотерапии с применением технологии непрерывного подкожного введения инсулина, а также имели более продолжительный стаж СД1. Кроме того, по мере увеличения частоты эпизодов гипогликемий, по данным ПСГ, отмечается ряд изменений характеристик сна, таких

как увеличение количества пробуждений более 3 минут, увеличение продолжительности времени в кровати (ВВК), времени периода сна (ВПС), общего времени сна (ОВС).

Как было отмечено ранее, гипогликемия приводит к ряду реакций, координируемых ЦНС, — гормональным, нейрофизиологическим и когнитивным [16, 17]. Пороговые значения для их развития были экспериментально определены у людей без нарушения углеводного обмена [18]. У пациентов с СД1 гликемические пороги для активации контррегуляторной системы динамичны и изменяются под влиянием ряда факторов, включая предшествующие эпизоды гипогликемии [6, 19, 20]. Повторные эпизоды гипогликемий приводят к ослаблению контррегуляторного ответа и снижению порога активации компенсаторных реакций [20, 21]. И поскольку ГР является частью контррегуляторной системы, более низкие значения уровня ИФР-1 у пациентов с более частыми

эпизодами гипогликемии могут быть следствием рецидивирующих гипогликемий. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании Nielsen L. и соавт. Так, у беременных пациенток с СД1 с частыми тяжелыми эпизодами гипогликемии уровень ИФР-1 был ниже по сравнению с пациентками, у которых не было зафиксировано гипогликемий [22]. Однако результаты данного исследования не согласуются с результатами исследования Juul A., в котором не было выявлено статистически значимой связи между частотой эпизодов гипогликемий и уровнем ИФР-1 [23].

Необходимо отметить тот факт, что в настоящее время в лечении пациентов с СД1 важное место занимают вопросы, связанные с улучшением качества жизни пациентов с СД, вовлечением их в полноценную активную трудовую деятельность, поэтому особый интерес стали представлять проблемы нарушения сна как неотъемлемой части существования человека, занимающей более трети времени его жизни [24]. Установлено, что, с одной стороны, активизированные стрессорные системы приводят к развитию нарушений сна, с другой — преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) над парасимпатической, повышение уровня кортизола в результате расстройства сна потенциально могут оказывать негативное влияние на гликемический контроль у пациентов с СД1, способствуя формированию патогенетического «порочного круга». Кроме того, нарушения сна в свою очередь приводят к развитию сниженной работоспособности, утомляемости, нарушению деятельности сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, развитию синдрома выгорания и потере гликемического контроля.

В нашем исследовании у пациентов с более высокой частотой гипогликемий были выявлены более частые эпизоды пробуждения продолжительностью более 3 минут. Данные изменения могут быть следствием как развития непосредственно симптомов гипогликемии (потоотделение, дрожь, сердцебиение) в ночное время, которые нарушают целостность сна, так и следствием соматической и корковой гиперактивации. Соматическая гиперактивация, развивающаяся на фоне частых гипогликемий, является проявлением повышенной готовности к стрессу и сниженного порога восприятия внешних и внутренних раздражителей во время сна в результате преобладания тонуса симпатической нервной системы и дисбаланса тормозных и активирующих систем головного мозга. При этом при разделении пациентов на группы 3а и 3в не было выявлено статистически значимых различий по количеству пробуждений. В исследованиях B. Schultes и соавт. [25] и P.E. Cryer и соавт. [26] было установлено, что при снижении уровня гликемии во время ночного сна пациенты с СД1 по сравнению с участниками без нарушений углеводного обмена пробуждались реже. Авторы исследования связывают полученные результаты с развитием ослабления контррегуляторного ответа и снижением порога активации компенсаторных реакций в результате рецидивирующих эпизодов гипогликемий у данной группы пациентов. Вероятно, в проведенном нами исследовании на третьем этапе отсутствие увеличения пробуждений более 3 минут обусловлено подавлением симпатоадреналовых реак-

ций, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований.

Интенсифицированный режим инсулинотерапии направлен на достижение целевых показателей гликемии при сохранении высокого качества жизни пациента. Однако подобный более жесткий гликемический контроль сопряжен с увеличением частоты развития такого осложнения инсулинотерапии, как гипогликемия [27].

К настоящему моменту проведено большое количество клинических исследований, посвященных сравнению различных аспектов (в т.ч. эффективность, влияние на развитие поздних осложнений СД) применения систем непрерывного подкожного введения инсулина (НПВИ) и интенсифицированной инсулинотерапии в режиме множественных инъекций (МИИ). В большинстве проведенных исследований было выявлено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне инсулинотерапии в режиме НПВИ по сравнению с инсулинотерапией в режиме МИИ [28], как при применении аналогов инсулина ультракороткого действия, так и инсулина короткого действия [29] (HbA_{1c} : -0,29 [-0,46; -0,13] против -1,93 [-1,84; -0,42]%). В ряде исследований сообщалось о снижении частоты эпизодов тяжелой гипогликемий на фоне НПВИ. При этом статистически значимой разницы между частотой эпизодов легкой гипогликемий при сравнении инсулинотерапии в режимах НПВИ и МИИ получено не было [26, 30]. В нашем исследовании у пациентов, находящихся на инсулинотерапии в режиме НПВИ, частота эпизодов гипогликемий была статистически значимо выше.

Ограничения исследования

К ограничениям нашего исследования можно отнести небольшой размер выборки, а также тот факт, что в исследовании сведения о частоте гипогликемий были получены путем опроса пациента, не проводилось непрерывного мониторингирования глюкозы для объективизации данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в ходе исследования маркеры стрессорной системы могут быть в дальнейшем использованы в качестве дополнительного инструмента оценки физиологичности различных вариантов инсулинотерапии в клинической практике, а также в научной оценке новых технологий лечения СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

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

- Gerich JE. Lilly lecture 1988. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. *Diabetes*. 1988;37(12):1608-1617. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1608>
- Cryer PE. Glucose counterregulation in man. *Diabetes*. 1981;30(3):261-264. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.30.3.261>
- Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;9(1):463-475
- DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(1):E32-E41. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00539.2003>
- Macon EL, Devore MH, Lin YK, et al. Current and future therapies to treat impaired awareness of hypoglycemia. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;24;14:1271814 doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1271814>
- Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-3176. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1084>
- Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(3):724-733. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.3.724>
- Khansari DN, Murgo AJ, Faith RE. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today*. 1990;11(5):170-175. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(90\)90069-I](https://doi.org/10.1016/0167-5699(90)90069-I)
- Dantzer R, Kelley KW. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system. *Life Sci*. 1989;44(26):1995-2008. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(89\)90345-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(89)90345-7)
- Gerin W, Pickering TG, Glynn L, et al. An historical context for behavioral models of hypertension. *J Psychosom Res*. 2000;48(4-5):369-377. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00095-1)
- Chida Y, Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*. 2010;55(4):1026-1032. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146621>
- Taylor TR, Kamarck TW, Dianzumba S. Cardiovascular reactivity and left ventricular mass: an integrative review. *Ann Behav Med*. 2003;26(3):182-193. doi: https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2603_03
- Schwartz AR, Gerin W, Davidson KW, et al. Toward a causal model of cardiovascular responses to stress and the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2003;65(1):22-35. doi: <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000046075.79922.61>
- Treiber FA, Kamarck T, Schneiderman N, et al. Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states. *Psychosom Med*. 2003;65(1):46-62. doi: <https://doi.org/10.1097/00006842-200301000-00007>
- Austin AW, Wissmann T, von Kanel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(8):902-912. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357487>
- Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol*. 1993;264(2 Pt 1):E149-E155. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.2.E149>
- Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*. 1991;260(1 Pt 1):E67-E74. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.260.1.E67>
- Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, et al. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest*. 1987;79(3):777-781. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI112884>
- Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223-226. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.40.2.223>
- Rickels MR. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci*. 2019;1454(1):68-79. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.1421>
- Bisgaard Bengtsen M, Møller N. Experimentally Induced Hypoglycemia-associated Autonomic Failure in Humans: Determinants, Designs, and Drawbacks. *J Endocr Soc*. 2022;6(10):bvac123. doi: <https://doi.org/10.1210/endedso/bvac123>
- Ringholm Nielsen L, Juul A, Pedersen-Bjergaard U, et al. Lower levels of circulating IGF-I in Type 1 diabetic women with frequent severe hypoglycaemia during pregnancy. *Diabet Med*. 2008;25(7):826-833. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02495.x>
- Færch L, Juul A, Pedersen-Bjergaard U, et al. Association of IGF1 with glycemic control and occurrence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2012;1(1):31-36. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-12-0012>
- Perfect MM. Sleep-related disorders in patients with type 1 diabetes mellitus: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:101-123. doi: <https://doi.org/10.2147/NSS.S152555>
- Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, et al. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med*. 2007;4(2):e69. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040069>
- Banarar S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52(5):1195-1203. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.5.1195>
- Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1212:12-28. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05820.x>
- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324(7339):705. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7339.705>
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003287. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003287.pub4>
- Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):729-740. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1415>

Рукопись получена: 15.06.2023. Одобрена к публикации: 01.07.2024. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Карамуллина Регина Айдаровна [Regina A. Karamullina]**; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 [address: 1 Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-5935>; SPIN-код: 3505-6021; e-mail: Karamullina.regina@mail.ru

Полубояринова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Poluboyarinova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2147-3061>; SPIN-код: 2571-2900; e-mail: polub-irina@mail.ru

Исмаилова Севиндж Михайловна [Sevindg M. Ismailova]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>;

e-mail: seva.is99@mail.ru

Пешева Екатерина Дмитриевна [Ekaterina D. Pesheva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>;

SPIN-код: 1833-6574; e-mail: ekaterinapesheva.endo@gmail.com

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Valentin V. Fadeev, MD, ScD, professor, corresponding member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; SPIN-код: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

Полуэктот Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент [Mikhail G. Poluektov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>; SPIN-код: 7539-9525; e-mail: polouekt@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Карамуллина Р.А., Исмаилова С.М., Пешева Е.Д., Полубояринова И.В., Полуэктот М.Г., Фадеев В.В. Маркеры активизации стрессорной системы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне гипогликемии // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13318>

TO CITE THIS ARTICLE:

Karamullina RA, Ismailova SM, Pesheva ED, Poluboyarinova IV, Poluektov MG, Fadeev VV. Activation markers of the stress system in patients with type 1 diabetes during hypoglycemia. *Problems of Endocrinology*. 2024;71(2):45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13318>

РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА В ОЦЕНКЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В КЫРГЫЗСТАНЕ И Г. БИШКЕКЕ



© Р.Б. Султаналиева^{1,2}, Н.К. Абылова^{1,2}, Б.З. Жунусова^{1,2,3*}

¹Диабетическая и эндокринологическая ассоциация Кыргызстана, Бишкек, Киргизская Республика

²Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, Бишкек, Киргизская Республика

³Международная высшая школа медицины, Бишкек, Киргизская Республика

ОБОСНОВАНИЕ. Государственный регистр больных сахарным диабетом (ГРСД) впервые внедрен на всей территории Киргизской Республики (КР) с 2015 г. и стал одним из приоритетных направлений в эндокринологической службе республики. Создание национального регистра стало существенным шагом на пути оптимизации помощи лицам с сахарным диабетом (СД). В настоящее время регистр в КР не работает на online-программном обеспечении, поэтому вся информация о СД оценивается статически, представляя собой одномоментный срез на период окончания календарного года.

ЦЕЛЬ. Изучить эпидемиологические аспекты (распространенность, заболеваемость, смертность), а также частоту осложнений СД в Кыргызстане и крупном населенном городе страны — Бишкеке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объект исследования — база данных регистра СД по КР и г. Бишкеку (данные в динамике с 2016–2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете в Кыргызстане на 01.01.2024 г., по данным ГРСД, составила 85 142 человека, что составило 1,2% от общего населения республики. В Кыргызстане, по данным регистра, среди больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) доля лиц мужского пола составила 52,4%, а лиц женского пола — 47,6%, в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) преобладали лица женского пола (59,9%). Распространенность СД в КР в динамике за анализируемый 8-летний период (2016–2023 гг.) среди пациентов с СД1 возросла с 37/100 тыс. населения до 49,8/100 тыс. населения (в 1,35 раза), а с СД2 — с 847,6/100 тыс. населения до 1159,0/100 тыс. населения (в 1,37 раза). Динамика ежегодной заболеваемости СД1 по КР составляет в среднем 3,6 на 100 тыс. населения, а СД2 — возросла в период с 2016 по 2019, увеличившись на 27,6%, с 85 до 108,5 на 100 тыс. населения, и снизилась до 94 на 100 тыс. населения в 2023 году. Наиболее распространенными осложнениями среди пациентов с СД1 по республике остаются: нейропатия, ретинопатия, нефропатия, а при СД2 — нейропатия, ретинопатия. По КР за анализируемый период наблюдается стабилизация и/или снижение частоты большинства диабетических осложнений, за исключением острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), синдрома диабетической стопы (СДС), острого инфаркта миокарда (ОИМ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ГРСД в Кыргызстане за 8 лет работы в статическом режиме позволил провести клинико-эпидемиологический мониторинг, обеспечив наблюдение за пациентами с момента включения в регистр и предоставив данные о распространенности, заболеваемости и осложнениях СД. Однако работа регистра затруднена из-за отсутствия доступа к интернету и компьютерам в ряде регионов, а также по причине своевременного ввода данных. Перевод ГРСД в онлайн-формат необходим для эффективного мониторинга и контроля ключевых показателей заболевания в режиме реального времени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регистр; сахарный диабет; распространенность; заболеваемость; смертность; диабетические осложнения; диабет и беременность.

ROLE OF THE STATE REGISTER OF DIABETES MELLITUS IN ASSESSING THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN KYRGYZSTAN AND BISHKEK

© Roza B. Sultanaliyeva^{1,2}, Nazgul K. Abylova^{1,2}, Bermet Z. Zhunusova^{1,2,3*}

¹Diabetic and Endocrinological Association of Kyrgyzstan, Bishkek, Kyrgyzstan

²Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training, Bishkek, Kyrgyzstan

³International High School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

BACKGROUND: The State Register of Diabetes Patients (SRDP) was first introduced throughout the Kyrgyz Republic in 2015 and has become one of the priority areas in the endocrinological service of the republic. The creation of a national registry was a significant step towards optimizing care for people with diabetes mellitus (DM). Currently, the register in the Kyrgyz Republic does not work online software, so all information about diabetes is assessed statically, representing a one-time snapshot for the end of the calendar year.

AIM: To study epidemiological aspects (prevalence, incidence mortality), as well as the frequency of complications of diabetes mellitus in Kyrgyzstan and the largest populated city in the country - Bishkek.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: The object of the study is the database of the DM register for the Kyrgyz Republic and the city of Bishkek (data over time from 2016–2023).

RESULTS: The total number of patients with diabetes registered in the dispensary in Kyrgyzstan as of 01/01/2024, according to the SRDP, was 85,142 people, which amounted to 1.2% of the total population of the republic. In Kyrgyzstan, according to the register, among patients with T1DM, the proportion of males was 52.4%, and females — 47.6%, and in the group of patients with T2DM, females predominated (59.9%). The prevalence of diabetes in the Kyrgyz Republic over the analyzed 8-year period (2016–2023) among patients with type 1 diabetes increased from 37/100ths of the population to 49.8/100ths of the population (1.35 times), and with T2DM — from 847.6/100ths population to 1159.0/100ths population (1.37 times). The dynamics of the annual incidence of T1DM in the Kyrgyz Republic averages 3.6 per 100ths population, and T2DM increased from 2016 to 2019, increasing by 27.6%, from 85 to 108.5/100ths population and decreased to 94/100 thousand population in 2023. The most common complications among patients with type 1 diabetes in the republic remain: neuropathy, retinopathy, nephropathy, and for type 2 diabetes — neuropathy, hypertension, retinopathy. According to the register, during the analyzed period there was a stabilization and/or decrease in the frequency of most diabetic complications, with the exception of stroke, diabetic foot (DF), and acute myocardial infarction (AMI).

CONCLUSION: The SRDP in Kyrgyzstan, over 8 years of operation in static mode, has allowed for clinical and epidemiological monitoring, ensuring observation of patients from the moment of inclusion in the registry and providing data on the prevalence, incidence and complications of diabetes. However, the registry's operation is hampered by the lack of access to the Internet and computers in a number of regions, as well as the timeliness of data entry. The transfer of the SRDP to an online format is necessary for effective monitoring and control of key disease indicators in real time.

KEYWORDS: registry; diabetes mellitus; prevalence; incidence; mortality; diabetic complications; diabetes and pregnancy.

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную эпидемию, взятую под контроль Организацией Объединенных Наций (ООН) и национальными системами здравоохранения по всему миру [1]. Согласно данным Международной федерации диабета, число пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн, а к 2045 г. прогнозируется практически двукратное увеличение до 783 млн человек (на 46%) [2], а к 2050-му ожидается, что более 1,31 млрд человек по всему миру будут жить с диабетом [3].

Неуклонное увеличение случаев СД, системные осложнения, ранняя инвалидизация, высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и значительное финансовое бремя для людей и системы здравоохранения привели к принятию в 2013 г. Глобального плана действий по борьбе с диабетом и другими неинфекционными заболеваниями [4], который должен сопровождаться системой мониторинга, включающей ряд индикаторов для отслеживания прогресса. Важность создания регистра и информационных систем по диабету была отмечена в связи с существенным увеличением числа пациентов и необходимостью получения достоверных данных о новых случаях заболевания, наличии осложнений, результатах лабораторных исследований и обеспечении эффективного контроля и мониторинга состояния здоровья пациентов.

Из 53 стран Европейского региона ВОЗ семь имеют национальные регистры диабета, 21 имеет специальный регистр диабета для пациентов определенного возраста или типа диабета, а 13 не имеют национального реестра. К странам, имеющим регистр, относится и Киргизская Республика (КР), но отмечено, что «национальный реестр предназначен для включения людей с диагностированным диабетом, но он неполный. В настоящее время все амбулаторные обращения фиксируются в клинической информационной системе» [5].

Государственный регистр больных СД (ГРСД), впервые внедренный на всей территории КР с 2015 г., стал одним из приоритетных направлений в эндокринологической службе республики. В настоящее время регистр в Кир-

гизской Республике не использует онлайн-программное обеспечение, поэтому вся информация о сахарном диабете оценивается статически, представляя собой одно-моментный срез на конец календарного года.

ЦЕЛЬ

Изучить эпидемиологические аспекты СД, такие как распространенность, заболеваемость и смертность, а также частоту осложнений СД в Кыргызстане и в столице — городе Бишкеке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования — база данных регистра СД по КР и г. Бишкеку на 01.01.2024 г. Показатели распространенности, заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов (СД1 и СД2), а также частота диабетических осложнений проанализированы в динамике за период с 2016 по 2023 гг. Для расчета этих показателей использовались данные о численности населения Киргизской Республики и города Бишкека по годам, и рассчитывались на 100 тысяч человек. Частота осложнений определялась как процент пациентов с соответствующим осложнением от общего числа зарегистрированных в регистре случаев СД за период с 2016 по 2023 гг.

Этическая экспертиза

Протокол исследования №4 от 16 сентября 2022 г. был одобрен этическим комитетом при Кыргызско-Российском Славянском университете.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ГРСД на 01.01.2024 г., общая численность пациентов с диабетом, состоящих на диспансерном учете в Кыргызстане, достигла 85 142 человек, что составило 1,2% от общего числа жителей республики. В Бишкеке на диспансерном учете в государственных учреждениях

Таблица 1. Общая численность пациентов с сахарным диабетом в Кыргызстане и г. Бишкеке на 01.01.2024 г.

	Кыргызстан		Бишкек	
	СД1	СД2	СД1	СД2
Дети	799	-	243	
Подростки	332	-	84	
Взрослые	2375	81 635	910	17 223
Всего	3506	81 635	1237	17 223
Всего на 01.01 2024	85 141		18 460 человек (21,7% от всех пациентов с СД в КР)	

находится 18 460 пациентов с диабетом, что составило 1,5% населения города (табл. 1).

В последние годы значительное внимание уделяется гендерным различиям заболеваемости СД. По данным Международной федерации диабета (IDF) от 2021 г., распространенность СД2 в возрастной категории молодых и лиц среднего возраста выше среди мужчин, чем среди женщин. СД2 у мужчин обычно проявляется в более раннем возрасте и при меньшем индексе массы тела (ИМТ) по сравнению с женщинами [2]. Однако с возрастом распространенность заболевания у женщин начинает значительно возрастать и превышает таковую у мужчин, что связывают с более распространенной избыточной массой тела и возникающими гормональными изменениями, особенно в период менопаузы и после нее.

В Кыргызстане, по данным регистра, среди пациентов СД1 доля лиц мужского пола составила 52,4%, а лиц женского пола — 47,6%. А в группе пациентов с СД2 преобладали лица женского пола (59,9%). По г. Бишкеку и в случае СД1, и в случае СД2 преобладали пациенты женского пола (СД1 имеют 54,2%, СД2 — 61,6%).

Распространенность СД в Кыргызстане и г. Бишкеке

Распространенность — показатель, оценивающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитывается на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы. На рисунке 1 представлена динамика распро-

страненности диабета в Кыргызстане в период с 2016 по 2023 гг.

Как видно из диаграммы, в КР наблюдается стабильный рост распространенности СД1 и СД2. За анализируемый 8-летний период показатель распространенности СД1 увеличился с 37/100 тыс. населения до 49,8/100 тыс. (в 1,35 раза), тогда как распространенность СД2 возросла с 847,6/100 тыс. населения до 1159/100 тыс. (в 1,37 раза).

Как и во всех странах мира, преимущественно увеличение распространенности СД отмечается за счет СД2. Общий темп прироста больных СД2 по КР за период 2016–2023 гг. составил 36,8%. Другие типы СД в регистре КР не представлены, хотя при анализе информационных карт, которые заполняются в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) на каждого пациента, их количество доходило до 2,0%. Похоже, что при заполнении ГРСД они были включены в состав СД2. Стоит отметить, что истинная численность лиц с СД в КР в 3–4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет, по данным IDF, примерно 256 400 человек [2]. Одной из основных проблем, связанных с ранней диагностикой, является бессимптомное течение на начальных стадиях болезни, время от возникновения заболевания до его выявления может достигать 7–12 лет.

В ГРСД по г. Бишкеку включены пациенты СД, состоящие на учете в десяти центрах семейной медицины (ЦСМ). Аналогично общему тренду по всей республике, в Бишкеке также наблюдается стабильный рост

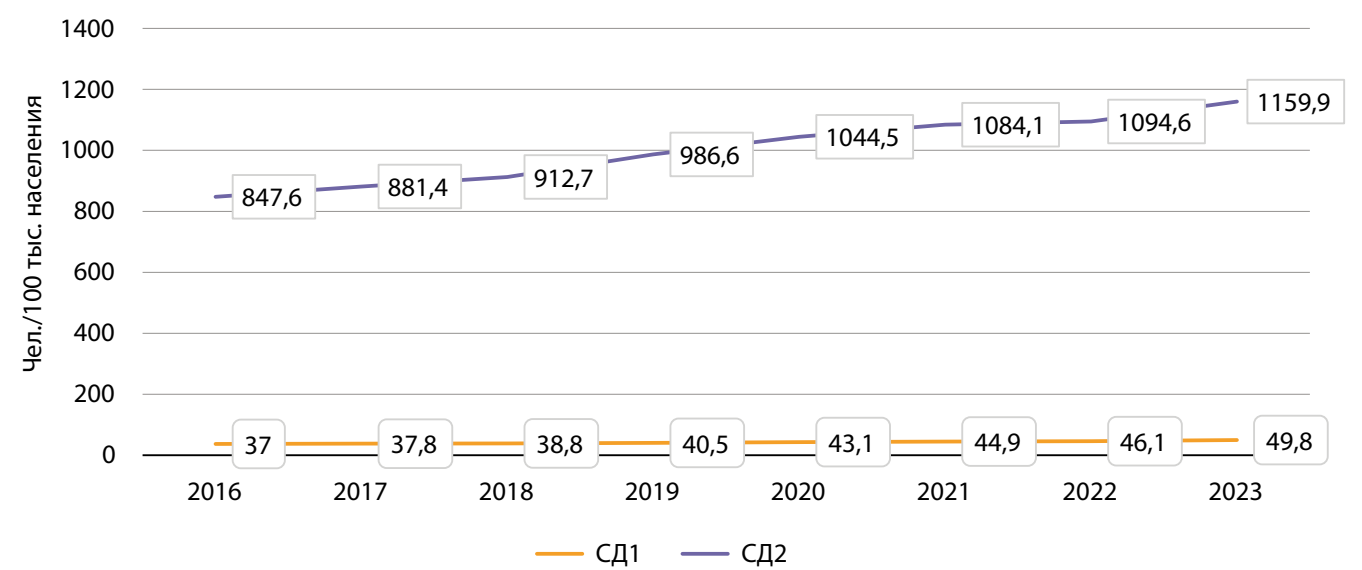


Рисунок 1. Динамика распространенности СД по Кыргызстану в период 2016–2023 гг. (на 100 тыс. населения).

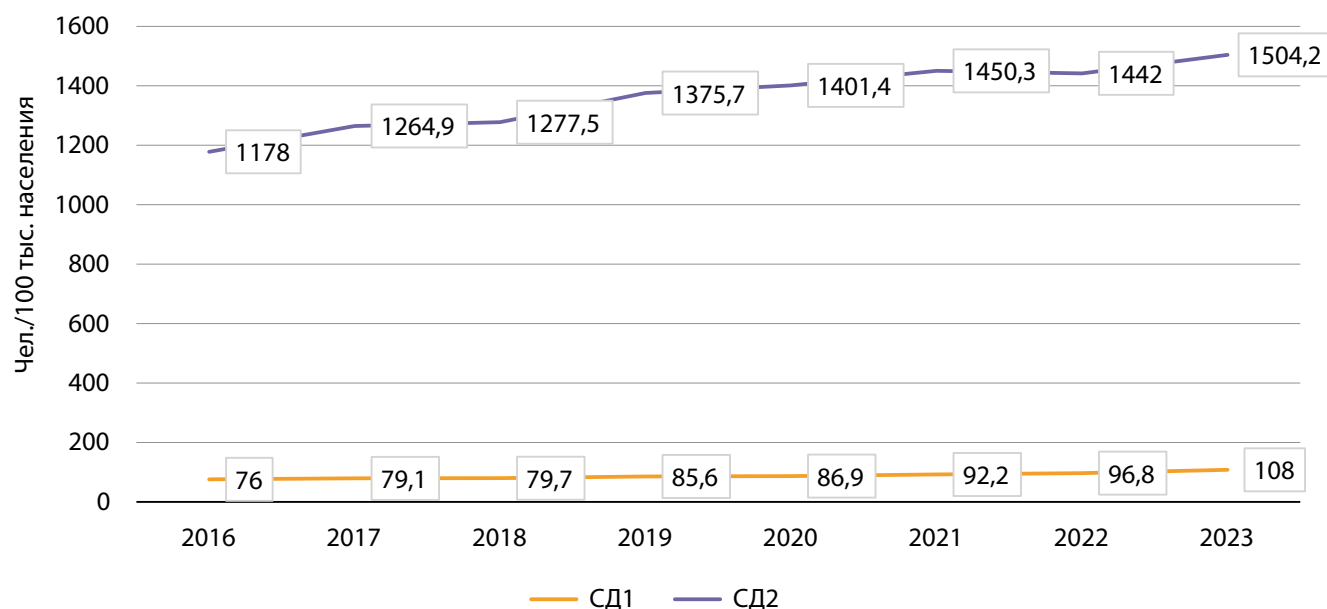


Рисунок 2. Динамика распространенности СД в г. Бишкеке в период 2016–2023 г. (на 100 тыс. человек).

распространенности СД1 и СД2. За анализируемый 8-летний период показатель распространенности СД1 увеличился с 76/100 тыс. населения до 108/100 тыс. (в 1,42 раза), а СД2 — с 1178/100 тыс. населения до 1504/100 тыс. населения (в 1,28 раза). На рисунке 2 представлена динамика распространенности СД в г. Бишкеке.

Как видно из рисунка 2, подъем заболеваемости СД1 в г. Бишкеке пришелся на 2023 г. с темпом прироста 11,5%, тогда как общий прирост больных СД1 в столице за период 2016–2023 гг. составил 41,9%, что существенно выше аналогичного показателя по всей КР (34,5%). Темп прироста СД2 по г. Бишкеку за 8-летний период составил 27,6% против 36,8% по КР. На разницу вышеуказанных показателей по СД2 в стране и по г. Бишкеку, судя по всему, влияют профилактические факторы. Так, количество образовательных программ, семинаров, лекций и просвещающих мероприятий по профилактике СД, как среди врачей, так и населения, выше в г. Бишкеке. В группах риска (лица с ожирением, преддиабетом, артериальной гипертензией, дислипидемией и др.) превентивные мероприятия по профилактике нарушений углеводного обмена более активно проводятся в центрах семейной медицины (ЦСМ) г. Бишкеке по сравнению с регионами КР.

Заболеваемость СД в Кыргызстане и г. Бишкеке

Заболеваемость (первичная, по обращаемости) — показатель, оценивающий количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году. Динамика ежегодной заболеваемости СД1 по КР имеет стабильный характер и составляет в среднем 3,6 на 100 тыс. населения. Заболеваемость СД2 по всей республике имела тенденцию к росту в период с 2016 по 2019 гг., увеличившись на 27,6%, с 85 до 108,5 на 100 тыс. населения. После резкого скачка заболеваемости в 2019 году отмечается снижение регистрации первичной заболеваемости в последующие годы до 89,7 на 100 тыс., что, вероятно, связано с изменением приоритетов в пользу борьбы с коронавирусной инфекцией и снижением внимания к выявлению СД. И только с 2023 г. намечился восходящий тренд (рис. 3).

Ежегодная заболеваемость СД1 в столице в среднем составляет 5,4 на 100 тыс. населения, что выше такового показателя по КР в 1,5 раза. В г. Бишкеке новые случаи СД с 2016 по 2023 гг. были зарегистрированы у 8830 человек, из них СД1 выявлен у 469 (5,3%), из которых 50,7% случаев — дети. СД2 ежегодно в столице выявляется в среднем у 900–1000 человек. Следует отметить, что заболеваемость СД2 в Бишкеке (средний показатель — 100,2 на 100 тыс.

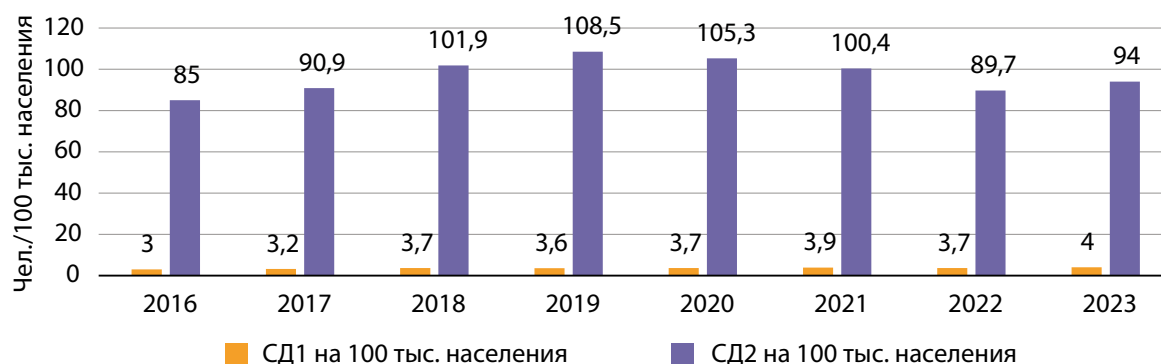


Рисунок 3. Динамика заболеваемости СД по Кыргызстану в 2016–2023 гг.

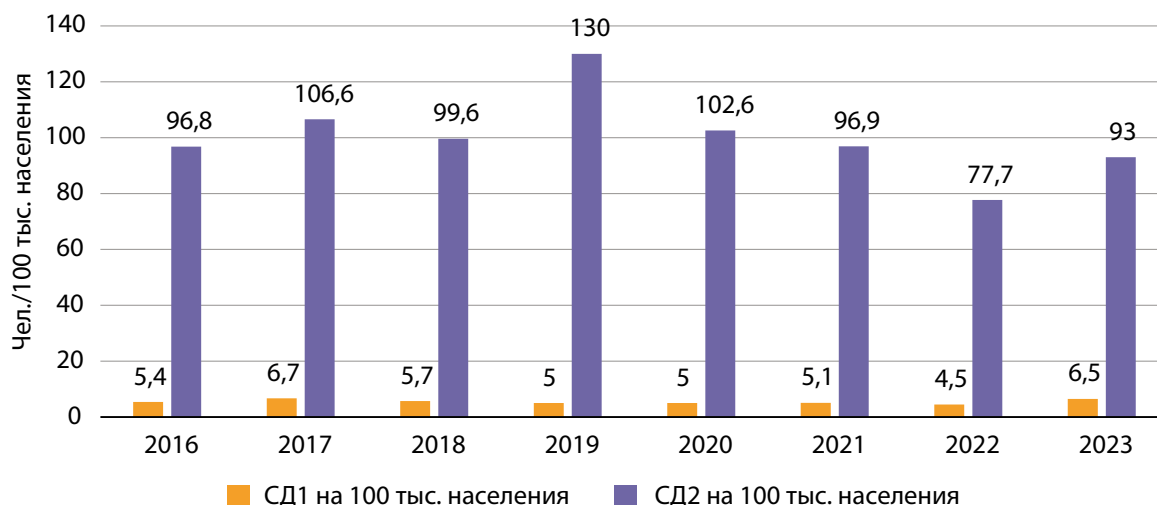


Рисунок 4. Заболеваемость СД в г. Бишкеке в динамике 2016–2023 гг.

населения за 8-летний период) сопоставима с таким же показателем по КР (102,8 на 100 тыс. населения за аналогичный период) (рис. 4). Новые случаи СД2 с 2016 по 2023 гг. были зарегистрированы у 8361 человека.

Сахарный диабет у детей и подростков Кыргызстана и г. Бишкека

Категория «дети» включает лица в возрасте до 15 лет, тогда как в категорию «подростки» отнесены лица в воз-

расте от 15 лет до 18 лет. В ГРСД Кыргызстана представлены данные о СД среди детей и подростков только по СД1. На 01.01.2024 г. в КР численность детей и подростков с СД1 составила 1131 человек, из которых 799 — это дети и 332 — подростки, а в г. Бишкеке — 327 случаев СД1 среди детей и подростков, из которых 243 — дети и 84 — подростки. Динамика распространенности СД1 у детей и подростков за 2016–2023 гг. представлена на рисунках 5 и 6.

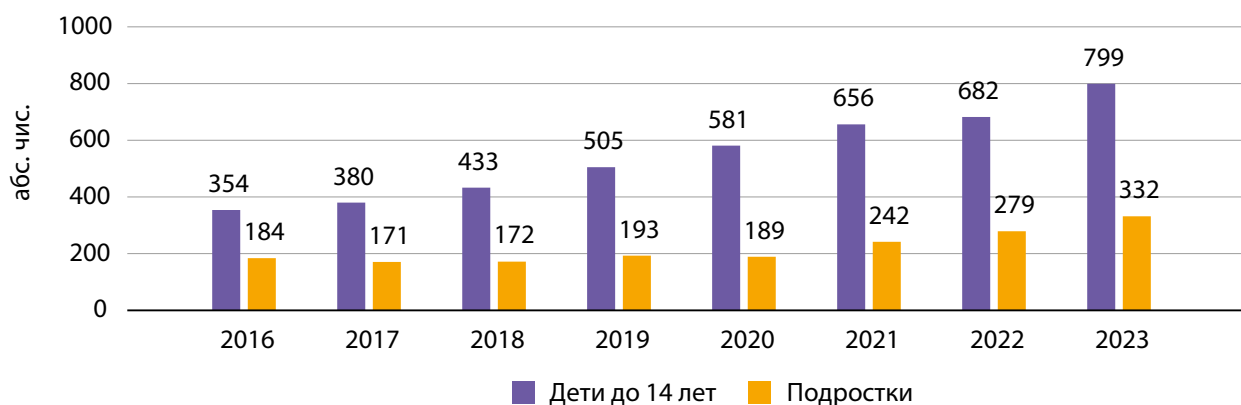


Рисунок 5. Динамика распространенности СД1 у детей и подростков в КР в динамике за 2016–2023 гг. (абс. чис.).

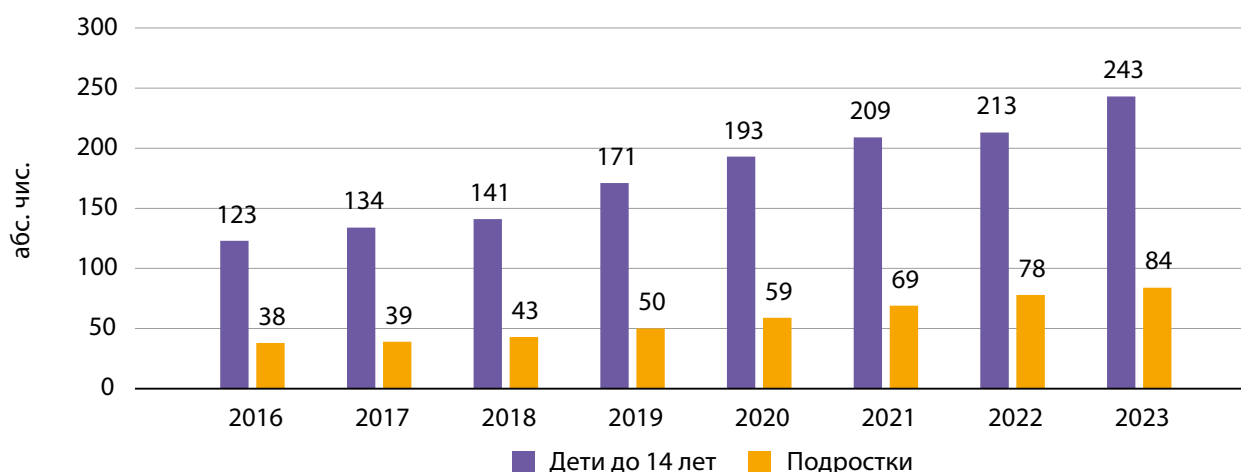


Рисунок 6. Динамика распространенности СД1 у детей и подростков в Бишкеке за период 2016–2023 гг. (абс. чис.).

Таблица 2. Заболевания женщин, осложнившие роды (в том числе сахарный диабет)

Наименование показателей	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Анемия	86 810	91 933	84 410	83 156	82 597	80 103	77 617	69 857
Болезни системы кровообращения	667	695	691	798	859	665	640	730
Сахарный диабет	54	70	65	98	107	111	133	181
Поздний токсикоз	10 913	11 092	11 572	12 820	13 163	12 213	12 632	12 480
Болезни мочеполовой системы	3294	2215	2188	2293	2134	2232	1946	2050
Венозные осложнения	2467	3526	3977	4504	4434	4310	5178	5769

Как видно из рисунков 5 и 6, с 2016–2023 гг. отмечался рост распространенности СД1 у лиц вышеуказанных групп, что согласуется с мировыми данными. По данным IDF, заболеваемость СД1 растет с каждым годом, и ежегодно заболевает более 108 тыс. детей в возрасте от 0 до 14 лет и более 41 тыс. подростков в возрасте от 15 до 19 лет [2]. СД1 является многофакторным заболеванием, к росту которого приводят различные механизмы взаимодействия генетической предрасположенности, факторов окружающей среды, состояния иммунной системы и др.

Сахарный диабет 2 типа, безусловно, встречается среди детей и подростков в КР. По данным мировых эпидемиологических исследований, заболеваемость СД2 у детей и подростков колеблется от 1 до 51 случая на 1000 детского населения, причем наиболее высокие уровни отмечаются среди национальных меньшинств, включая выходцев из Азии, Латинской Америки и коренных жителей США [2]. Статистические данные по СД2 у детей и подростков в КР не были представлены по ряду причин: популяционные эпидемиологические исследования и скрининг СД2 в данных возрастных группах в республике не проводился; СД2 у детей и подростков манифестирует в большинстве случаев с минимально выраженной симптоматикой или течет бессимптомно, что не ведет к ранней диагностике СД2; дифференциально-диагностический подход при явном диабете был не на должном уровне, поэтому все случаи диабета у детей и подростков расценивались как СД1.

Сахарный диабет среди беременных женщин КР

В течение последних десятилетий наблюдается значительный рост заболеваемости СД среди женщин репродуктивного возраста [2, 6]. Согласно данным IDF за 2021 год, 21,1 млн беременных женщин (16,7%) страдали от различных форм гипергликемии во время беременности. Из них 80,3% составили женщины с гестационным сахарным диабетом (ГСД), 10,6% — женщины с СД, выявленным до беременности, и 9,1% — женщины с диабетом (включая СД1 и СД2), впервые обнаруженным в период беременности.

Анализ распространенности СД у беременных женщин в КР не проводился. Появившаяся в 2021 г. графа «ГСД» в регистре чаще всего не заполняется и остается пустой. Так, за 2023 г. в регистре по КР было обозначено всего 54 случая ГСД.

На официальном сайте национального статистического комитета КР (stat.kg) представлен отчет о заболеваниях женщин, осложнивших роды (5.02.00.26) в КР, в котором среди прочих заболеваний значится «сахарный диабет». По данному отчету СД осложнил беременность в 181 случае в 2022 г., что в пересчете на общее количество беременных за 2022 г. по КР составило всего 0,18% (табл. 2).

Однозначно, что данный отчет по СД у беременных женщин неполноценен и не отображает реальной картины распространенности и заболеваемости СД во время беременности. В связи с этим в КР были созданы клинические руководства и протоколы по диагностике и лечению ГСД и прегестационного диабета (ПГСД) для врачей всех специальностей, в соответствии с новыми данными и рекомендациями на основе доказательной медицины. И с 2024 г. в ГРСД все врачи будут обязаны заносить информацию о СД при беременности в государственный регистр.

Смертность при сахарном диабете

Как известно, увеличение заболеваемости СД, соответственно, сопровождается и ростом смертности. СД по-прежнему занимает четвертое место среди причин смерти по всему миру. Доля смертей, связанных с диабетом, служит показателем относительного бремени этого заболевания в каждом регионе IDF [2]. Сообщается, что у пациентов с диабетом риск преждевременной смерти повышен на 15%, а ожидаемая продолжительность жизни сокращена примерно на 10 лет для пациентов с СД1 и на 20 лет для пациентов с СД2.

Показатели смертности пациентов с СД1 и СД2 в динамике по КР и г. Бишкеку представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, в КР за анализируемый 8-летний период отмечается небольшое поступательное повышение показателя смертности до 9,8 на 100 тыс.

Таблица 3. Показатели смертности пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов в динамике по Кыргызстану и г. Бишкеку (на 100 тыс. населения)

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
КР	6,7	6,8	7,3	7,0	9,8	7,1	6,2	6,7
г. Бишкек	5,0	4,3	3,4	2,8	4,7	2,2	3,6	2,7

населения к 2020 г., далее постепенно снижается до 6,7. По г. Бишкеку наблюдается снижение с 5,0 на 100 тыс. населения до 2,7 на 100 тыс. населения [7]. Эти данные, безусловно, являются очень низкими, не отражают реальных показателей смертности, связанных с СД, что связано с проблемами регистрации смерти. Как известно, более 50–60% больных СД страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями (хроническая сердечно-сосудистая недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения (НМК) и другие острые сердечно-сосудистые события), более 30% — хронической болезнью почек (ХБП) с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности, а также с различными инфекционными осложнениями. При летальном исходе в таких случаях лиц с СД не относят к группе больных, умерших от СД, хотя причина изменений сосудов и других осложнений могла быть обусловлена именно наличием СД.

Недостоверность этих показателей видно даже при сравнении с подобными данными соседних республик. Так, показатель смертности от СД в Казахстане колеблется от 34,55 до 114,31 на 100 тыс. населения, в Российской Федерации — от 88,4 до 142,2 на 100 тыс. населения, а в большинстве регионов мира доля смертей, связанных с диабетом, составляет более 5% от всех смертей [2, 8]. Такие высокие показатели смертности среди больных СД объясняются развитием осложнений диабета. Так, 50–75% случаев смерти больных СД2 связаны с наличием макроангиопатий и в первую очередь с ишемической болезнью сердца (ИБС). В то же время ведущей причиной смерти больных СД1 является хроническая почечная недостаточность как следствие диабетической нефропатии. Таким образом, ГРСД КР не полностью отражают реальный вклад СД в смертность населения, поэтому цифры летальности в КР и г. Бишкеке резко занижены.

Распространенность осложнений при сахарном диабете в Кыргызстане и г. Бишкеке на 01.01.2024 г.

Длительный недостаточный контроль гипергликемии у пациентов с СД часто приводит к развитию множества осложнений, преимущественно связанных с поражением мелких и крупных кровеносных сосудов (микро- и макроангиопатии). Самыми опасными являются нефропатия, ретинопатия, поражение сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно они являются основной причиной инвалидизации и смертности больных.

Особое положение среди хронических осложнений занимает диабетическая полинейропатия (ДП) нижних конечностей, которая выявлена у 44% лиц с СД1 и у 50,4% лиц с СД2. Именно ДП является причиной синдрома диабетической стопы (СДС) у 11,5% лиц с СД1 и у 4,5% с СД2, которая привела к ампутации нижних конечностей у 0,5% и 0,8% лиц с СД1 и СД2. Диабетическая нефропатия, представляющая собой гломерулярный склероз и фиброз, обусловленные метаболическими и гемодинамическими изменениями при СД, выявляется у 17,2% пациентов с СД1 и у 8,5% пациентов с СД2. Однако ввиду отсутствия возможности расчета СКФ в ГРСД и ограничений в контроле уровня креатинина, связанных с недостаточной оснащенностью лабораторий в отдаленных регионах КР на уровне ПМСП, фактические показатели диабетической нефропатии могут быть недооценены. Диабетическая ретинопатия (ДР) — поражение сетчатки глаза диабетического происхождения, выявлена, соответственно, у 29,9% и 23,9% лиц с СД1 и СД2. При отсутствии лечения данное осложнение приводит к полной слепоте. В отношении макрососудистых осложнений отмечена относительно меньшая частота: при СД1/СД2 частота ИБС 3,3%/13,7%, ИМ — 0,5%/1,6%, ОНМК 0,3/2,4% (рис. 7), а сопутствующая артериальная гипертензия (АГ)



Рисунок 7. Распределение частоты осложнений при СД 1 и 2 типов в Кыргызстане на 01.01.2024 г.

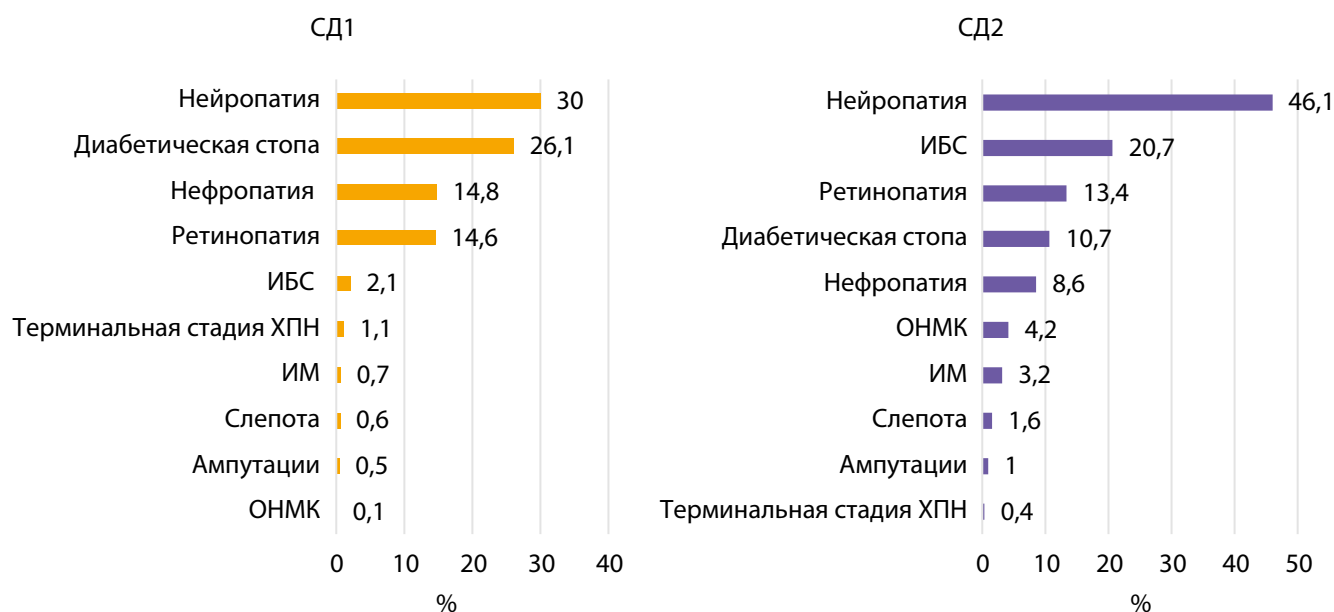


Рисунок 8. Распределение частоты осложнений при СД 1 и 2 типов в г. Бишкеке на 01.01.2024 г.

встречалась у 12,2/35,5% среди лиц с СД1 и СД2 соответственно.

Частота осложнений по г. Бишкеку представлена следующим образом: диабетическая нейропатия — 30% и 46,1%, диабетическая нефропатия, ХБП — 14,8 и 8,6%, ДР — 14,6 и 13,4%, ампутации стоп — 0,5 и 1% при СД1 и СД2 соответственно. В отношении макрососудистых осложнений отмечена относительно меньшая частота: при СД1/СД2 частота ИБС — 2,1%/20,7%, ИМ — 0,7%/3,7%, ОНМК — 0,1/4,2% (рис. 8).

Коморбидная АГ среди пациентов с СД2 по г. Бишкеку встречалась чаще (46,2%) по сравнению с таковым показателем по КР (35,5%), что, вероятно, связано с лучшей выявляемостью и различиями в образе жизни.

Динамика основных диабетических осложнений в КР в период 2016–2023 гг.

Динамика частоты основных диабетических осложнений в Кыргызстане и г. Бишкеке в период 2016–2023 гг. представлены на рисунках 9, 10, 11, 12.

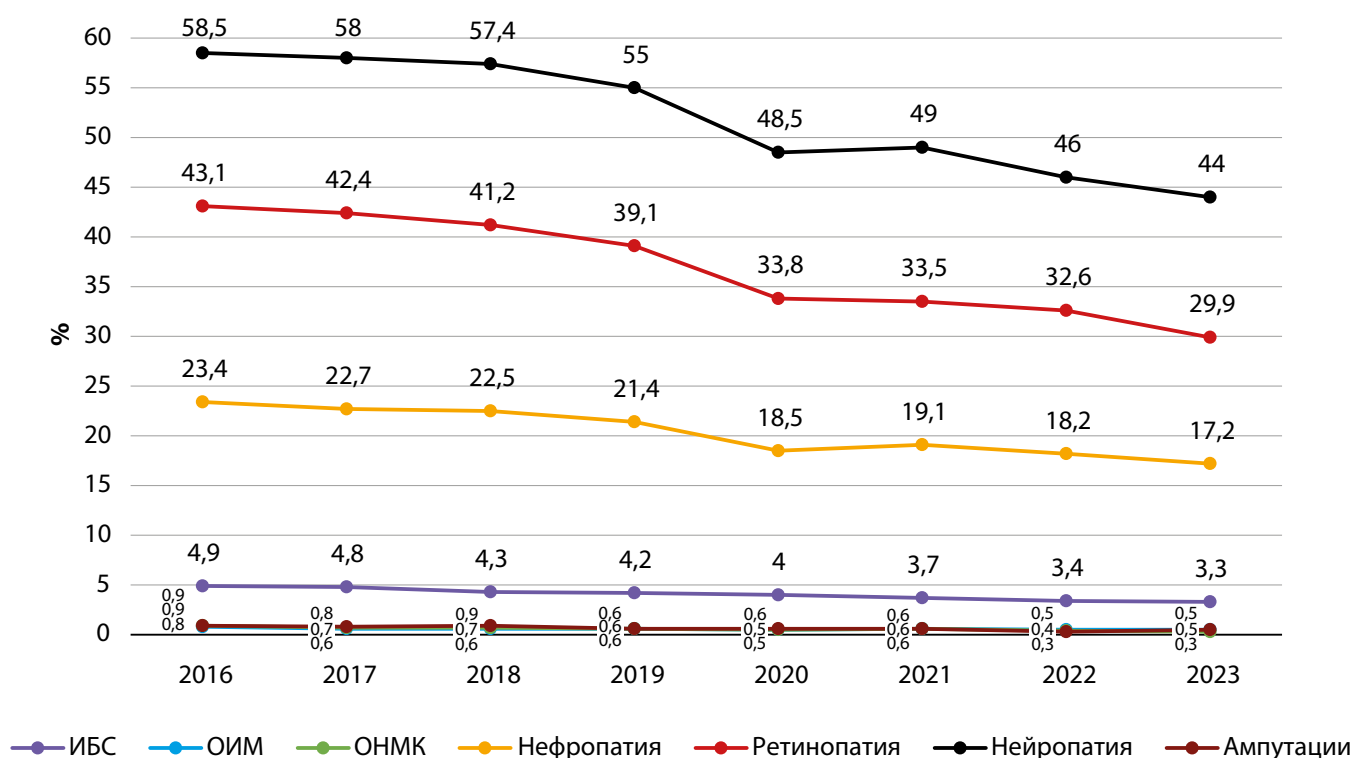


Рисунок 9. Динамика частоты осложнений при сахарном диабете 1 типа в Кыргызстане, 2016–2023 гг.

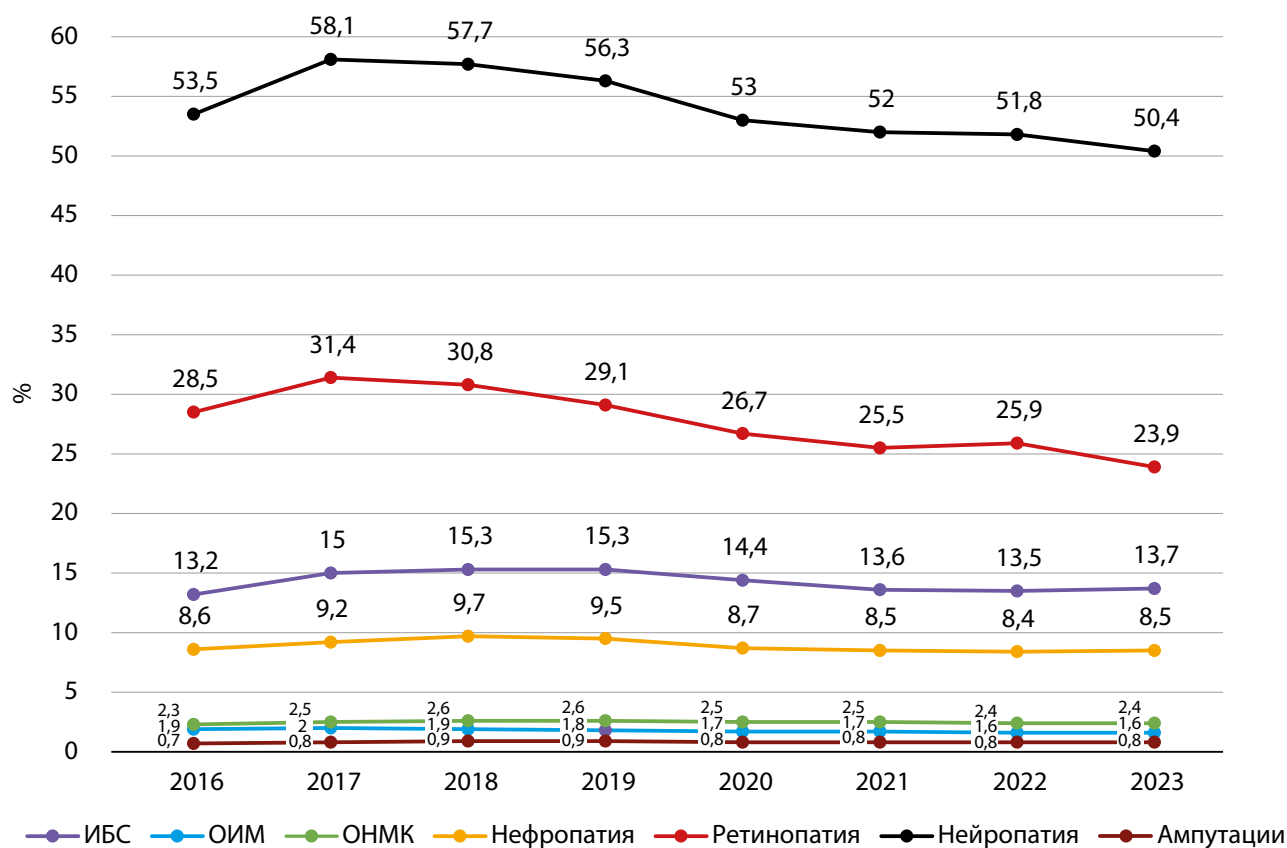


Рисунок 10. Динамика частоты осложнений при СД2 типа в КР, 2016–2023 гг.

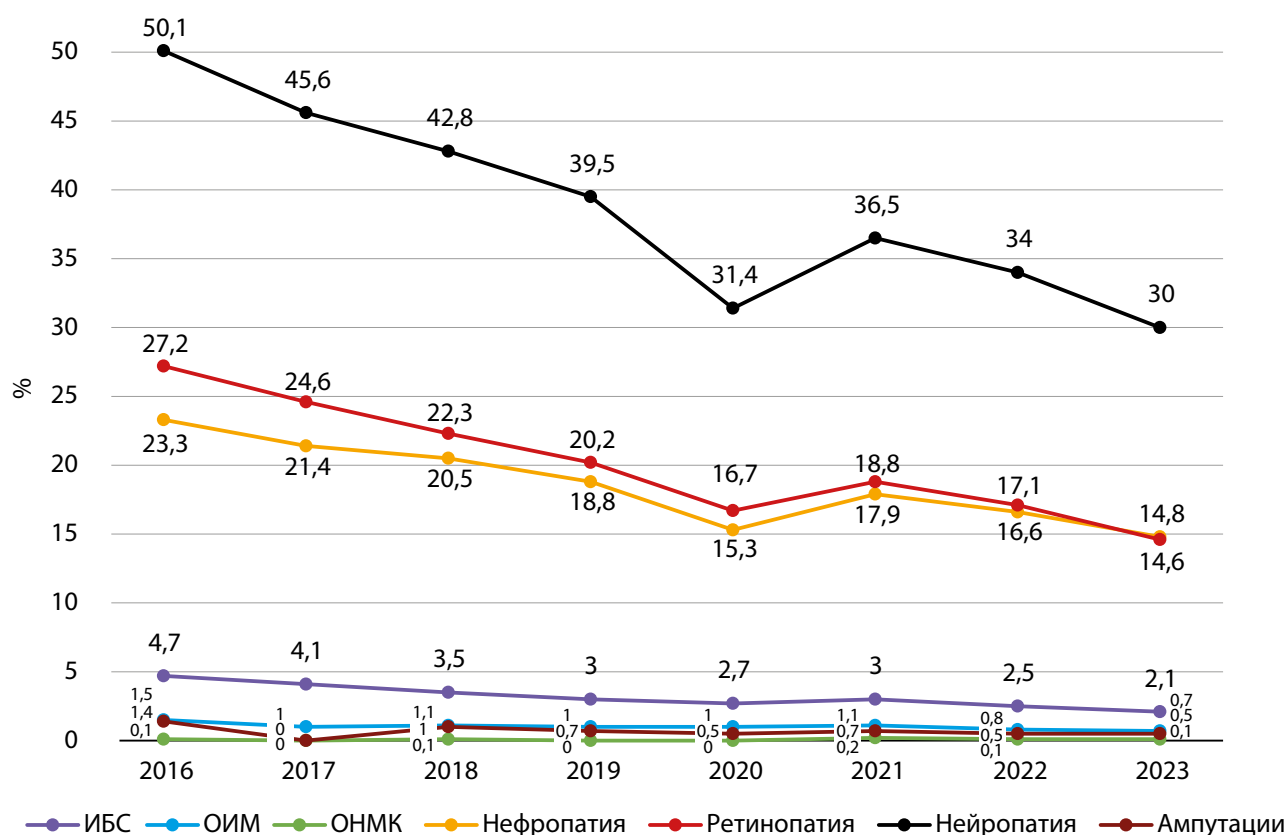


Рисунок 11. Динамика частоты осложнений СД1 в г. Бишкеке, 2016–2023 гг.

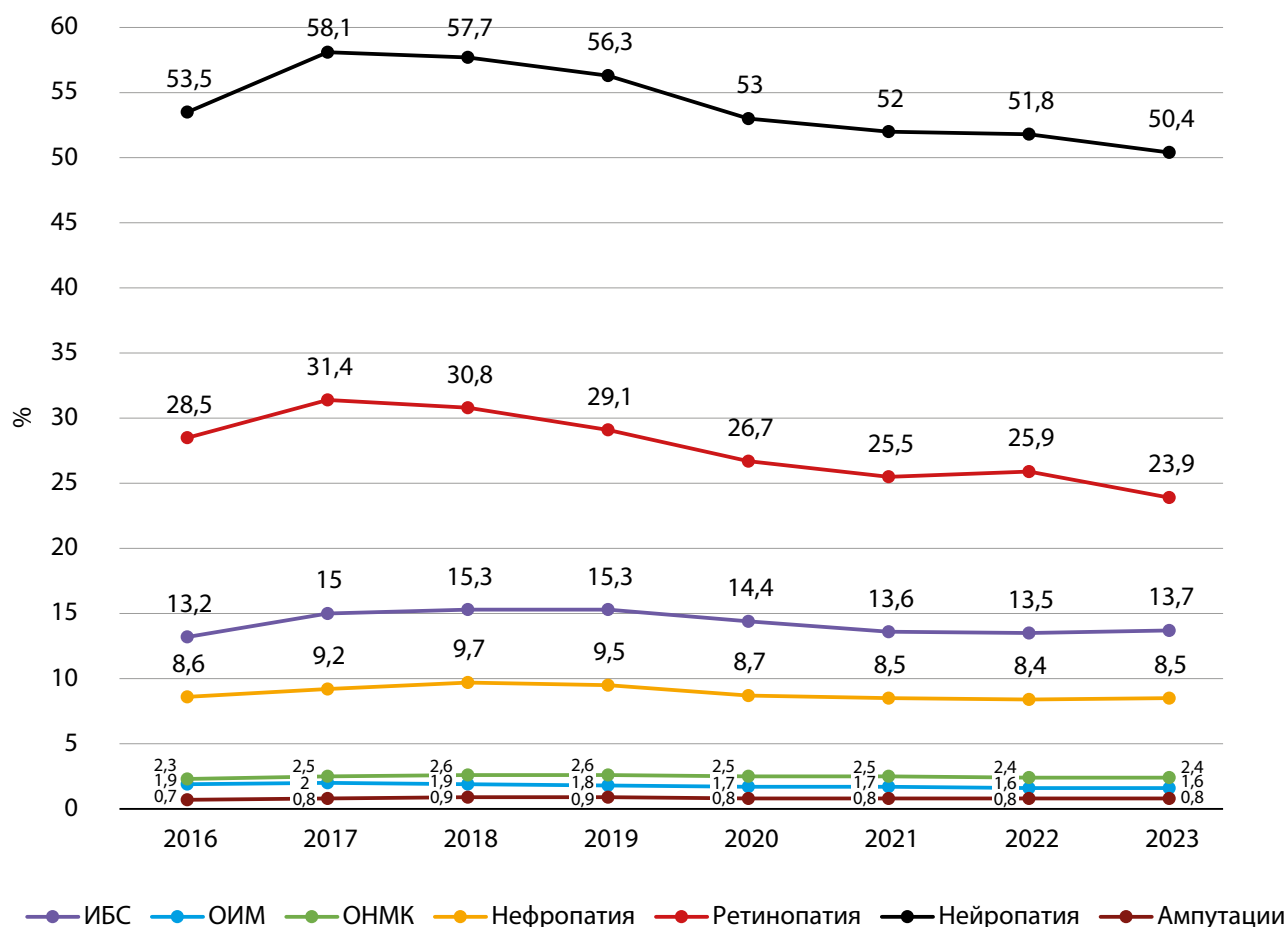


Рисунок 12. Динамика частоты осложнений СД2 в г. Бишкеке, 2016–2023 гг.

Как показывают представленные данные, в анализируемом периоде наблюдается стабилизация и/или снижение частоты большинства диабетических осложнений, за исключением ОНМК, СДС и ОИМ. Сосудистые заболевания головного мозга являются серьезной медико-социальной проблемой, так как занимают одно из ведущих мест в структуре общей смертности и инвалидности населения КР.

Снижение частоты диабетических осложнений получено в период реализации ряда национальных программ по здравоохранению в КР. В национальную программу реформирования системы здравоохранения КР «Ден соолук» (2011–2018 гг.) был заложен принцип ориентированности системы здравоохранения на потребности людей, усилен акцент на достижение конкретных результатов в улучшении показателей здоровья населения, а приоритетное внимание уделялось сердечно-сосудистым заболеваниям (ОИМ, инсульт и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Государственный регистр сахарного диабета в Кыргызстане в течение 8 лет работал в статическом варианте. Несмотря на это, он позволил провести клинико-эпидемиологический мониторинг СД в масштабах всей страны, дал возможность наблюдения за пациентами СД от момента включения в регистр на протяжении всего периода заболевания, получить систематическую достоверную

информацию о распространенности, зарегистрированной заболеваемости и осложнениях СД. Так, в течение анализируемого периода, как по всей республике, так и в столице, зафиксировано увеличение числа случаев СД на 100 тысяч населения во всех возрастных группах, что подчеркивает важность клинико-эпидемиологического мониторинга СД. Динамический анализ регистра показал, что СД представляет серьезную и глобальную проблему для Кыргызстана в силу роста и наличия различных осложнений, которые ложатся тяжелым бременем на здравоохранение страны. Однако работа ГРСД в офлайн-формате и ограничения в формировании отчетности существенно ограничивают эффективность его использования. В ряде регионов регистр сталкивается с дополнительными проблемами: отсутствием компьютеров или стабильного доступа к интернету, значительной нагрузкой на семейных врачей, которые зачастую не успевают своевременно вводить данные пациентов. Эти трудности препятствуют полному учету пациентов и своевременному анализу данных.

Для решения этих проблем и повышения эффективности клинико-эпидемиологического мониторинга необходимо перевести регистр в онлайн-формат. Это позволит проводить контроль и мониторинг ключевых показателей заболевания в режиме реального времени на уровне всей страны, что особенно важно для принятия своевременных медицинских и организационных решений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Жунусова Б.З., Абылова Н.К. — анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Султаналиева Р.Б. — финальный анализ результатов и редактирование текста рукописи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи перед публикацией и взяли на себя ответственность за все аспекты работы.

Благодарности. Всем медицинским специалистам (врачам, медицинским сестрам), ведущим активную работу по заполнению регистра СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Global report on diabetes. Zheneva: World Health Organization, 2018
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021 [cited 11.04.2023]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Diabetes: a defining disease of the 21st century. *LANCET*. 2023;401(10394):2087
4. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/). (дата обращения 20.07.2024)
5. Registries and information systems for diabetes care in the WHO European Region: preliminary findings for consultation. World Health Organization 2021
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: pregestational diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 2018;132(6):e228–e248. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002960>
7. Сборник «Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики» [https://cez.medhttps://cez.med.\(2016–2023 гг.\)](https://cez.medhttps://cez.med.(2016–2023 гг.)) (дата обращения 20.07.2024) [Collection "Population Health and Activities of Healthcare Organizations of the Kyrgyz Republic" (In Russ.)]
8. 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. (дата обращения 20.07.2024) [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>. (date of access 20.07.2024)

Рукопись получена: 12.08.2024. Одобрена к публикации: 16.12.2024. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Султаналиева Роза Бакаевна**, д.м.н., профессор [Roza B. Sultanaliyeva, MD, PhD, Professor]; адрес: КР, г. Бишкек, ул. Боконбаева, 144а [address: KR, Bishkek, Bokonbaev str, 144a]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4567-4215>; SPIN-код: 2554–2441; e-mail: sultanaliyeva_r@mail.ru

Жунусова Бермет Заирбековна [Bermet Z. Zhunusova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0723-2204>; eLibrary SPIN: 7237–1995; e-mail: bermetdaniyar@mail.ru

Абылова Назгуль Кубанычбековна [Nazgul K. Abylova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4694-582X>; SPIN-код: 6726–2184; e-mail: nazgul.abbylova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Султаналиева Р.Б., Абылова Н.К., Жунусова Б.З. Роль государственного регистра сахарного диабета в оценке эпидемиологической ситуации в Кыргызстане и г. Бишкеке // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 55–65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13502>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sultanaliyeva RB, Abylova NK, Zhunusova BZ. Role of the state register of diabetes mellitus in assessing the epidemiological situation in Kyrgyzstan and Bishkek. *Problems of endocrinology*. 2025;71(2):55–65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13502>

ГЕПАТОГЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



© М.В. Амосова*, И.В. Полубояринова, П.В. Сальникова, К.Ю. Жеребчикова, В.В. Фадеев

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

Гепатогенный диабет (ГепД) — это форма сахарного диабета (СД), в основе патогенеза которой лежит первичное заболевание печени (как правило цирроз), осложнившееся развитием портальной гипертензии с образованием портосистемных шунтов. В развитии ГепД, помимо традиционных факторов риска развития нарушений углеводного обмена, большую роль играют патогенетические особенности заболеваний печени. Тем не менее точный механизм развития гепатогенного диабета до конца не ясен, и ряд вопросов до сих пор остается открытым к обсуждению. Несмотря на то, что ГепД имеет отчетливые патофизиологические и клинические особенности, в настоящее время он не рассматривается как самостоятельное заболевание. Вероятно, это связано с трудностями дифференциальной диагностики типа СД из-за двунаправленного характера связи нарушений метаболизма глюкозы и хронических заболеваний печени. Известно, что СД негативно влияет на развитие и прогрессирование хронических заболеваний печени (ХЗП) различной этиологии, их сочетание ассоциировано с худшими клиническими исходами в плане смертности, возникновения печеночной декомпенсации и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). К сожалению, ранняя диагностика и подбор оптимальной терапевтической стратегии лечения диабета могут быть затруднены из-за отсутствия установленных клинических рекомендаций, а также полиморбидности пациентов с ГепД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатогенный сахарный диабет; сахарный диабет; цирроз печени; портальная гипертензия; портосистемный шунт; хронические заболевания печени.

HEPATOGENIC DIABETES: THREE CASES REPORT AND LITERATURE REVIEW

© Maria V. Amosova*, Irina V. Poluboyarinova, Polina V. Salnikova, Kristina Y. Zhrebchikova, Valentin V. Fadeev

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

Hepatogenic diabetes (HepD) is a form of diabetes where the primary pathogenesis is a liver disease, usually cirrhosis, complicated by the development of portal hypertension with the formation of porto-caval shunts. In the development of HepD, in addition to traditional risk factors for carbohydrate metabolism disorders, the pathogenetic features of liver diseases play a significant role. However, the exact mechanism of HepD development remains unclear, and several questions are still open for discussion. Despite having distinct pathophysiological and clinical features, hepatogenic diabetes is currently not considered as an independent disease. This is likely due to the difficulties in differentiating between types of diabetes due to the bidirectional relationship between glucose metabolism disorders and chronic liver diseases. It is known that diabetes negatively affects the development and progression of chronic liver diseases of various etiologies, and their combination is associated with worse clinical outcomes in terms of mortality, the occurrence of liver decompensation, and the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Unfortunately, early diagnosis and the selection of optimal therapeutic strategies for diabetes may be challenging due to the lack of established clinical guidelines and the presence of comorbidities in patients with HepD.

KEYWORDS: hepatogenic diabetes; diabetes mellitus; liver cirrhosis; portal hypertension; porto-caval shunt; and chronic liver diseases.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гепатогенный диабет (ГепД), в отличие от сахарного диабета 2 типа (СД2), характеризуется отсутствием семейного анамнеза, взаимосвязи с избыточной массой тела, меньшей частотой развития микро- и макрососудистых осложнений, а также наличием выраженной инсулинорезистентности, что может вызывать определенные трудности в диагностике и лечении этого заболевания. Несмотря на наличие специфических причин развития нарушения работы печени, а также отчетливые пато-

физиологические и клинические особенности течения ГепД, этот тип диабета не выделяется в самостоятельное заболевание, в связи с чем является малоизученным состоянием в клинической практике. В настоящее время не существует единых алгоритмов по ведению пациентов, больных ГепД, что представляет собой существенную проблему и требует особого внимания. Понимание эпидемиологии, патофизиологии, клинических проявлений, лабораторной диагностики и лечения ГепД необходимо как для гепатологов, терапевтов, так и для эндокринологов.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Влияние хронической гипергликемии на печень изучено достаточно. Известно, что декомпенсация углеводного обмена способствует нарушению функции гепатоцитов, снижению запасов в них гликогена, накоплению липидов, что ведет к развитию жирового гепатоза [1]. Однако результаты последних исследований говорят об обратном: о возможности нарушения гомеостаза глюкозы и о возникновении СД вследствие некоторых хронических заболеваний печени (ХЗП) [2–4].

Фактически сам СД2 в контексте метаболического синдрома (МС) может способствовать развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая может закончиться циррозом [5]. Кроме того, такой этиологический агент заболеваний печени, как вирус гепатита С (ВГС), может оказывать прямое диабетогенное действие с ранних, предцирротических стадий посредством нескольких, частично неустановленных механизмов, приводящих к развитию инсулинорезистентности и, возможно, также к нарушению функции β -клеток [6, 7].

Однако при сосуществовании цирроза печени и СД, независимо от очередности их развития, они оказывают влияние друг на друга, и далеко не всегда можно с уверенностью говорить о циррозе в качестве причины развития диабета.

Влияние СД2 и гепатогенного диабета (ГепД) на клинический исход цирроза оценивалось в нескольких исследованиях [8]. Было показано, что наличие СД связано с повышенным риском развития осложнений и смертности среди пациентов с циррозом печени. ГепД может увеличить риск общих осложнений цирроза печени, таких как печеночная энцефалопатия, кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, спонтанный перитонит, асцит, а также риск прогрессирования цирроза, развитие рака печени и смертность

от рака печени (табл. 1) [9]. Все это указывает на перспективность исследования клинического течения, диагностики и лечения ГепД.

В литературе распространенность СД среди пациентов с циррозом печени весьма вариабельна и колеблется от 20 до 70%. Такая высокая вариабельность данных в исследованиях связана с разными диагностическими критериями, стадиями и этиологией заболеваний печени. Вполне вероятно, что высокая распространенность диабета при циррозе печени связана с ранним появлением выраженной инсулинорезистентности в сочетании с недостаточностью функции бета-клеток, усугубляемой факторами, связанными с заболеванием печени.

Более поздние исследования с использованием современных критериев диагностики СД2 показали, что, основываясь на уровне глюкозы в плазме натощак (ГПН), отдельно или в сочетании с измерениями гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), распространенность СД у лиц с циррозом печени составляет около 30–40%. Однако было обнаружено увеличение распространенности нарушений углеводного обмена среди пациентов с циррозом печени, которым дополнительно проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) вне зависимости от уровней ГПН и HbA_{1c} . Таким образом, было показано, что уровни ГПН и HbA_{1c} могут быть ложно нормальными у пациентов с циррозом печени в результате нарушения метаболизма глюкозы в печени, а также из-за сокращения продолжительности жизни эритроцитов вследствие гиперспленизма [10]. Эти данные указывают на необходимость проведения ПГТТ для диагностики СД у пациентов с циррозом печени даже при нормальных уровнях ГПН и HbA_{1c} .

Тем не менее не у всех пациентов с СД и циррозом можно говорить о наличии истинного ГепД. Фактически у большинства пациентов СД существует еще до постановки диагноза цирроза печени.

Таблица 1. Сравнительная характеристика СД и ГепД при ХЗП

Критерии	Гепатогенный СД	СД2
Постановка диагноза	После диагноза ЦП	До цирроза печени
Начало заболевания	Субклиническое. Нормальная ГПН, HbA_{1c} может выявляться в ПГТТ	Явное. Повышение ГПН, HbA_{1c}
Гипогликемия и МАЛА	Высокий риск	Низкий риск
Эффект от трансплантации	Ремиссия СД или снижение потребности в ССП	Отсутствует
Традиционные ФР	Реже представлены	Часто
Осложнения СД	Реже представлены	Часто
Осложнения заболевания печени	Выше, чем у лиц с ЦП без диабета	Выше, чем у лиц с ЦП без диабета
Смертность	Выше, чем у лиц с ЦП без диабета	Выше, чем у лиц с ЦП без диабета

Примечание. ГПН — гликемия плазмы натощак; ФР — факторы риска; ЦП — цирроз печени; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; МАЛА — метформин-ассоциированный лактат ацидоз; ССП — сахароснижающие препараты.

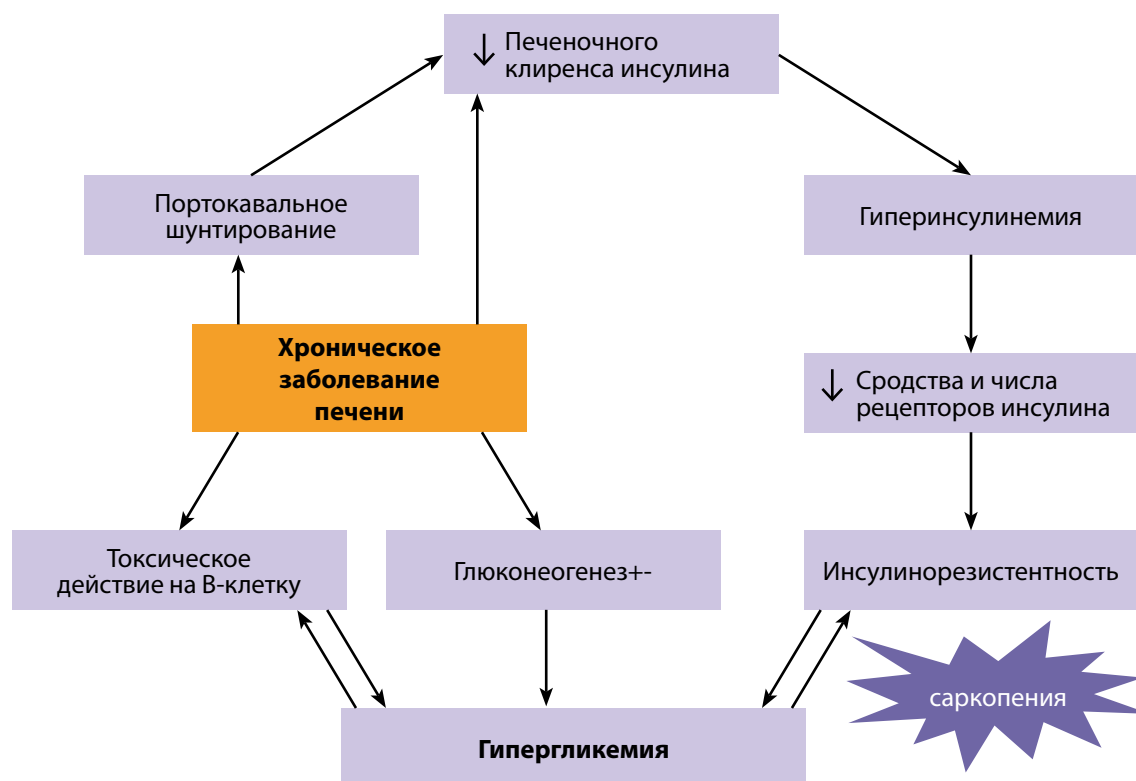


Рисунок 1. Упрощенная схема патогенеза гепатогенного сахарного диабета.

ГепД можно определить как состояние нарушенной регуляции глюкозы, вызванное снижением функции печени в результате цирроза. Данное определение подразумевает, что СД развивается после возникновения цирроза печени.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОГЕННОГО ДИАБЕТА

Поскольку печень является одним из основных органов, участвующих в гомеостазе глюкозы, неудивительно, что у пациентов с ХЗП могут развиваться нарушения толерантности к глюкозе и ГепД.

Цирроз печени — потенциально возможная конечная стадия любого хронического заболевания печени. Цирроз характеризуется замещением нормальной печеночной ткани плотными соединительнотканскими волокнами, что приводит к нарушению печеночного кровотока и снижению функции печени.

Нарушение печеночного кровотока приводит к повышению давления в воротной вене (портальной гипертензии). При повышении давления в воротной вене кровь направляется по анастомозам в обход печени. Портокавальные анастомозы в норме развиты слабо. Но при нарушении оттока крови по воротной вене могут значительно расширяться, благодаря чему снижается давление в системе воротной вены.

Коллатеральное кровоснабжение осуществляется не только по внутripеченочным шунтам, но и по внепеченочным портокавальным анастомозам. Значительная часть крови при этом проходит через печень по перегородочным сосудам, минуя паренхиму. При формировании портокавального шунта все продукты обмена, минуя печень, сбрасываются в нижнюю полую вену, а инсулин, минуя печень, оказывается в системе нижней полой

вены и циркулирует в системном кровотоке, что обуславливает развитие гиперинсулинемии, что в свою очередь способствует снижению сродства и числа рецепторов инсулина в тканях и приводит к формированию инсулинорезистентности [11].

При резистентности печени к действию инсулина происходит переключение процессов метаболизма: усиливается синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетается. При имеющейся саркопении, характерной для больных с различными заболеваниями печени, инсулинорезистентность будет выражена сильнее (рис. 1) [12].

Характерной чертой гепатогенного диабета является то, что уровень инсулина в сыворотке значительно выше, чем при классическом СД2 [13].

С одной стороны, несколько исследований показали, что гиперинсулинемия возникает как следствие снижения печеночного клиренса инсулина из-за портально-системного шунтирования и дисфункции гепатоцитов [14], с другой стороны, существует мнение, что эти изменения — позднее явление, которое только усугубляет ранее существовавшую гиперинсулинемию [15].

Пациенты с более выраженным циррозом имеют более длительную продолжительность заболевания и, следовательно, более длительное воздействие повреждающих факторов на β -клетки, что может привести к более глубокой дисфункции островков. Однако пораженная печень может также оказывать «токсическое» воздействие на β -клетки за счет конечных продуктов гликирования, накапливающихся в системном кровотоке из-за невозможности их утилизации в печени (рис. 2) [16].

Далее представлены три клинических случая пациентов с гепатогенным сахарным диабетом.

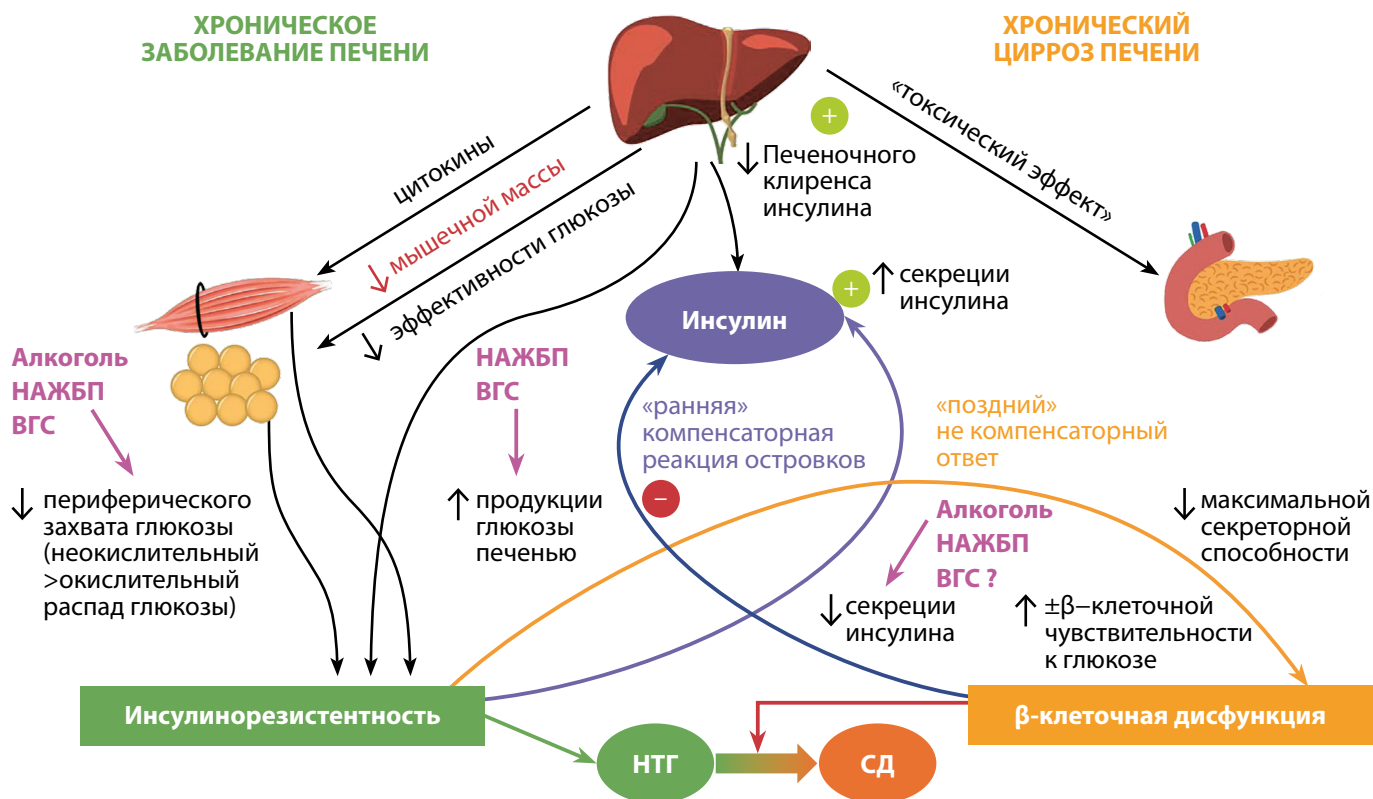


Рисунок 2. Расширенная схема патогенеза гепатогенного сахарного диабета.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ № 1

Пациентка Б., 35 лет (рост — 170 см, вес — 60 кг, ИМТ — 20,7 кг/м²), поступила в клинику эндокринологии с жалобами на слабость, жажду, повышение гликемии до 28,6 ммоль/л. Семейный анамнез отягощен: СД2 у бабушки. Из анамнеза заболевания известно, что в 29 лет пациентке диагностирован аутоиммунный цирроз печени, осложненный варикозным расширением вен пищевода (ВРВП) 2 ст, гипокоагуляцией, портальной гипертензией с последующим развитием портосистемных шунтов. Ранее получала терапию глюкокортикоидами, азатиоприном с положительным эффектом (нормализация лабораторных показателей). В 35 лет в ходе очередной госпитализации в гепатологическое отделение выявлено повышение гликемии до 31,4 ммоль/л, гиперосмолярность (303,2 мосмоль/л (285–295)), кетонурия отсутствовала, рН крови — 7,31, калий — 4,9 ммоль/л (3,5–5,0), HbA_{1c} — 11,7%, С-пептид (базальный) — 500 пмоль/л (367–1467). Проводилась дробная инсулинотерапия, регидратационная терапия, коррекция электролитных нарушений. В дальнейшем пациентка переведена на базис-болюсную инсулинотерапию (ББИТ): Инсулин НПХ 36 ЕД в 08:00 и 20 ЕД в 22:00, Инсулин Р из расчета 1ХЕ:3,5ЕД перед основными приемами пищи (суточная доза 2,05/ЕД/кг). На этом фоне были достигнуты целевые показатели гликемии: натощак и перед основными приемами пищи 5,0–6,0 ммоль/л, постпрандиально до 8 ммоль/л, отсутствие гипогликемий. Признаков поздних осложнений СД выявлено не было.

Принимая во внимание молодой возраст, сохраненный резерв бета-клеток, нормальную массу тела, наличие аутоиммунного гепатита, осложненного циррозом печени, наличие портосистемных шунтов, по всей вероятности,

центральным звеном патогенеза является депортализация (венозная транспозиция), что в совокупности с приемом глюкокортикостероидов привело к прогрессированию инсулинорезистентности периферических тканей и развитию СД.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ № 2

Пациентка Л., 49 лет (рост — 173 см, вес — 47 кг, ИМТ — 15,7 кг/м²) проконсультирована врачом-эндокринологом во время нахождения в отделении гепатологии и ОРИТ УКБ №2 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова в тяжелом состоянии. Известно, что длительное время наблюдается по поводу врожденного фиброза печени, портальной гипертензии, спленомегалии, ВРВП 1–2 ст. С 48 лет отметила появление болей в правом подреберье, сильно похудела (более 15 кг), стал увеличиваться в размерах живот, появились отеки ног. При компьютерной томографии органов брюшной полости — печень уменьшена в размерах, воротная вена — 22 мм, определяется анастомоз с варикозно расширенной сальниковой веной, правая и левая ветви окклюзированы, визуализируется реканализированная околопупочная вена диаметром 20 мм, впадающая в правую наружную подвздошную вену, визуализировались слабовыраженные спленогастральные, спленоренальные анастомозы. Также определялись расширенные легочные сосуды, спленомегалия и асцит (рис. 3). В это же время при обследовании выявлено повышение гликемии до 29 ммоль/л, диагностирован СД, начата инсулинотерапия. Назначенная инсулинотерапия включала в себя инсулин короткого действия внутривенно струйно под контролем гликемии. Отмечалась выраженная инсулинорезистентность, суточная доза инсулина составляла 150–200 ЕД

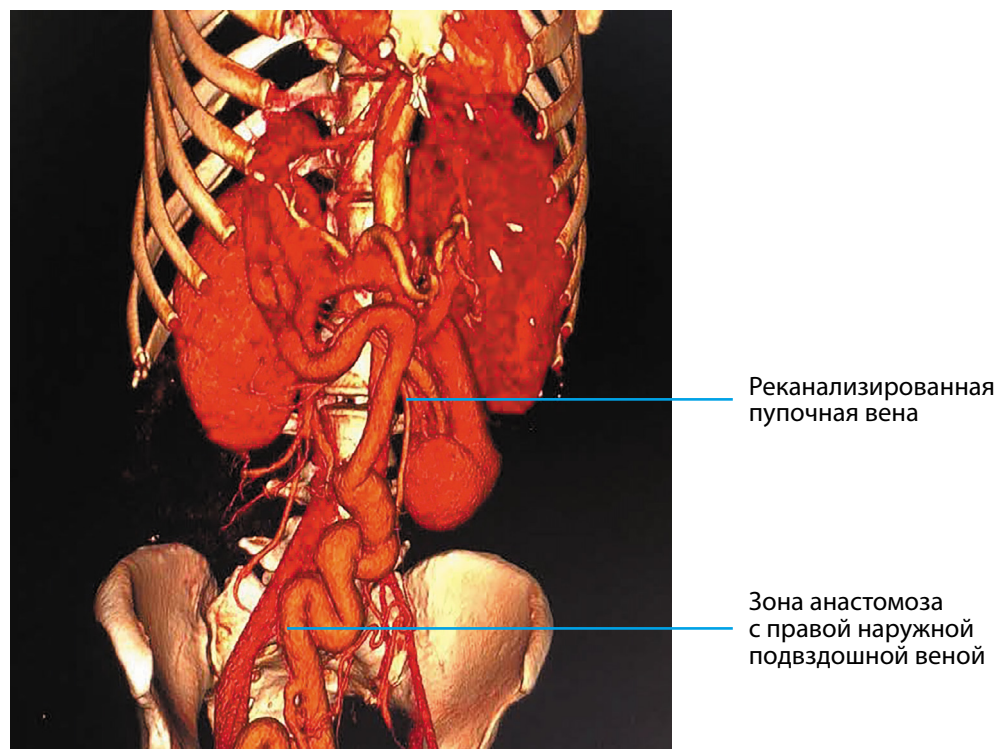


Рисунок 3. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Л.: печень уменьшена в размерах, воротная вена — 22 мм, формируется анастомоз с варикозно-расширенной сальниковой веной, правая и левая ветви окклюзированы.

(4,2 ЕД/кг), при этом меньшие дозы инсулина не позволяли достичь компенсации углеводного обмена.

Тяжесть состояния пациентки была обусловлена гипергликемией, портальной гипертензией с портосистемным шунтом, а также энцефалопатией. Портальная гипертензия, по всей видимости, была ассоциирована с врожденным фиброзом печени. В пользу этого говорит отсутствие анамнеза хронического заболевания печени, сохранная функция печени, компенсированная сформировавшимся портосистемным шунтом. Предполагается, что в развитие гипергликемии, выраженной инсулинорезистентности, энцефалопатии значительный вклад вносило наличие портосистемного шунта.

Также на себя обращала внимание выраженная саркопения, которая является неблагоприятным прогностическим признаком и требует проведения нутриционной поддержки. Учитывая риски прогрессирования энцефалопатии при высокобелковом энтеральном питании, проводилась парентеральная нутриционная поддержка с применением специализированных аминокислотных смесей.

Учитывая выраженную гипергликемию (до 29 ммоль/л), с развитием гиперосмолярного состояния, гипераммониемию, вносящую вклад в развитие энцефалопатии и повторных эпизодов комы, пациентке была рекомендована ликвидация данного шунта.

Известно, что после проведения операции по закрытию шунта у пациентки отмечено значимое снижение потребности в инсулине, и в настоящее время она получает только базальный инсулин (инсулин детемир) в дозе 10 ЕД в 08:00 и 12 ЕД в 22:00 (ЕД/кг). На этом фоне показатели гликемии до 9 ммоль/л в течение дня, что может также указывать на развитие именно ГепД.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ № 3

Пациентка Д., 34 года (рост — 168 см, вес — 65 кг, ИМТ — 23 кг/м²). Семейный анамнез по СД отягощен. Из анамнеза известно, что в возрасте 29 лет (ИМТ — 27 кг/м²) отметила увеличение живота в объеме, отеки ног, отсутствие аппетита, жажду. При обследовании был выявлен цирроз печени неясного генеза класс В по Чайлд-Пью с синдромом портальной гипертензии. Также при проведении обследования было выявлено варикозное расширение вен пищевода 2 ст., гепатоспленомегалия, гиперспленизм (тромбоцитопения, лейкопения), реканализация пупочной вены, спленогастральные и спленоренальные анастомозы и асцит. У пациентки также имелась хроническая железодефицитная анемия тяжелой степени.

При обследовании было исключено инфицирование вирусами гепатита А, В, вирусом Эпштейн-Бара, цитомегаловирусом. Дважды HCV-RНК не выявлена, данных за гепатит С и аутоиммунный генез цирроза печени не получено. По результатам эластометрии степень фиброза F4 по METAVIR. По данным биопсии печени: морфологическая картина монобулярного цирроза печени низкой гистологической активности, стадия фиброза 4. При генетическом исследовании 47 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания с преимущественным поражением печени, изменений, однозначно интерпретируемых как патогенные, не обнаружено. Также по результатам селективного скрининга данных за наследственные аминокислотнопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено. Выполнено секвенирование ДНК, выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 1 гена ALG1 {chr16:5121868G>C}.

Через несколько месяцев после диагностики цирроза печени в рамках стационарного обследования выявлено повышение гликемии до 20 ммоль/л в течение дня, ацетон $\pm$, HbA_{1c} — 7,5%. Проконсультирована эндокринологом, инициирована базис-болюсная инсулинотерапия (инсулин гларгин 26 ЕД в 22:00, инсулин глилизин из расчета 1 ХЕ:3 ЕД перед завтраком, 1 ХЕ:2,5 ЕД перед обедом, 1 ХЕ:2,0 ЕД перед ужином (суточная доза инсулина 69 ЕД/кг, 1,06 ЕД/кг). По данным лабораторного исследования, уровень базального С-пептида — 936 пмоль/л (270–1730), С-пептид стимулированный (на фоне стандартной пищевой нагрузки) — 2730 пмоль/л. В последующем заболевание было интерпретировано как СД2, к терапии добавлен метформин 2000 мг в сутки, эмпаглифлозин 25 мг в сутки. На этом фоне гликемия — от 7 до 11 ммоль/л. Предпринимались попытки отмены инсулина ультракороткого действия с кратковременным эффектом. Неоднократно находилась на стационарном лечении по причине кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, проводились эндоскопические лигирования.

В возрасте 33 лет в связи с прогрессированием заболевания проведена гепатэктомия, ортотопическая трансплантация трупной печени, атипичная резекция S3 трансплантата печени. В периоперационном периоде отменен метформин в связи с риском гипербилирубинемии, продолжена базис-болюсная инсулинотерапия. После проведенного оперативного лечения отмечено улучшение общего состояния, биохимическая ремиссия заболевания (аланинаминотрансфераза — 8 ед/л (10–35); альбумин — 42,1 г/л (35–52); аспартатаминотрансфераза — 13 ед/л (0–35)). Гликемия — до 8 ммоль/л в течение дня.

После проведенной трансплантации печени пациентка поступила в эндокринологическое отделение с жалобами на тенденцию к низким значениям гликемии, при этом в питании себя не ограничивала. В клинике проведена коррекция сахароснижающей терапии: отменен аналог инсулина ультракороткого действия, постепенно снижена доза аналога инсулина длительного действия с последующей его отменой. Продолжена терапия препаратом из группы ИНГЛТ-2 эмпаглифлозином в дозе 25 мг/сутки в сочетании с препаратом из группы ИДПП-4 вилдаглиптином в дозе 100 мг/сутки. На этом фоне гликемия от 6,5 до 8 ммоль/л. Пациентка прошла обследование на предмет наличия поздних осложнений СД: выявлена диабетическая нейропатия: дистальный тип, сенсорная симметричная форма, диабетическая нефропатия, ХБП С2А2.

Принимая во внимание отягощенную наследственность (у матери, бабушки, дяди по материнской линии СД), избыточную массу тела (ИМТ — 27 кг/м²), а также выраженную инсулинорезистентность, в дебюте состояние было расценено как СД2, пациентка получала базис-болюсную инсулинотерапию в сочетании с метформином и эмпаглифлозином. Однако после проведенной трансплантации печени существенно снизилась потребность в инсулине, в связи с чем инсулинотерапия была отменена. В настоящее время точный генез диабета остается не ясным, однако учитывая значимое снижение потребности в инсулине после трансплантации печени, разрешение инсулинорезистентности, возникшей вследствие депортализации кровотока, у пациентки, вероятнее всего, наличие гепатогенного сахарного диабета.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанных выше клинических случаях центральным звеном патогенеза гипергликемии, вероятно, является развитие инсулинорезистентности, обусловленной первичным заболеванием печени — циррозом, с развитием портосистемных шунтов, анастомозов той или иной локализации и размеров.

При этом в большинстве случаев терапия СД зависит не от стажа заболевания и не от состояния бета-клеток поджелудочной железы, а именно от тяжести течения первичного заболевания. По мере прогрессирования заболевания печени усиливается и гипергликемия, поэтому ГепД можно рассматривать как маркер ухудшения функции печени.

В настоящее время отсутствуют стандартизированные руководства по лечению ГепД, и несмотря на то, что различные патофизиологические основы могут влиять на выбор тактики, лечение СД2 и ГепД проводят аналогичным образом. Ведение пациентов с ГепД затруднено из-за ограничений применения ряда сахароснижающих препаратов [17].

К сожалению, исследования, посвященные влиянию сахароснижающих препаратов, а также интенсивного контроля гликемии у пациентов с ХЗП отсутствуют или ограничены по размеру выборки и продолжительности наблюдения.

Существуют данные о благоприятном влиянии тиазолидиндионов (ТЗД) на течение заболеваний у пациентов с циррозом печени и СД, поскольку способствуют снижению инсулинорезистентности, а также способны нормализовать уровень аминотрансминаз в крови [18]. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано положительное влияние ТЗД на течение НАЖБП, в частности под влиянием пиоглитазона существенно улучшалась гистопатологическая картина печени [19, 20].

Несмотря на обнадеживающие данные, ТЗД имеют ограниченное применение в силу ряда причин: риск развития сердечной недостаточности, периферические отеки и риск переломов. При этом противопоказанием для применения этой группы препаратов рассматривается повышение печеночных трансаминаз более чем в 2 раза.

Метформин в большинстве случаев не назначается пациентам с повышенной активностью печеночных трансаминаз, а также с хронической печеночной недостаточностью. Хотя несколько исследований продемонстрировали на фоне применения метформина снижение смертности и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы при низком риске развития лактатацидоза. Данные последних рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов не подтвердили наличие положительного влияния метформина на активность воспалительных изменений печени, не менялась и выраженность фиброза [21].

Обнадеживающие результаты были получены при терапии препаратами инкретинового ряда, включая агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторы ДПП-4, которые имеют благоприятный фармакокинетический профиль у пациентов с ХЗП и улучшают течение НАЖБП [22]. Как правило, они безопасны для пациентов с ЦП, увеличивают мышечную массу и имеют низкий риск гипогликемии или увеличения веса [17].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях было выявлено, что ингибиторы НГЛТ-2 обладают антифиброзным действием при стеатозе печени (подавление активности маркеров эндоплазматического ретикулярного стресса (GRP78, CHOP), концентрации ФНО- α , активности макрофагов и Т-клеток в белой жировой ткани и печени) [23]. С учетом их фармакокинетики, отсутствия метаболизирования в печени, а также таких благоприятных эффектов ингибиторы НГЛТ-2 могут быть кандидатами на роль препаратов, применяемых для лечения больных с ГепД [17]. Однако существуют данные о возможном усугублении течения саркопении на фоне лечения иНГЛТ-2, для получения полноценных и достоверных результатов требуется проведение дополнительных рандомизированных контролируемых клинических исследований [24].

Тем не менее у пациентов с терминальной стадией заболевания печени и тяжелой печеночной декомпенсацией инсулин является препаратом выбора.

Особый интерес представляет нормализация показателей углеводного обмена, уменьшение инсулинорезистентности на фоне закрытия шунтов или пересадки печени, что в очередной раз доказывает особый вклад печени в развитии диабета, а также подчеркивает необходимость выделения гепатогенного диабета в отдельный тип СД. По данным проведенных исследований, окклюзия шунта улучшает связанную с инсулинорезистентностью гиперинсулинемию за счет увеличения портального венозного кровотока, улучшения функции печени и, как следствие, увеличения печеночного клиренса инсулина у пациентов с циррозом печени [25]. Пересадка печени может приводить к снижению потребности в ССП или даже ремиссии диабета, однако в 30% случаев нарушения углеводного обмена могут сохраняться. Кроме того, известны случаи возникновения диабета *de novo* после трансплантации печени вследствие назначения иммуносупрессоров, глюкокортикоидов и т.д. [8].

В большинстве случаев формирующиеся у пациентов с циррозом печени шунты не оперируют, так как они оказывают компенсаторную функцию за счет обеспечения декомпрессии портальной системы, достаточной для регрессии варикозного расширения вен и профилактики пищевода-желудочных кровотечений.

Вместе с тем саркопения, часто встречающаяся у пациентов с циррозом печени, считается прогностическим маркером выживаемости у пациентов с циррозом печени. Установлено, что у пациентов с саркопенией масса как скелетных мышц, так и жировой ткани увеличивалась после установки трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (95% ДИ: 1,2–7,8) [26]. Это, в свою очередь, сопровождалось улучшением клинического прогноза течения ХЗП.

Также было выявлено, что у пациентов с диабетом были выше риски развития таких состояний, как энцефалопатия, бактериальная инфекция, перитонит, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [8].

Таким образом несмотря на то, что нарушения углеводного обмена не включены в наиболее широко используемые прогностические инструменты, а именно в шкалы Чайлд-Пью и MELD, наличие диабета является важным предиктором смертности при циррозе. Действительно,

у пациентов с циррозом печени, находящихся в листе ожидания на трансплантацию, диабет, а не шкала Чайлд-Пью, был независимым предиктором смертности. Эти данные указывают на необходимость включения фактора наличия диабета в прогностическую оценку пациентов с циррозом печени, а также выделение отдельной нозологической единицы — гепатогенного диабета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГепД является недостаточно диагностируемым заболеванием, которое до сих пор плохо изучено и требует проведения дальнейших исследований. Необходимо выделить его из классического сахарного диабета 2 типа, возникающего у лиц с хроническим заболеванием печени, и идентифицировать лиц, страдающих этим заболеванием, в прогностических и терапевтических целях.

Требуются дополнительные исследования для выявления молекулярных механизмов, которые опосредуют токсическое влияние декомпенсации функции печени на β -клетки поджелудочной железы, а также для подтверждения положительного эффекта от окклюзии портосистемных шунтов, ортотопической трансплантации печени, а также влияния сахароснижающей терапии на течение хронических заболеваний печени.

Из-за неоднородности доступных исследований необходимы проспективные многоцентровые клинические испытания для дальнейшего изучения этой клинической проблемы. Необходима разработка клинических рекомендаций по ведению пациентов с ГепД для эффективной и своевременной диагностики патологического состояния и адекватной терапии. Достижение компенсации показателей углеводного обмена при ГепД важно не только для предотвращения типичных поздних осложнений диабета вследствие хронической гипергликемии, но и для предотвращения осложнений, связанных с циррозом печени.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении, лекарственном обеспечении, инструментальном обеспечении ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

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

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам эндокринологического терапевтического отделения №1 УКБ№2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) за помощь в подготовке данного клинического случая.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kalmykova ZA, Kononenko I V., Mayorov AY. Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Literature review (part 2): treatment features. *Ter Arkh.* 2019;91(12):115-121. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000166>
- García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease? *World J Gastroenterol.* 2016;22(10):2869. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i10.2869>
- Tolman KG, Fonseca V, Dapiaz A, Tan MH. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care.* 2007;30(3):734-743. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1539>
- Khan R, Foster GR, Chowdhury TA. Managing Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease. *Postgrad Med.* 2012;124(4):130-137. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2574>
- Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени — взаимосвязи с метаболическим синдромом. // Рмж. — 2018. — Т.1. — №1. — С. 34–40. [Babenko AYU, Laevskaya MYU. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni — vzaimosvyazi s metabolicheskim. Rmzh. 2018;1(1):34-40 (In Russ.).] [Online]. Available: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35663873>
- Akyürek N, Atabek ME, Eklioglu BS. Possible Associations of Acute Hepatitis B With New-onset Type 1 Diabetes: A Case Report. *Gazi Med J.* 2015;26(2). doi: <https://doi.org/10.12996/gmj.2015.21>
- Chen LK, Chou YC, Tsai ST, Hwang SJ, Lee SD. Hepatitis C virus infection-related Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005;22(3):340-343. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01412.x>
- García-Compeán D, Orsi E, Kumar R, et al. Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2022;28(8):775-793. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i8.775>
- Elkrief L, Rautou P, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016;36(7):936-948. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13115>
- Kumar R. Hepatogenous diabetes: An underestimated problem of liver cirrhosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_79_18
- Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Санкт-Петербург: с.404-407 БИНОМ, 2005. [Radchenko VG, Shabrov AV, Zinov'eva EN. Osnovy klinicheskoy gepatologii. Sankt-Peterburg: s.404-407 BINOM, 2005. (In Russ.)]
- Kumar R, García-Compeán D, Maji T. Hepatogenous diabetes: Knowledge, evidence, and skepticism. *World J Hepatol.* 2022;14(7):1291-1306. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i7.1291>
- E. Orsi, V. Grancini, S. Menini, A. Aghemo, and G. Pugliese. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes?. *Liver Int.* 2016;7(37):950-962. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13337>
- Coman LI, Coman OA, Bădăraș IA, Păunescu H, Ciocîrlan M. Association between liver cirrhosis and diabetes mellitus: A review on hepatic outcomes. *J Clin Med.* 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10020262>
- Chung W, Promrat K, Wands J. Clinical implications, diagnosis, and management of diabetes in patients with chronic liver diseases. *World J Hepatol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.4254/WJH.V12.I9.533>
- Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S, Yokosuka O. Interrelationship between insulin resistance and portal haemodynamic abnormality in cirrhosis. *Int J Med Sci.* 2017. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.17738>
- Nath P, Anand AC. Hepatogenous Diabetes: A Primer. *J Clin Exp Hepatol.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.04.012>
- Е.В. Бирюкова, С.В. Родионова. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени — болезни современности. // Медицинский Альманах. — 2017. — Т. 6. — С. 130–135.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa060326>
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye P V., et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>
- LI Y, LIU L, WANG B, WANG J, CHEN D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Reports.* 2013;1(1):57-64. doi: <https://doi.org/10.3892/br.2012.18>
- Zhang Z, Qi Y, Kong W, et al. Efficacy and Clinical Value of Liraglutide for Treatment of Diabetes Mellitus Complicated by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Med Sci Monit.* 2018;24:7399-7404. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.911062>
- Hayashizaki-Someya Y, Kurosaki E, Takasu T, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol.* 2015;754:19-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.02.009>
- Afsar B, Afsar RE. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and Sarcopenia: A controversy that must be solved. *Clin Nutr.* 2023;42(12):2338-2352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.10.004>
- Ishikawa T, Shiratsuki S, Matsuda T, et al. Occlusion of portosystemic shunts improves hyperinsulinemia due to insulin resistance in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol.* 2014;49(9):1333-1341. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0893-z>
- Liu J, Ma J, Yang C, et al. Sarcopenia in Patients with Cirrhosis after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Radiology.* 2022;303(3):711-719. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.211172>

Рукопись получена: 13.03.2024. Одобрена к публикации: 15.05.2024. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Амосова Мария Вадимовна, к.м.н. [Maria V. Amosova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-8721>; SPIN-код: 4780-9783; e-mail: mariaamosova@mail.ru

Сальникова Полина Владимировна [Polina V. Salnikova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2011-1237>; e-mail: salnikovapolina@bk.ru

Жеребчикова Кристина Юрьевна [Kristina Y. Zherebchikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0292-5907>; SPIN-код: 3778-9625; e-mail: k.yzherebchikova@gmail.com

Полубояринова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Poluboyarinova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2147-3061>; SPIN-код: 2571-2900; e-mail: Poluboyarinova_i_v@staff.sechenov.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Амосова М.В., Сальникова П.В., Жеребчикова К.Ю., Полубояринова И.В., Фадеев В.В. Гепатогенный сахарный диабет: обзор литературы и описание трех клинических случаев // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 66-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13443>

TO CITE THIS ARTICLE:

Amosova MV, Poluboyarinova IV, Salnikova PV, Zhrebchikova KY, Fadeev VV. Hepatogenic diabetes: three cases report and literature review. *Problems of endocrinology*. 2025;71(2):66-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13443>

ОБЗОР РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Я.В. Дворяничков^{1*}, С.М. Деунезева¹, И.А. Яцков², В.А. Белоглазов²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Во всем мире число пациентов с сахарным диабетом увеличилось в четыре раза за последние три десятилетия. Каждому 11-му взрослому человеку в настоящее время выставлен диагноз: «Сахарный диабет», 90% из которых — сахарный диабет 2 типа (СД2). К общепризнанным осложнениям хронической гипергликемии относят микро- и макро-сосудистые изменения, повреждения периферических и/или автономных нервных волокон. Также учеными давно обсуждается взаимосвязь между увеличением числа определенных онкологических заболеваний и наличием СД2. Исходя из наличия общих факторов риска, таких как возраст, этническая принадлежность, особенности питания и уровень физической активности, проводятся многие эпидемиологические и экспериментальные исследования, которые постепенно вносят свой вклад в понимание взаимосвязи между данными заболеваниями. Принимая во внимание результаты многочисленных исследований, гипергликемия, гиперинсулинемия и хроническое воспаление, которые наблюдаются при СД2, имеют положительную связь с повышенным риском возникновения определенных видов злокачественных образований. В данной статье авторы рассматривают патологические изменения при СД2, потенцирующие развитие онкологических заболеваний и эпидемиологические данные, отражающие корреляцию между СД2 и возникновением злокачественных образований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; онкологические заболевания; гиперинсулинемия; гипергликемия.

OVERVIEW OF THE PREVALENCE AND FEATURES OF ONCOLOGICAL DISEASES IN TYPE 2 DIABETES AND POSSIBLE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS

© Yaroslav V. Dvoryanchikov^{1*}, Salima M. Deunezhewa¹, Igor A. Yatskov², Vladimir A. Beloglazov²

¹Endocrine Research Centre, Moscow, Russia

²S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Russia

Worldwide, the number of patients with diabetes has quadrupled over the past three decades. Every eleventh adult is currently diagnosed with diabetes mellitus, 90% of which are type 2 diabetes mellitus (DM2). Generally recognized complications of chronic hyperglycemia include micro- and macrovascular changes, damage to peripheral and/or autonomous nerve fibers. Scientists have also long discussed the relationship between an increase in the number of certain cancers and the presence of DM2. Based on the presence of common risk factors such as age, ethnicity, dietary habits and physical activity, many epidemiological and experimental studies are being conducted, which gradually contribute to understanding the relationship between these diseases. Taking into account the results of numerous studies, hyperglycemia, hyperinsulinemia and chronic inflammation, which are observed in DM 2, have a positive association with an increased risk of certain types of malignancies. In this article, the authors consider pathological changes in DM2 that potentiate the development of oncological diseases and epidemiological data reflecting the correlation between DM2 and the occurrence of malignant tumors.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; oncological diseases; hyperinsulinemia; hyperglycemia.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении десятилетий в ряде когортных исследований сообщалось об увеличении частоты встречаемости гепатоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, молочной железы, тела матки и колоректального рака — при наличии у пациента сахарного диабета 2 типа (СД2). В то же время для некоторых злокачественных новообразований данного риска выявлено не было (таких, как рак почки, лейкоemia и рак пищевода) [1].

Взаимосвязь между аденокарциномой предстательной железы и диабетом уникальна, поскольку это единственный вид рака, при котором диабет оказывает защитное действие. По данным метаанализа 45 обсервационных исследований, было выявлено, что у мужчин с СД2 риск развития рака предстательной железы на 14% ниже, чем у мужчин без диабета, однако у пациентов с СД2 смертность от него выше [3]. Снижение риска может быть объяснено как наличием определенных аллелей гена HNF1B (rs757210), так и статистически более низким уровнем циркулирующих андрогенов.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Также имеются также данные о том, что мужчины с диабетом имеют более низкие уровни циркулирующего простатспецифического антигена (ПСА), онкомаркера, который используется для скрининга рака предстательной железы, что может привести к более низкой частоте его выявления [46]. Однако эти данные не коррелируют с полученными результатами крупных метаанализов на азиатской популяции, где было выявлено увеличение частоты встречаемости аденокарциномы предстательной железы у пациентов с СД2 [2].

На фоне многочисленных исследований патофизиологии СД2 было выявлено несколько факторов, способствующих повышенному риску развития онкологических заболеваний. К ним относятся гипергликемия, гиперинсулинемия, повышенная биоактивность инсулиноподобного фактора роста 1, окислительный стресс, нарушение регуляции половых гормонов и хроническое воспаление [6]. Злокачественная трансформация обычно включает процесс инициации (нарушение генетической стабильности), за которым следует промоция, которая включает в себя селективную клональную экспансию иницированных клеток [53], и прогрессия, в ходе которой стимулируется рост и развитие опухолевых клеток. Хронические эффекты эндогенной или экзогенной гиперинсулинемии могут также способствовать злокачественной трансформации через прямые или косвенные механизмы [7].

ПРЯМЫЕ И КОСВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА НА РОСТ ОПУХОЛИ

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (IGF-1 и IGF-2) играют ключевую аутокринную, паракринную и эндокринную роль в стимулировании пролиферации и дифференцировки клеток. IGF проявляют свое действие, связываясь со специфическими гликопротеиновыми мембранными рецепторами, а именно с рецептором IGF-1 (IGF-1R), инсулиновыми рецепторами A и B (IR-A и IR-B) и гибридными рецепторами (IGF-1R/IR-A и IGF-1R/IR-B) [67]. Более того, среди рецепторов IGF наблюдается заметная гомология, что подразумевает структурное сходство и возможность передачи сигналов перекрестных помех [56]. IR экспрессируется не только в поджелудочной железе, жировой ткани, мышечной ткани и печени, которые непосредственно участвуют в синтезе гормонов, метаболизме глюкозы и свободных жирных кислот [54], но и во многих других тканях. Хотя IGF-IR традиционно считался медиатором митогенной передачи сигналов, а IR — активатором метаболической передачи сигналов, фосфорилирование IR фактически активирует как метаболические, так и митогенные сигнальные пути [8]. Кроме того, существует два варианта сплайсинга IR-A и IR-B. В данном процессе экзоны, кодирующие области матричной рибонуклеиновой кислоты, сохраняются, а некодирующие области мРНК — интроны вырезаются и удаляются [55]. IR-A не имеет экзона 11 и в основном экспрессируется в эмбриональных и опухолевых тканях, в то время как IR-B преимущественно экспрессируется в печени, скелетных мышцах, жировой ткани и почках. Экспрессия некоторых факторов сплайсинга определяет соотношение IR-A и IR-B в клетке [9].

Недавние исследования показали, что активация рецептора эпидермального фактора роста (EGF-R)/митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK) увеличивает соотношение IR-A/IR-B в клеточных линиях гепатоцеллюлярной карциномы за счет повышения экспрессии определенных факторов сплайсинга в опухолевых клетках, а не в регенерирующих клетках нормальной печени [10]. Изменения в экспрессии факторов сплайсинга, таких как SRSF3, приводят к увеличению экспрессии IR-A и способствуют росту гепатоцеллюлярной карциномы. Воспаление в тканевом микроокружении также может усиливаться гиперинсулинемией, что приводит к локальной продукции провоспалительных цитокинов и активации сигнального пути Jak-Stat в опухолях [11].

ПРЯМЫЕ И КОСВЕННЫЕ ВЛИЯНИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Повышенная концентрация глюкозы способствует синтезу ДНК опухолевых клеток, поскольку метаболизм злокачественных клеток зависит от пентозофосфатного пути. Феномен, называемый «эффектом Варбурга», частично объясняет, почему гипергликемия способствует онкогенезу.

В норме клетки дифференцируются за счет митохондриального окислительного фосфорилирования, чтобы обеспечить энергией клеточные процессы, в то время как злокачественные клетки как правило используют менее эффективный гликолитический путь для пролиферации [2], что способствует повышенному поглощению глюкозы с целью генерирования достаточного количества энергии и сохранению высокой пролиферативной активности. Кроме того, Хан и соавт. сообщили, что гипергликемия стимулирует пролиферацию клеток рака поджелудочной железы (линий VxPC-3 и Panc-1) через индукцию экспрессии эпителиального фактора роста (EGF) и трансактивацию рецептора EGF [12]. Из-за нарушения окислительного баланса накапливаются конечные продукты гликирования, что приводит к высвобождению свободных радикалов, цитокинов и факторов роста [13]. Данный каскад биохимических реакций приводит к повреждению внеклеточного матрикса и увеличению проницаемости базальной мембраны, тем самым способствуя экспансии злокачественного образования.

Было также показано, что при СД повышается уровень матриксной металлопротеиназы 9 типа, что способствует локальному распространению опухолевых клеток и образованию метастазов [14]. Конечные продукты гликирования часто взаимодействуют со своим специфическим рецептором (RAGE), активируют транскрипционный ядерный фактор κ B и генерируют активные формы кислорода в клетках, тем самым ускоряя окислительный стресс, который приводит к усилению провоспалительной сигнализации [12].

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения: по оценкам, к 2025 г. заболеваемость превысит 1 миллион случаев. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной формой рака печени и составляет около 90% всех случаев. Заражение вирусами гепатита B и C является основным фактором

риска развития ГЦК, хотя неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), связанный с метаболическим синдромом или СД, становится все более частым фактором риска [28].

Взаимосвязь между СД и повышенным риском развития ГЦК была впервые представлена Лоусоном в 1986 г. и впоследствии поддержана другими авторами [18–21]. Было установлено, что ГЦК обычно возникает на фоне цирроза печени, однако недавние исследования показали, что в настоящее время ГЦК чаще наблюдается у пациентов с ожирением и резистентностью к инсулину, СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), чем при циррозе печени [23].

В исследовании Ajmera V и соавт. выявлен высокий риск прогрессирующего фиброза/цирроза печени у взрослых в возрасте ≥ 50 лет с СД2 [24]. Корейское исследование с использованием когорты Национальной службы медицинского страхования (NHIS-HEALS) показало, что СД2 был связан с более высоким риском ГЦК (коэффициент риска — 1,82) [16], при этом относительный риск значительно выше у мужчин, чем у женщин [26].

Известно, что хронические заболевания печени повышают риск развития СД2. Таким образом, некоторая часть связи между СД2 и ГЦК в общей популяции может быть обусловлена как увеличением риска возникновения ГЦК при СД2, так и при ГЦК возникновением СД2 [22].

Систематический обзор El-Serafi и соавт. показал, что СД2 был связан примерно с 2,5-кратным увеличением риска ГЦК. Кроме того, оценка риска из 13 исследований типа «случай-контроль» показала 2,5-кратное увеличение вероятности манифестации диабета у пациентов с ГЦК по сравнению с контрольной группой без диабета [25].

Число случаев ГЦК, связанных с НАСГ, увеличивается, а число случаев, связанных с вирусным гепатитом В или С, снижается благодаря широкому применению всеобщей вакцинации против вируса гепатита В и внедрению эффективных методов лечения вирусного гепатита С [27]. Указанные закономерности позволяют считать, что борьба с ожирением и диабетом является чрезвычайно важными для первичной профилактики НАЖБП и ГЦК.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является ведущей причиной онкологической смертности во всем мире, и его глобальное бремя более чем удвоилось за последние 25 лет [36]. По данным обсервационных исследований, выявлена положительная взаимосвязь между наличием нарушения углеводного обмена и развитием РПЖ, однако и непосредственно сам РПЖ может приводить к нарушению углеводного обмена путем прямого разрушения бета-клеток [15].

По данным Американской диабетической ассоциации, СД2 и диабет типа 3с заслуживают особого внимания в отношении риска развития РПЖ [29], так как являются факторами риска развития аденокарциномы протоков поджелудочной железы. Эти данные подтверждаются в популяционном Тайванском когортном исследовании, в котором риск аденокарциномы протоков поджелудочной железы был существенно повышен у пациентов с сопутствующим СД и хроническим панкреатитом (коэффициент риска — 33,5) [37].

В обзорной статье Jie Cai и соавт. было отмечено, что, по данным ряда метаанализов, продемонстрировано увеличение риска развития РПЖ в 2 раза у пациентов с СД2 (ОР 1,94, 95% ДИ 1,66–2,27). Также было выявлено, что каждое повышение уровня глюкозы в крови натощак на 0,56 ммоль/л было связано с повышением риска развития аденокарциномы поджелудочной железы на 14% [31].

При этом относительный риск развития рака поджелудочной железы отрицательно коррелировал с продолжительностью диабета. В работе Ayush Sharma и соавт. также выявлена обратная зависимость риска РПЖ от продолжительности СД, повышенная частота РПЖ сохранялась только в первые 5 лет после постановки диагноза «СД». Это подчеркивает важность выделения впервые выявленного СД (определяемого как СД длительностью < 3 лет) от длительного существующего СД (определяемого как СД продолжительностью > 3 лет) при оценке риска РПЖ [35], что согласуется с данными Furong Wang и соавт. о снижении риска развития РПЖ при длительном стаже диабета [34]. Также имеются данные, что впервые выявленный СД, сопровождающийся потерей веса, был связан со значительным увеличением риска РПЖ, и может представлять собой группу высокого риска, над которой необходим более серьезный контроль [33].

Также стоит упомянуть об увеличении встречаемости РПЖ у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушении гликемии натощак (НГТ). В корейском многоцентровом исследовании, включавшем более 8 млн женщин старше 40 лет, наблюдалось увеличение риска развития РПЖ в 1,2 раза у пациентов с НТГ и НГТ по сравнению с контрольной группой [15].

Принимая во внимание повышенную встречаемость РПЖ у пациентов с СД2, диабетом типа 3с, а также крайне неблагоприятный прогноз РПЖ, врачам-клиницистам необходимо иметь крайнюю настороженность при выявлении пациентов с впервые выявленным СД в сочетании со снижением веса, абдоминальным болевым синдромом, а также при сочетании СД и хронического панкреатита.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Во всем мире колоректальный рак (КРР) является третьим наиболее распространенным видом злокачественного новообразования с точки зрения заболеваемости (10,2%), а также вторым по уровню общей смертности (9,0%). По прогнозам, к 2035 г. число пациентов с КРР во всем мире достигнет 2,5 млн [38]. Существование молекулярных связей, которые способствуют развитию КРР в популяции СД2, подтверждается существенным количеством эпидемиологических данных [40].

Особого внимания заслуживают два репрезентативных крупномасштабных проспективных когортных исследования. Первое исследование, проведенное China Kadoorie Biobank, в которое вошли более полумиллиона людей среднего и пожилого возраста из десяти различных городских и сельских районов Китая. После 10-летнего наблюдения у пациентов с СД2 был выявлен повышенный риск КРР, ОР составило 1,18, 95% ДИ: 1,04–1,39 [57]. Второе исследование встречаемости КРР у граждан США

с наличием СД задокументировало 3000 новых случаев в течение 32 лет наблюдения. Среди мужчин с СД2 ОР составило 1,042, 95% ДИ: 1,12–1,81, а среди женщин с СД2 ОР составило 1,17, 95% ДИ: 0,98–1,39 [39].

В дополнение к увеличению риска КРР наличие СД2 является одним из факторов, который ухудшает ответ на химиотерапию первой линии (фторпиримидины, оксалиплатин и/или иринотекан). Также было выявлено, что диабет увеличивает риск рецидива КРР, а также отдаленное метастатическое поражение [41]. Прогностическая роль СД была изучена у 203 пациентов с метастатическим КРР (по шкале общего состояния онкологического больного ECOG 0–1) с ожидаемой продолжительностью жизни >3 месяцев и возрастом <80 лет. После наблюдения в течение 28 месяцев медиана выживаемости составила 9,6 и 17,3 месяца для пациентов с СД2 и без СД2 соответственно (ОР: 2,01; ДИ: 1,11–3,64). При многофакторном анализе с поправкой на возраст (<65 лет против ≥65 лет), пол (мужской или женский), сторону первичной опухоли (левая или правая), метастатическое поражение (один сайт против нескольких сайтов) и ответ на химиотерапию первой линии (контроль заболевания против отсутствия контроля заболевания) данные сохраняли независимую прогностическую ценность [58].

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у женщин. Распространенность РМЖ у женщин с СД2 превосходит таковую в общей популяции на 15–20%. Более того, уровень общей смертности у женщин с СД2 на 30–60% выше, чем у женщин без диабета, учитывая поправку на стадию распространенности опухолевого процесса [59]. Также было обнаружено, что СД2 увеличивает риск развития трижды негативного рака молочной железы, который отмечается наихудшим прогнозом из-за отсутствия таргетной терапии и повышенного риска метастазирования [44].

Необходимо также отметить, что избыточная масса тела и ожирение приводят к уменьшению частоты выявления новообразований и увеличенных лимфатических узлов методом пальпации, а из-за увеличения плотности ткани молочной железы, наличия кальцификатов данные рентгенологической картины могут интерпретироваться двояко, что может приводить к ложноотрицательным и ложноположительным результатам [47].

В канадском ретроспективном когортном исследовании у женщин с впервые диагностированным РМЖ и наличием СД2 в анамнезе чаще диагностировались поздние стадии распространения РМЖ (II, III или IV), опухоли более 2 см и метастазы в лимфатические узлы, чем у женщин без диабета [45], что коррелирует с данными ранее проведенных исследований.

В связи с многочисленными работами об увеличении риска РМЖ у женщин с СД2 логично было бы предположить оценку влияния гестационного сахарного диабета (ГСД) на риск развития РМЖ. Так как сам ГСД характеризуется гиперинсулинемией и повышением уровня IGF-1, а также приводит к увеличению риска возникновения СД2, который является независимым фактором риска развития РМЖ, были проведены крупные исследования,

однако полученные данные оказались дискордантными, что оставляет вопрос влияния ГСД на РМЖ открытым [60].

РАК ТЕЛА МАТКИ

Рак тела матки (РТМ) является самой частой злокачественной опухолью женских половых органов в развитых странах мира, частота встречаемости которой неуклонно растет. В 2020 г. во всем мире РТМ был диагностирован у 417 367 женщин, с повышенной частотой встречаемости в Северной Америке и Западной Европе [48]. Согласно объединенному анализу эпидемиологических исследований 1971–2014 гг., проведенному в 2016 г., смертность, связанная с РТМ, увеличивалась в среднем на 1,9% в год [49].

Независимым фактором возникновения РТМ является СД2, наличие которого увеличивает риск возникновения РТМ в 2 раза, независимо от наличия ожирения. Подсчитано, что практически 40% всех случаев РТМ связано с наличием диабета и ожирения [51].

В крупном метаанализе, включавшем 31 исследование с суммарным количеством пациентов с РТМ в 55 475 человек, было выявлено, что специфическая смертность у пациентов с РТМ и СД2 увеличена на 15%, а риск общей смертности, а также прогрессирования или рецидива заболевания был на 42% и 23% выше, чем у пациентов без СД2 [61].

Протеомный анализ белка тканей эндометрия у пациенток с СД2 выявил снижение уровня белка WWC3, что может указывать на агрессивный характер [50]. Белки семейства WWC представляют собой цитозольные каркасные белки, о снижении экспрессии которых сообщалось при исследовании немелкоклеточного рака легких, что было связано со снижением дифференцировки клеток, метастазированием, плохим прогнозом, а также низкой выживаемостью [62].

В работе Firouzeh Heidari [52] и соавт. было выявлено повышение уровня белка теплового шока HSP70 у пациенток с СД2 по сравнению с контрольными группами. Принимая во внимание данные обсервационных исследований, сверхэкспрессия HSP70 в опухолевых клетках способствует росту опухоли и устойчивости к терапии за счет активации антиапоптотических и цитопротекторных способностей, а фенотип mHSP70 был описан у высокоагрессивных опухолей, однако эти данные требуют проверки на больших выборках с проспективной оценкой полученных результатов.

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По данным лабораторных исследований было выявлено увеличение митогенной активности аналогов инсулина, в частности инсулина гларгин, которое может быть объяснено повышенным сродством к IGF-1. В целом, результаты клеточных исследований указывают на повышение уровня роста, дифференцировки и выживаемости клеток, а не на канцерогенный эффект [63]. Хотя в 2009 г. появился ряд обсервационных исследований, которые связали использование инсулина гларгин с увеличением риска развития онкологических заболеваний среди женщин с СД2 [64]. При анализе этих работ был выявлен ряд

недостатков: результаты основывались на кратковременном наблюдении, не включались данные компенсации/декомпенсации СД, дозы инсулина и длительности терапии.

В когортном исследовании CARING, включавшем наблюдение в пяти странах с общим количеством 327 112 пациентов, не было различий в риске развития десяти видов злокачественных новообразований при использовании инсулина гларгин или инсулина детемир по сравнению с человеческим инсулином [65].

В исследовании на мышах, склонных к развитию РМЖ, было выявлено, что инсулин гларгин демонстрирует более выраженный пролиферативный эффект в клетках MCF-7 (эпителиоподобной клеточной линии, полученной из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека), которые экспрессируют рецепторы IR и IGF-1R. Однако при сравнении экспрессии рецепторов IR и IGF-1R в MNU-индуцированной (N-Нитрозо-N-метил-мочевинной) опухоли молочной железы и клетках MCF-7 было обнаружено, что экспрессия IGF-1R была значительно выше в клетках MCF-7, тогда как экспрессия IR была аналогичной [66]. Таким образом, возможно, канцерогенный эффект инсулина гларгина ограничен при наличии высокой экспрессии IGF-1R. При этом необходимы дальнейшие исследования для более детального понимания данного механизма, а также оценка подтипов IR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая стремительное увеличение числа пациентов с СД2, закономерно и повышение частоты встречаемости онкологических заболеваний. Принимая во внимание повышение как общей, так и специфической смертности, повышение частоты рецидивов, необходимо стратифицировать пациентов с СД2 в отдельную группу для более пристального контроля. Внедрение скрининговых методов будет способствовать раннему выявлению злокачественных образований и улучшать прогноз пациентов и качество жизни. Что же касается инсулинотерапии, то ее роль в канцерогенезе еще предстоит подробно изучить.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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. Satija A, Spiegelman D, Giovannucci E, Hu FB. Type 2 diabetes and risk of cancer. *BMJ*. 2015;350(jan02 1):g7707-g7707. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g7707>
2. Zhu B, Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800995>
3. Bansal D, Bhansali A, Kapil G, Undela K, Tiwari P. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2012;16(2):151-158. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2012.40>
4. Saarela K, Tuomilehto J, Sund R, Keskimäki I, Hartikainen S, Pukkala E. Cancer incidence among Finnish people with type 2 diabetes during 1989–2014. *European Journal of Epidemiology*. 2018;34(3):259-265. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0438-0>
5. Dan C, Zhang H, Zeng WJ, et al. HNF1B expression regulates ECL2 gene expression, potentially serving a role in prostate cancer progression. *Oncol Lett*. Published online November 2018. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9677>
6. Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2019;43(6):733. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0177>
7. Morales DR, Morris AD. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Annual Review of Medicine*. 2015;66(1):17-29. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093128>
8. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiological Reviews*. 2015;95(3):727-748. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2014>
9. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin Receptor Isoforms and Insulin Receptor/Insulin-Like Growth Factor Receptor Hybrids in Physiology and Disease. *Endocrine Reviews*. 2009;30(6):586-623. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0047>
10. Hamza Chettouh, Laetitia Fartoux, Aoudjehane L, et al. Mitogenic Insulin Receptor-A Is Overexpressed in Human Hepatocellular Carcinoma due to EGFR-Mediated Dysregulation of RNA Splicing Factors. *Cancer Res*. 2013;73(13):3974-3986. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-3824>
11. Furuya Y, Sekine Y, Kato H, Miyazawa Y, Koike H, Suzuki K. Low-density lipoprotein receptors play an important role in the inhibition of prostate cancer cell proliferation by statins. *Prostate International*. 2016;4(2):56-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2016.02.003>
12. Han L, Ma Q, Li J, et al. High Glucose Promotes Pancreatic Cancer Cell Proliferation via the Induction of EGF Expression and Transactivation of EGFR. Guan X, ed. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27074. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027074>
13. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4):542. doi: <https://doi.org/10.3390/biom12040542>
14. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors*. 2018;18(10):3249. doi: <https://doi.org/10.3390/s18103249>
15. Xuan T, Kim S, Song H, Park B. Increased risk of cancer and cancer-related mortality in middle-aged Korean women with prediabetes and diabetes: a population-based study. *Epidemiology and Health*. Published online August 28, 2023:e2023080-e2023080. doi: <https://doi.org/10.4178/epih.e2023080>
16. Shin HS, Jun BG, Yi SW. Impact of diabetes, obesity, and dyslipidemia on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2022;28(4):773-789. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0383>
17. Nakatsuka T, Tateishi R. Development and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(1):51-64. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0095>
18. Davila JA. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54(4):533-539. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.052167>
19. Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *The Quarterly Journal of Medicine*. 1986;61(234):945-955. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2819932>
20. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *Journal of Hepatology*. 2014;60(1):110-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011>
21. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis of cohort studies. *International Journal of Cancer*. 2011;130(7):1639-1648. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.26165>
22. Faulds MH, Dahlman-Wright K. Metabolic diseases and cancer risk. *Current Opinion in Oncology*. 2012;24(1):58-61. doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834e0582>

23. Nouredin M, Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Diabetes, Obesity, and Hepatocellular Carcinoma. *Clinics in Liver Disease*. 2015;19(2):361-379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.012>
24. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2023;78(3):471-478. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.010>
25. Teng PC, Huang DQ, Lin TY, Nouredin M, Yang JD. Diabetes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut and Liver*. Published online December 2022. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl220357>
26. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2020;73(S1). doi: <https://doi.org/10.1002/hep.31288>
27. Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection*. 2019;48(1):7-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01345-y>
28. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):1-28. doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
29. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(30):4939-4962. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.4939>
30. Liao WC, Tu YK, Wu MS, Lin JT, Wang HP, Chien KL. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ*. 2015;349(jan02 3):g7371-g7371. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g7371>
31. Cai J, Chen H, Lu M, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Letters*. 2021;520:1-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.027>
32. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*. 2011;47(13):1928-1937. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.003>
33. Yuan C, Babic A, Khalaf N, et al. Diabetes, Weight Change, and Pancreatic Cancer Risk. *JAMA Oncology*. 2020;6(10):e202948. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2948>
34. Khadka R, Tian W, Hao X, Koirala R. Risk factor, early diagnosis and overall survival on outcome of association between pancreatic cancer and diabetes mellitus: Changes and advances, a review. *International Journal of Surgery*. 2018;52:342-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.02.058>
35. Sharma A, Chari ST. Pancreatic Cancer and Diabetes Mellitus. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2018;16(4):466-478. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-018-0197-8>
36. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(7):493-502. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
37. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016;1(3):226-237. doi: [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30106-6)
38. Yu GH, Li SF, Wei R, Jiang Z. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: Clinical and Therapeutic Implications. Chiefari E, ed. *Journal of Diabetes Research*. 2022; 2022:1-16. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1747326>
39. Ma Y, Yang W, Song M, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *British Journal of Cancer*. 2018;119(11):1436-1442. doi: <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0314-4>
40. Cheng HC, Chang TK, Su WC, Tsai HL, Wang JY. Narrative review of the influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on colorectal cancer risk and oncological outcomes. *Translational Oncology*. 2021;14(7):101089. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101089>
41. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Giglio RV, Ciaccio M, Rizzo M. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: A New Look at Molecular Mechanisms and Potential Role of Novel Antidiabetic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(22):12409. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222212409>
42. Zhu B, Wu X, Wu B, Pei D, Zhang L, Wei L. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. Katoh M, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0176068. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176068>
43. Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2705. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052705>
44. Xiong F, Dai Q, Zhang S, et al. Diabetes and incidence of breast cancer and its molecular subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes-metabolism Research and Reviews*. Published online August 2023. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3709>
45. Lipscombe LL, Fischer HD, Austin PC, et al. The association between diabetes and breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;150(3):613-620. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3323-5>
46. Chou P, Choi HH, Huang Y, et al. Impact of diabetes on promoting the growth of breast cancer. *Cancer Communications*. 2021;41(5):414-431. doi: <https://doi.org/10.1002/cac2.12147>
47. Miller B, Chalfant H, Thomas A, et al. Diabetes, Obesity, and Inflammation: Impact on Clinical and Radiographic Features of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2757. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22052757>
48. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. doi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
49. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
50. Muhammad Mujammami, Rafiullah M, Alfadda AA, et al. Proteomic Analysis of Endometrial Cancer Tissues from Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Life*. 2022;12(4):491-491. doi: <https://doi.org/10.3390/life12040491>
51. Zabulienė L, Kaceniene A, Steponaviciene L, et al. Risk of Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3453. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10163453>
52. Heidari F, Rabizadeh S, Salome Sadat Salehi, et al. Serum HSP70 level in patients with endometrial cancer with and without diabetes. *Gynecological Endocrinology*. 2019;36(4):351-355. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1648415>
53. Marks F, Fürstenberger G, Müller-Decker K. Tumor Promotion as a Target of Cancer Prevention. In: *Cancer Prevention*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007:37-47. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-540-37696-5_3
54. Goddi A, Schroedl L, Brey EM, Cohen RN. Laminins in metabolic tissues. *Metabolism*. 2021; 120:154775. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154775>
55. Wang E, Aifantis I. RNA Splicing and Cancer. *Trends in Cancer*. 2020;6(8):631-644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.04.011>
56. Lin SL, Lin CY, Lee W, Teng CF, Shyu WC, Jeng LB. Mini Review: Molecular Interpretation of the IGF/IGF-1R Axis in Cancer Treatment and Stem Cells-Based Therapy in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11781. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911781>
57. Pang Y, Kartsonaki C, Guo Y, et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2018;72(10):919-925. doi: <https://doi.org/10.1136/jech-2018-210651>
58. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Giglio RV, Ciaccio M, Rizzo M. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: A New Look at Molecular Mechanisms and Potential Role of Novel Antidiabetic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(22):12409. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222212409>
59. Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, et al. Diabetes and Breast Cancer Subtypes. *PLoS ONE*. 2017;12(1). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170084>
60. Wang Y, Yan P, Tao F, et al. The association between gestational diabetes mellitus and cancer in women: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes & Metabolism*. Published online February 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.02.003>
61. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09510-7>

62. Han Q, Lin X, Zhang X, et al. WWC3 regulates the Wnt and Hippo pathways via Dishevelled proteins and large tumour suppressor 1, to suppress lung cancer invasion and metastasis. *The Journal of Pathology*. 2017;242(4):435-447. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4919>
63. Borgquist S, Rosendahl AH, Czene K, et al. Long-term exposure to insulin and volumetric mammographic density: observational and genetic associations in the Karma study. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1026-7>
64. Paul, Bazelier MT, Hubert, et al. Insulin glargine use and breast cancer risk: Associations with cumulative exposure. *Acta oncologica*. 2016;55(7):851-858. doi: <https://doi.org/10.3109/0284186x.2016.1155736>
65. But A, De Bruin ML, Bazelier MT, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1691-1703. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4312-5>
66. Mori Y, Ko E, Furrer R, et al. Effects of insulin and analogues on carcinogen-induced mammary tumours in high-fat-fed rats. *Endocrine connections*. 2018;7(5):739-748. doi: <https://doi.org/10.1530/ec-17-0358>
67. Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, et al. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. *Problemy endokrinologii*. 2021;67(5):34-42. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12741>

Рукопись получена: 11.04.2024. Одобрена к публикации: 21.05.2024. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дворянчиков Ярослав Владимирович [Yaroslav V. Dvoryanchikov]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>; SPIN-код: 5397-7404; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

Деунежева Салима Мухарбековна [Salima M. Deunezhewa]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3104-3412>; SPIN-код: 8462-9080; e-mail: deunezhewa.salima@yandex.ru

Яцков Игорь Анатольевич [Igor A. Yatskov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; SPIN-код: 2395-5710; e-mail: egermd@mail.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор [Vladimir A. Beloglazov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; SPIN-код: 7455-2188; e-mail: biloglazov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Дворянчиков Я.В., Деунежева С.М., Яцков И.А., Белоглазов В.А. Обзор распространенности и особенностей онкологических заболеваний при сахарном диабете 2 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13452>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dvoryanchikov YaV, Deunezhewa SM, Yatskov IA, Beloglazov VA. Overview of the prevalence and features of oncological diseases in type 2 diabetes and possible immunological mechanisms. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(2):75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13452>



ИСТОРИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

© М.А. Берковская*, О.Ю. Гурова, Е.В. Суркова, В.В. Фадеев

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

Эпидемия ожирения является важнейшей проблемой современного общественного здоровья и здравоохранения. Патофизиология ожирения, лежащая в основе его хронического, прогрессирующего течения, определяет трудности разработки эффективных и безопасных методов контроля массы тела. Настоящая статья посвящена рассмотрению вопроса эволюции консервативного лечения ожирения, в частности представлена история фармакотерапии данного заболевания, характеризующаяся множеством взлетов и падений. В работе в хронологическом порядке обсуждается появление, эффективность, механизм действия и описанные нежелательные эффекты препаратов, которые были исследованы и в тот или иной период времени применялись для снижения массы тела, а также причины, по которым многие из них впоследствии были отозваны с рынка. До недавнего времени долгосрочная эффективная и безопасная фармакотерапия ожирения оставалась непреодолимой проблемой. Только в последние два десятилетия понимание молекулярных механизмов контроля аппетита достигло уровня, позволяющего проводить более продуктивный поиск и разработку перспективных препаратов, направленных на патогенетическое лечение ожирения. В статье обсуждается статус имеющихся в настоящее время препаратов для снижения массы тела, а также перспективы медикаментозного лечения ожирения. Результаты клинических испытаний передовых терапевтических молекул, включая агонистов рецепторов гормонов желудочно-кишечного тракта, укрепляют веру в возможность прорыва в медикаментозном лечении ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; фармакотерапия ожирения; препараты для снижения массы тела.

THE HISTORY OF THE PHARMACOTHERAPY OF OBESITY

© Marina A. Berkovskaya*, Olesya Y. Gurova, Elena V. Surkova, Valentin V. Fadeev

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

The obesity epidemic is a major public health problem nowadays. The pathophysiology of obesity, which underlies its chronic, progressive, self-sustaining course, determines the difficulties in developing effective and safe methods for body weight control. The article is dedicated to the consideration of the evolution of conservative treatment of obesity, in particular, the history of pharmacotherapy of this disease, characterized by many ups and downs, is presented. The paper discusses, in chronological order, the emergence, efficacy, mechanisms of action, and described side effects of drugs that were investigated and used for weight loss at one time or another, as well as the reasons why many of them were subsequently withdrawn from the market. Until recently, long-term effective and safe pharmacotherapy of obesity remained an insurmountable challenge. Only in the last two decades has the understanding of the molecular mechanisms of appetite control reached a level that allows for a more productive search and development of promising drugs aimed at the pathogenetic treatment of obesity. This article discusses the status of currently available drugs for weight loss, as well as the prospects for drug treatment of obesity. The results of clinical trials of advanced therapeutic molecules, including gastrointestinal hormone receptor agonists, reinforce the belief that a breakthrough in the drug treatment of obesity is possible.

KEYWORDS: obesity; pharmacotherapy of obesity; drugs for weight loss.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка эффективных методов лечения ожирения является одной из важнейших задач современного здравоохранения. Распространенность ожирения в мире почти утроилась с 1975 года и продолжает прогрессивно нарастать. По данным ВОЗ на 2022 г., 43% взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а 16% страдали ожирением [1].

Ожирение является важным фактором риска многих коморбидных состояний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа (СД 2), сердечно-сосудистых, а также ряда

онкологических, желудочно-кишечных, скелетно-мышечных заболеваний и психологических проблем. Ожирение, особенно развившееся в возрасте до 60 лет, связано с повышением смертности на 45–61% [2]. Кроме того, чрезвычайно значимым является финансовое бремя ожирения для современных систем здравоохранения.

Понимание природы ожирения как хронического, рецидивирующего, системного заболевания фактически положило конец распространенному заблуждению о том, что оно является результатом «недостаточной самодисциплины». Центральным аргументом, определяющим ожирение как хроническое заболевание,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

является его особая патофизиология, которая приводит к избыточному накоплению и дисфункции жировой ткани, что в сочетании с гомеостатическими механизмами препятствует снижению массы тела и способствует ее дальнейшему увеличению [3]. Эти патофизиологические механизмы могут объяснить, почему краткосрочные поведенческие вмешательства часто недостаточны для долгосрочного удержания потери массы тела.

Поскольку модификация образа жизни обеспечивает умеренную и краткосрочную эффективность [4], усиление стратегии лечения ожирения может быть достигнуто путем применения фармакологических и/или хирургических вмешательств. Бариатрическая хирургия представляет собой наиболее эффективный подход к снижению массы тела, приводящий к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или рака на 30% и 23% соответственно [5]. Современная бариатрическая хирургия при морбидном ожирении увеличивает общую продолжительность жизни на 3 года [5], приводит к значимому и устойчивому снижению артериального давления, уровня глюкозы и показателей липидного обмена [6]. Тем не менее хирургические вмешательства имеют свои ограничения, а также не в состоянии удовлетворить глобальные потребности в медицинской помощи людям с ожирением. В этой связи был и остается актуальным вопрос о разработке эффективных и безопасных медикаментозных методов лечения, обеспечивающих значимое и долгосрочное снижение массы тела и уменьшение рисков коморбидных состояний.

История фармакотерапии ожирения характеризуется множеством взлетов и падений. Многие препараты, которые были исследованы и применялись для снижения массы тела, впоследствии были отозваны с рынка в связи с проблемами безопасности. До недавнего времени долгосрочная эффективная и безопасная фармакотерапия ожирения оставалась непреодолимой проблемой. Только в последние два десятилетия понимание молекулярных механизмов контроля аппетита достигло уровня, позволяющего проводить более продуктивный поиск и разработку перспективных препаратов, направленных на патогенетическое лечение ожирения. Результаты клинических испытаний передовых терапевтических молекул, включая агонистов рецепторов гормонов желудочно-кишечного тракта, укрепляют веру в возможность прорыва в медикаментозном лечении ожирения.

ОТНОШЕНИЕ К ОЖИРЕНИЮ С ДРЕВНИХ ВРЕМЕН ДО НАШИХ ДНЕЙ

Имеются данные о том, что ожирение встречалось (хотя и редко) в библейские времена (около 3500 лет назад) [7], однако понимание опасности ожирения начало осознаваться только около 500 г. до н.э. В это время индийский врач Сушрута описал болезнь «Мадху-меха», которая вызывала у пациентов «сладкий вкус и запах, как у меда». Сушрута пророчески писал, что «Мадху-меха» была связана либо с врожденным дефектом, из-за которого пациенты худели, страдали от сухости тела, чрезмерной жажды и потери аппетита, либо с «неразумной» диетой, симптомами которой включали «ожирение, прожорливость, блеск тела и повышенную сонливость» [7]. Можно предполагать, что сегодня описанные заболева-

ния известны нам как сахарный диабет 1 и 2 типов соответственно.

Древние греки знали об ожирении как о риске для здоровья, описывая, в частности, его взаимосвязь с нерегулярным менструальным циклом и бесплодием у женщин. Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) отмечал, что преждевременная смерть чаще встречается у полных людей, чем у худых. Он писал: «Очень вредно для здоровья принимать больше пищи, чем может выдержать телосложение, когда в то же время человек не использует упражнений, чтобы избавиться от этого избытка» [7]. Выдающийся римский врач, хирург и философ Гален (129–200 гг. н.э.) упоминал о полисаркосе (болезненно тучном) человеке, описание которого происходит от слов «поли» (много) и «сарка» (плоть). Полисаркос «не может ходить, не потея, не может дотянуться сидя за столом из-за массы желудка, не может свободно дышать, не может родить, не может очиститься» [8].

С появлением христианства в Европе выросла вера в то, что болезнь возникает из-за греха и, следовательно, является наказанием от Бога. В этот период ожирение было обычным явлением среди элиты и означало богатство, однако чревоугодие считалось одним из «семи смертных грехов» католической церкви. В отличие от Европы, исламская империя Юго-Западной и Центральной Азии в то время внесла большой вклад в развитие медицины. Авиценна, видный деятель арабской медицинской традиции, упоминал ожирение и СД2 в своей медицинской энциклопедии начала XII века, описывая «сладкий вкус диабетической мочи» [7].

К XVIII веку в Европе отношение к ожирению снова начало меняться: шотландский врач Джордж Чейн пропагандировал физические упражнения, свежий воздух, «воды для ванн» и обильное количество овощей для сдерживания ожирения. В 1800-х годах некоторые британские врачи рекомендовали диеты с низким содержанием углеводов и высоким содержанием белка для сдерживания ожирения [7].

ИСТОРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

Рекомендации по лечению ожирения восходят к древнегреческим и римским временам. Врачи во времена Гиппократа предлагали людям с избыточным весом «сократить прием пищи и избегать питья до отказа», а также регулярно заниматься физическими упражнениями, особенно «бегать ночью» и «прогуливаться ранним утром» [9].

Некоторые также рекомендовали рвотные и слабительные средства — одни из первых препаратов для снижения веса. Рвотные средства, включая растения морозника и медовую воду, рекомендовали «для эвакуации пищи два или три раза в месяц всем мужчинам и женщинам». Слабительные средства готовили, например, из сока скаммонии (вьюнка), книдской ягоды и морского молочая. Мягкие слабительные включали ослиное молоко с медом, дику петрушку, повилику тимьяновую (*Cuscuta epithymum*), медовую воду или сладкое вино [9]. В трудах Элиана (170–235 г. н.э.) сообщается об использовании, возможно, самого раннего метода лечения апноэ во сне, когда врачи «приготовили очень длинные тонкие иглы и проткнули ими бедра и живот древнегреческого

государственного деятеля Дионисия, когда он погрузился в глубокий сон» [10].

Гален описал методы лечения ожирения, которые включали напряженный бег каждое утро с последующей теплой ванной, легкой пищей и дополнительной физической работой [10]. Сушрута рекомендовал физическую работу и описал дополнительные средства от ожирения, такие как «голодание, упражнения и истощающие меры». В 1620-х годах британский врач Тобиас Веннер впервые использовал термин “obese” для описания людей с избыточным весом и рекомендовал купаться в теплых источниках Бата, «чтобы сделать стройными те тела, которые слишком грубы» [6].

В начале XX века люди с ожирением начали искать эффективные средства, чтобы достичь общественного идеала стройности; нередко производители наживались на их наивности, предлагая широкий спектр шарлатанских средств. Так, «препарат» Fatoff предназначался для лечения избыточного веса и ожирения, но содержал в своем составе лишь 10% мыла и 90% воды [11]. Точно так же позже было обнаружено, что продукт Human-Ease, продаваемый как лекарство от ожирения и «всех известных болезней», на 95% состоит из сала [11].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОЖИРЕНИЯ

Эра медикаментозной терапии ожирения началась в конце XIX века, когда с целью снижения массы тела начали назначать гормоны щитовидной железы, применяемые для лечения гипотиреоза [12].

Фармакотерапия ожирения имеет долгую и сложную историю, вмещающую целую череду первоначально многообещающих препаратов, впоследствии отозванных из соображений безопасности. Лекарственные препараты, которые были исследованы для лечения ожирения, включают самые разнообразные агенты, такие как митохондриальные разобщители, симпатомиметики, серотонинергические средства, ингибиторы кишечной липазы, антагонисты каннабиноидных рецепторов и растущее в настоящее время семейство агонистов пептидных гормонов желудочно-кишечного тракта.

Несмотря на разнообразие химического строения, действие препаратов, когда-либо используемых для лечения ожирения, можно разделить на 3 направления: снижение потребления энергии, увеличение расхода энергии и уменьшение абсорбции питательных веществ.

Гормоны щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы были первым лекарственным агентом, использованным для лечения ожирения, возможно, из-за ошибочного представления о том, что чрезмерное отложение жира в организме является проявлением «скрытого» гипотиреоза [13]. Хотя экзогенные тироксин и трийодтиронин вызывали быструю потерю веса, до 80% потерянной массы приходилось на безжировую ткань. Длительный прием тиреоидных гормонов в супрафизиологических дозах, необходимых для снижения массы тела, был неизбежно ассоциирован с развитием искусственного тиреотоксикоза, наиболее серьезными последствиями которого являются тахикардия, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, остеопороз. Ввиду этих осложнений представляется уди-

вительным, что тироксин широко использовался для лечения ожирения вплоть до 1980-х годов [14].

Динитрофенол

Динитрофенол является респираторным ядом, разобщающим дыхание и фосфорилирование и увеличивающим скорость метаболизма. Динитрофенол был введен для лечения ожирения в 1933 году и назначался либо в качестве монотерапии, либо в сочетании с гормоном щитовидной железы [14]. Динитрофенол вызывал быструю потерю веса, сопровождающуюся ощущением жара, потливостью или развитием лихорадки. По оценкам, этим препаратом могли лечиться до 100 000 человек. Тяжелая токсичность динитрофенола, включающая дерматит, агранулоцитоз, гепатотоксичность, нарушение зрения и смерть, привели к прекращению его использования. В 1938 году препарат был снят с производства [15].

Амфетамины

Амфетамины воздействуют на рецепторы гипоталамуса, высвобождая норадреналин и, в меньшей степени, дофамин и серотонин, повышая активность центральной нервной системы (ЦНС) и расход энергии в состоянии покоя, а также снижая аппетит и потребление пищи, что приводит к снижению веса [15]. Комбинация амфетамина с гормоном щитовидной железы, наперстянкой и диуретиками, назначалась с 1940-х по 1960-е годы и была известна как «радужные таблетки». Однако такой подход к лечению ожирения вызывал привыкание, артериальную гипертензию, тяжелую миокардиальную токсичность и внезапную смерть [7].

Аминорекс — амфетаминоподобный симпатомиметический препарат с анорексическими свойствами, был представлен в Европе в 1965 году для лечения ожирения. Эпидемия хронической легочной гипертензии, вызванная прекапиллярной сосудистой обструкцией, среди принимавших аминорекс была отмечена в 1967 г. и сохранялась до 1972 г. Смертность среди лиц, принимавших аминорекс, составила 50%. Препарат был изъят из продаж в 1968 г. [16].

Фенфлурамин является препаратом, который одновременно стимулирует высвобождение и ингибирует пресинаптический обратный захват серотонина без симпатомиметической или ЦНС-стимулирующей активности. Комбинация фенфлурамина с симпатомиметиком **фентермином** была представлена в 1992 г. как эффективная долгосрочная терапия ожирения, не имеющая серьезных побочных эффектов [17]. Хотя подход «фен-фен» был полезен для демонстрации того, что длительный прием лекарств необходим для эффективного лечения ожирения, проблемы с этими препаратами стали очевидны уже в 1996 г. В том же году группа случаев первичной легочной гипертензии была соотнесена с использованием производных фенфлурамина в Западной Европе [18]. В следующем году аналогичный случай был зарегистрирован у пациента в Соединенных Штатах, который принимал фенфлурамин и фентермин всего 23 дня [18]. Это повторение опыта приема аминорекса вполне объяснимо, учитывая структурное сходство этих анорексигенных препаратов. Еще большую озабоченность вызвал отчет 1997 года, связывающий использование фенфлурамина с формированием порока сердца [19].

В 1996 г. в США после 52-недельного испытания был одобрен препарат **дексфенфлурамин**, изомер фенфлурамина. Использование дексфенфлурамина стало широко распространенным, и после первого года его утверждения еженедельно выписывалось до 85 000 рецептов. Однако спустя 6 месяцев серия случаев дегенерации митрального клапана у пациентов, принимавших дексфенфлурамин, привела к ограничению его использования.

Поражения митрального и аортального клапанов (вальвулопатия), вызванные фенфлурамином, напоминали клапанные аномалии, наблюдаемые при карциноидном синдроме, другом состоянии избытка серотонина. Ранняя серия исследований Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выявила аномальные эхокардиограммы у 92 из 291 пациента (32%), получавших фенфлурамин или дексфенфлурамин в срок до 24 месяцев [20]. Однако последующие исследования пациентов, которым была выполнена эхокардиография как до, так и после приема данных препаратов, показали, что частота новых случаев клапанной регургитации составляет 4,3–16,5%, большинство из которых были бессимптомными [21]. Было обнаружено, что частота клапанных поражений у пациентов, получавших лечение менее 3 месяцев, составляет менее 3% [22]. Эхокардиограммы, полученные у пациентов с поражением клапанов через 6–24 месяца после прекращения терапии фенфлурамином или дексфенфлурамином, обычно демонстрировали стабильность или уменьшение регургитации [23].

Тем не менее, учитывая данные о вальвулопатиях, а также большое количество судебных исков, последовавших вслед за использованием данных препаратов, в сентябре 1997 года производитель добровольно вывел с рынка как фенфлурамин, так и дексфенфлурамин.

Фенилпропаноламин — симпатомиметический препарат, содержащийся в многочисленных средствах для подавления аппетита и средствах от кашля или простуды, является еще одним амфетаминоподобным препаратом для контроля массы тела, который в 2000 г. был удален с рынка из-за его связи с повышением частоты геморрагических инсультов. Исследование 702 мужчин и женщин в возрасте 18–49 лет показало отношение шансов 16,58 для связи фенилпропаноламин-содержащих средств, подавляющих аппетит, и геморрагического инсульта у женщин [24].

Сибутрамин

Сибутрамин, производное амфетамина, был одобрен для лечения ожирения в США и Канаде в 1997 г., а в Европе — в 1999 г. Сибутрамин ингибирует обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина в центральной нервной системе, тем самым усиливая чувство сытости, снижая аппетит и увеличивая термогенез [25].

Эффективность сибутрамина (Meridia, Abbott Laboratories) изучалась в течение нескольких лет в ходе 46 клинических испытаний с участием 9303 пациентов с избыточной массой тела или ожирением, 5812 (62%) из которых получали препарат. В исследованиях сообщалось о стойкой потере массы тела со средним снижением, за вычетом плацебо, 4,2 кг в течение 12 месяцев [26]. Нежелательные явления включали повышение систо-

лического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений даже у пациентов с исходно нормальным артериальным давлением [26]. Сибутрамин был одобрен в 1997 г. с учетом противопоказаний к его применению у пациентов с ишемической болезнью сердца, инсультом, застойной сердечной недостаточностью, аритмией или неконтролируемой артериальной гипертензией. Опасения по поводу безопасности сибутрамина после его лицензирования впервые были высказаны в Бельгии в 1999 году, когда у значительного числа пациентов были зарегистрированы повышенное артериальное давление и частота сердечных сокращений. В результате этого европейский Комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)), принадлежащий Европейскому агентству по оценке лекарственных средств (ЕМА), рассмотрел безопасность и эффективность сибутрамина и пришел к выводу, что регистрационное удостоверение сибутрамина может быть сохранено при условии проведения дополнительного клинического исследования, направленного на оценку его влияния на факторы сердечно-сосудистого риска. В 2002 г. в Италии было зарегистрировано необычное количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при приеме сибутрамина, что привело к временной приостановке его применения в этой стране, после чего было инициировано крупное официальное европейское исследование для полной оценки профиля сердечно-сосудистой безопасности сибутрамина. В продолжение этой оценки безопасности в 2005 году было начато 5-летнее исследование SCOUT, в котором 9804 субъекта были рандомизированы для получения сибутрамина или плацебо на период более 3 лет. В отличие от предыдущих исследований фазы II и III, в исследование SCOUT специально включали лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), высоким риском сердечно-сосудистых событий, высоким индексом массы тела (ИМТ), церебральными сосудистыми заболеваниями, заболеваниями периферических артерий или СД2 с хотя бы одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, чтобы увеличить количество нежелательных сердечно-сосудистых явлений [27]. Тем не менее ожидаемая частота сердечно-сосудистых событий (ожидаемая ~7%) не была достигнута, в связи с чем исследование было расширено и ограничено только тремя группами: пациенты только с СД2, пациенты только с ССЗ и пациенты с СД2 и ССЗ (группа самого высокого риска).

Было обнаружено, что у пациентов, получавших сибутрамин, отмечалось значимое повышение относительного риска (ОР) сердечно-сосудистых событий (1,16 [95% доверительный интервал (ДИ): 1,03–1,31; $p=0,02$]), однако повышенный риск сердечно-сосудистых событий существенно не отличался, когда указанные три группы субъектов рассматривались по-отдельности [только СД2 — 1,01 (95% ДИ: 0,74–1,38), только ССЗ — 1,28 (95% ДИ: 0,92–1,78), СД2 с ССЗ — 1,18 (95% ДИ: 1,02–1,37)] [27]. Тем не менее из-за общего потенциального риска, связанного с этим препаратом, FDA рекомендовало добровольно отозвать сибутрамин с рынков США и Канады, что было выполнено Abbott Laboratories в октябре 2010 г.

Еще до того, как были опубликованы полные результаты исследования SCOUT, продолжающиеся опасения

по поводу безопасности сибутрамина в Европе привели к тому, что СНМР рекомендовал отозвать сибутрамин, и с января 2010 г. его использование в Европе было приостановлено.

Повторный анализ данных SCOUT показал, что сибутрамин значительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов, снизивших массу тела; повышенный сердечно-сосудистый риск наблюдался только у пациентов с высоким риском, которые не похудели, но продолжали принимать препарат только для выполнения протокола исследования [28].

В Российской Федерации (РФ) препараты, содержащие сибутрамин, не отозваны и имеют активную регистрацию. С января 2008 г. сибутрамин входит в утвержденный правительством список сильнодействующих препаратов, то есть отпускается только по рецепту (форма 107-1/у) [29]. Сибутрамин может применяться у взрослых моложе 65 лет с учетом противопоказаний (ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардия, нарушения ритма сердца, цереброваскулярные заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия). Дополнительным фактором, лимитирующим эффективное использование сибутрамина в лечении ожирения, является ограничение максимальной длительности его применения сроком 1 год.

Орлистат

Препараты для лечения ожирения, не содержащие амфетамин, стали разрабатываться к концу 1990-х годов. Первым на рынок вышел орлистат (Roche, Швейцария), одобренный в Европе в 1998 г. и США в 1999 г. и доступный по сей день, в том числе на территории России. Орлистат ингибирует панкреатическую липазу, таким образом примерно на 30% уменьшая расщепление и всасывание жиров в тонком кишечнике. Клинические испытания орлистата (например, XENDOS) продемонстрировали значимо большую потерю веса по сравнению с плацебо [5,8 кг против 3,0 кг; $p < 0,001$] [30]; однако метаанализ 15 исследований с орлистатом показал, что при лечении до 4 лет общее среднее снижение массы тела с поправкой на плацебо составило всего около 2,9 кг (2,9%) [26]. При применении орлистата возникла только одна значимая проблема безопасности: его потенциальная гепатотоксичность. Однако недавний метаанализ применения орлистата в Великобритании не показал повышенного риска гепатотоксичности [31]. Менее опасные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как боль, вздутие и дискомфорт в животе, маслянистый или жидкий стул и императивные позывы к дефекации, встречаются очень часто, что, к сожалению, ограничивает долгосрочную переносимость орлистата.

Римонабант

Римонабант был разработан и одобрен в Европе в 2006 г. (Sanofi, Франция). Данный препарат является антагонистом каннабиноидных рецепторов CB1, тем самым снижая аппетит [32]. Нежелательные явления, зарегистрированные во время клинических испытаний римонабанта, включали повышенную частоту психических расстройств, включая депрессию, тревогу и суицидаль-

ные мысли [33]. Великобритания была первой страной, где продавался римонабант, и к 2008 году препарат был доступен в 56 странах. В России, США, Канаде препарат зарегистрирован не был. В октябре 2008 г. в заявлении ЕМА рекомендовалось приостановить действие всех разрешений на продажу римонабанта в связи с теми же рисками психических расстройств, что привело к его полному отзыву в Европе и в итоге во всем мире.

НОВЫЕ И ГРЯДУЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

За последние несколько десятилетий стало совершенно ясно, что ожирение характеризуется сложными патофизиологическими механизмами, определяющими его хроническое, самоподдерживающееся и рецидивирующее течение. Кроме того, новая информация о нейронных цепях, контролирующих прием пищи, и их гормональной регуляции расширила наше понимание энергетического гомеостаза. Каждый новый сигнальный путь, обнаруженный в гипоталамусе, является потенциальной мишенью для разработки лекарств для лечения ожирения. Однако, поскольку эти центральные пути задействованы во множестве функций, неудивительно, что некоторые фармакологические агенты в итоге потерпели неудачу из-за неожиданных побочных эффектов, которые могут быть выявлены только во время клинических испытаний, а иногда и через много лет после регистрации препарата. Тем не менее, несмотря на многие предыдущие неудачи в процессе разработки лекарств от ожирения, производители в последние два десятилетия прикладывали настойчивые усилия для разработки новых, более безопасных и более переносимых препаратов. В течение этого времени появилось несколько новых потенциально эффективных и безопасных фармакотерапевтических средств для долгосрочного снижения массы тела. Кроме того, стало понятным, что идеальный препарат для лечения ожирения должен приводить к значимой и устойчивой потере веса, одновременно снижая риск сердечно-сосудистых событий и других сопутствующих заболеваний, не вызывая зависимость и тахифилаксию, а также не иметь побочных эффектов, значительно ограничивающих его использование.

Лоркасерин

Первым из них является лоркасерин, одобренный в США в 2012 г. (Arena Pharmaceuticals, США). Лоркасерин действует на рецепторы 5-гидрокситриптамина 2С (5-HT_{2C}), вызывая высвобождение и ингибируя последующий обратный нейрональный захват серотонина (5-HT). Из-за его низкой специфичности в отношении 5-HT_{2B}-рецептора (примерно в 100 раз ниже, чем у 5-HT_{2C}-рецептора) лоркасерин имеет низкий риск возникновения вальвулопатии при длительном применении [34]. В двух 52-недельных исследованиях III фазы сообщалось, что у пациентов со средней исходной массой тела ~100 кг терапия лоркасеринотом привела к потере массы тела до 6% (по сравнению с 2–3% при применении плацебо; $p = 0,001$). Частота нежелательных явлений и прекращение лечения из-за них в обоих исследованиях в целом были низкими (6–7%), при этом наиболее частым побочным эффектом были головные боли [35]; однако в целом около трети пациентов выбыли из первого

исследования, а во втором доля выбывших выросла до более чем 40%. Из-за предшествующего высокого риска развития вальвулопатии при применении других агонистов серотониновых рецепторов (например, фенфлурамина) всем участникам исследования III фазы были выполнены эхокардиограммы, что привело к окончательному заключению, что лоркасерин не вызывает фиброза ткани клапанов сердца. Хотя лоркасерин хорошо переносится, долгосрочных исследований его сердечно-сосудистой безопасности не проводилось.

В Европе была подана заявка на одобрение лоркасерина; тем не менее заявка была отозвана в мае 2013 г. после того, как ЕМА заявило, что польза лоркасерина в отношении снижения массы тела не перевешивает его риски, которые включали возможность увеличения частоты психических расстройств и вальвулопатии, которые наблюдались у некоторых пациентов во время испытаний фазы III. В Российской Федерации лоркасерин также не был зарегистрирован.

В 2020 году FDA потребовало отозвать лоркасерин из-за данных наблюдательных исследований, показавших возможное повышение онкологической заболеваемости на фоне его приема.

Фентермин/топирамат пролонгированного действия

Комбинированная терапия фентермином и топираматом пролонгированного высвобождения (extended-release (ER)) была разработана компанией Vivus (США). Хотя точный механизм действия остается неизвестным, считается, что фентермин опосредует высвобождение катехоламинов (включая норадреналин и дофамин) в гипоталамусе, в то время как топирамат усиливает активность нейротрансмиттера гамма-аминобутирата, модулирует потенциалзависимые ионные каналы и ингибирует AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота)/каинит, возбуждающие глутаматные рецепторы и карбоангидразу [7]. Хотя первоначально препарат был отклонен из-за опасений по поводу повышенного риска депрессии и когнитивных расстройств, а также сердечно-сосудистых осложнений, решение было пересмотрено, и фентермин/топирамат ER одобрен FDA для снижения массы тела в 2012 году. Ключевые клинические испытания, которые сыграли важную роль в его одобрении, включают EQUATE, CONQUER, EQUIP и SEQUEL, в которых был продемонстрирован значимый дозозависимый эффект фентермина/топирамата ER на снижение массы тела [36–39]. Так, в 56-недельном исследовании CONQUER терапия максимальной дозой препарата (фентермин 15,0 мг плюс топирамат 92,0 мг) привела к снижению массы тела на 12,4% по сравнению с 1,6% в группе плацебо. Также наблюдались улучшения со стороны показателей сердечно-сосудистой системы [37]. Исследование SEQUEL, представляющее собой расширенное на 2 года исследование CONQUER, подтвердило последовательность и надежность результатов, кроме того, в группе с максимальной дозой наблюдалось снижение частоты впервые выявленного СД2 на 76% [39].

Наиболее частыми побочными реакциями на фентермин/топирамат ER в этих исследованиях были парестезия, головокружение, дисгевзия, бессонница, запор и сухость во рту без повышения риска тяжелых сердечно-сосудистых событий. Препарат противопоказан при

беременности из-за связанного с топираматом повышенного риска орофациальных расщелин [40]. В Европе разрешение на продажу фентермина/топирамата ER было отклонено ЕМА как в 2012-м, так и в 2013 году из-за соображений безопасности в отношении долгосрочного воздействия на сердце и кровеносные сосуды, а также психиатрических и когнитивных эффектов. В РФ фентермин/топирамат ER не зарегистрирован.

Налтрексон/бупропион

Налтрексон/бупропион был разработан компанией Orexigen Therapeutics (США). Хотя бупропион является относительно слабым ингибитором захвата норэпинефрина и дофамина, он стимулирует гипоталамические проопиомеланокортиновые (ПОМС) нейроны, что приводит к активации меланокортиновых рецепторов и индукции снижения массы тела за счет подавления аппетита и увеличения расхода энергии. Налтрексон действует как антагонист опиоидных рецепторов, которые обычно индуцируют опосредованное отрицательной обратной связью подавление активации ПОМС, и, таким образом, действует синергетически, пролонгируя действие бупропиона на метаболизм.

Первоначально эффективность налтрексона/бупропиона оценивалась в трех исследованиях фазы III у пациентов без СД2, которые продемонстрировали снижение массы тела от 6,1 до 9,3% по сравнению с исходной, и одного исследования фазы III у пациентов с СД2, в котором снижение массы тела составило до 5% [7, 41, 42]. На основании этих данных, а также промежуточных данных исследования сердечно-сосудистой безопасности налтрексона/бупропиона (исследование LIGHT), FDA одобрило налтрексон/бупропион в сентябре 2014 г. с требованием проведения постмаркетинговых исследований сердечно-сосудистого риска [7]. Исследование LIGHT было прекращено досрочно после того, как спонсор публично обнародовал конфиденциальные благоприятные промежуточные результаты, когда произошло только 25% ожидаемых сосудистых событий, что затруднило интерпретацию сердечно-сосудистой безопасности этого комбинированного препарата. В странах Евросоюза препарат одобрен Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЕМА) для лечения ожирения в 2015 г. В Российской Федерации налтрексон/бупропион не зарегистрирован. В недавнем метаанализе 35 рандомизированных клинических испытаний было показано отсутствие повышенного риска сердечно-сосудистых событий или комбинированной конечной точки (MACE) на фоне применения налтрексона/бупропиона [43]. Наиболее частыми побочными эффектами препарата являются тошнота, головная боль, запор, головокружение, рвота, бессонница и сухость во рту, при этом повышенного риска депрессии или суицидальных мыслей не зарегистрировано [44].

Агонисты рецепторов гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов)

Изучение пептидных гормонов желудочно-кишечного тракта и понимание механизмов их влияния на энергетический гомеостаз, пищевое поведение и массу тела положило начало новой эры в медикаментозном лечении ожирения. Гормоны желудочно-кишечного тракта,

участвующие в регуляции пищевого поведения, секретируются либо в ответ на прием пищи (холецистокинин (CCK), пептид тирозин-тирозин (PYY), глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (GIP), оксинтомодулин), либо в ответ на депривацию питательных веществ (грелин, глюкагон, фактор роста фибробластов 21 (FGF21)). Помимо гомеостатической регуляции потребления пищи, голод и насыщение подвержены влиянию внешних факторов, таких как вид, запах и вкус пищи, что связано с эндогенной системой вознаграждения и формирует гедонистическое пищевое поведение. Области мозга, участвующие в гедонистическом пищевом поведении, включают области рядом с гипоталамусом и стволом мозга, дофаминергические центры вознаграждения в мезолимбической области мозга, а также гиппокамп и кору [45].

Дугообразное ядро гипоталамуса представляет собой ключевой узел контроля гомеостатического потребления пищи, который включает орексигенные нейроны, экспрессирующие нейропептид Y (NPY) и агути-подобный пептид (AgRP), и анорексигенные нейроны, экспрессирующие проопиомеланокортин (POMC) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (CART). Активация нейронов NPY/AgRP приводит к секреции AgRP, который стимулирует прием пищи посредством блокирования рецептора меланокортина 4 (MC4R), тогда как активация нейронов POMC/CART приводит к секреции α -меланостимулирующего гормона (α -MSH), который активирует MC4R и подавляет прием пищи [45].

Лираглутид

Лираглутид был первым агонистом рецепторов GLP-1, одобренным для лечения ожирения. В дозах 1,2 мг и 1,8 мг он первоначально был разработан компанией Novo Nordisk (Дания) для лечения СД2. Молекула лираглутида имеет период полувыведения 13 часов, что значительно продлевает активацию рецептора GLP-1 (период полувыведения нативного GLP-1 составляет ~1,5 мин), тем самым усиливая глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина и оказывая выраженный глюкозозависимый гипогликемический эффект. По мере клинического использования лираглутида в качестве сахароснижающего препарата у пациентов с СД2 стало очевидным его значимое влияние на подавление аппетита и снижение массы тела. Выяснилось, что эндогенный GLP-1 снижает потребление пищи посредством центральных механизмов, которые, по-видимому, включают прямую активацию анорексигенных нейронов POMC/CART, а также подавление орексигенных нейронов NPY/AgRP [46]. Агонисты рецепторов GLP-1, по всей видимости, также модулируют гедонистическое потребление пищи, воздействуя на дофаминергическую систему вознаграждения мозга и уменьшая удовольствие, получаемое от приема пищи [47].

Дополнительным механизмом, обуславливающим снижение массы тела под действием агонистов рецепторов GLP-1, является подавление моторики желудка, что ведет к замедлению эвакуации пищи и усилению чувства «наполненности».

Действительно, 5-недельное неполное перекрестное исследование лираглутида показало, что он индуцирует снижение массы тела, скорее всего, за счет снижения ап-

петита и уменьшения потребления пищи [48]. Эти данные побудили исследовать применение более высокой дозы лираглутида (3,0 мг в день) в клинических испытаниях фазы III (программа SCALE) для изучения безопасности и эффективности данной терапии для контроля массы тела у пациентов с ожирением, как с СД2, так и без него. В крупнейшем исследовании программы SCALE, Obesity and Prediabetes, изучались эффекты лираглутида в дозе 3,0 мг у 3731 человека с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² с дополнительными сопутствующими заболеваниями, с преддиабетом или без него, в течение 56 недель [49]. На 56-й неделе участники, получавшие лираглутид 3,0 мг, потеряли 8,0% (8,4 кг) массы тела по сравнению с 2,6% (2,8 кг) в группе плацебо [оценочная разница в лечении -5,4%, (5,6 кг), $p < 0,001$]. Помимо снижения массы тела, наблюдались и другие преимущества, в том числе улучшение гликемического контроля, артериального давления и уровня липидов. Лираглутид в дозе 3,0 мг в целом хорошо переносился, при этом наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота и диарея в течение первых 4–8 недель лечения [49].

На основании программы клинических испытаний III фазы SCALE лираглутид в дозе 3,0 мг был зарегистрирован для лечения ожирения в большинстве стран мира: в США — в 2014 г., в странах Евросоюза — в 2015 г., в Российской Федерации — в 2016 г.

Семаглутид

Семаглутид — новейший агонист рецепторов GLP-1, одобренный FDA и ЕМА для длительного лечения ожирения в 2021 году. Как и лираглутид, первоначально он был разработан компанией Novo Nordisk для лечения СД2. Одобрение семаглутида 2,4 мг в неделю для снижения массы тела было основано на результатах программы исследований STEP (1–8). В исследовании STEP 1 в общей сложности 1961 взрослый с ожирением или избыточной массой тела и сопутствующими коморбидными заболеваниями, за исключением СД, были рандомизированы для получения семаглутида 2,4 мг еженедельно или плацебо, в дополнение к модификации образа жизни [50]. Исследование показало, что среднее снижение массы тела от исходного уровня до 68-й недели составило -14,9% в группе семаглутида и -2,4% в группе плацебо при предполагаемой разнице в лечении -12,4% ($p < 0,001$). По сравнению с плацебо у большего числа участников в группе семаглутида было достигнуто снижение массы тела на $\geq 5\%$ (86,4 против 31,5%), $\geq 10\%$ (69,1 против 12,0%), $\geq 15\%$ (50,5 против 4,9%) и $\geq 20\%$ (32,0 против 1,7%). Среди участников с исходным преддиабетом 84% вернулись к нормогликемии в группе вмешательства по сравнению с 38% в контрольной группе.

Исследование STEP 4 продемонстрировало положительный эффект длительного лечения семаглутидом для снижения массы тела. Испытание включало 20-недельный вводный период, в течение которого все участники испытания получали семаглутид 2,4 мг еженедельно, после чего следовал 48-недельный период, когда группа вмешательства продолжала прием семаглутида 2,4 мг еженедельно, а контрольная группа получала плацебо. Группа семаглутида продолжала снижать, а затем стабилизировала массу тела в течение следующих 48 недель, тогда как в группе плацебо отмечались

набор массы тела и ухудшение сердечно-сосудистых факторов риска [51].

Пероральная форма семаглутида, которая в настоящее время зарегистрирована для лечения СД2, также представляется перспективной в рамках фармакотерапии ожирения. Так, в исследовании 3 фазы OASIS 1 пероральный семаглутид в дозе 50 мг ежедневно продемонстрировал эффективность, сравнимую с таковой для подкожного введения семаглутида 2,4 мг в неделю: среднее снижение массы тела к 68-й неделе исследования составило -15,1% по сравнению с -2,4% при приеме плацебо [52].

В Российской Федерации семаглутид в инъекционной и пероральных формах зарегистрирован для лечения СД2.

Среди нежелательных явлений терапии семаглутидом, как и у других агонистов GLP-1, наиболее часто встречаются желудочно-кишечные симптомы: тошнота, constipation, диарея (74,2 против 47,9% в группе плацебо). Серьезные, но менее распространенные побочные эффекты включают заболевание желчного пузыря (2,6%) и панкреатит (0,2%). Различий в частоте возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований между группами семаглутида и плацебо выявлено не было.

Полиагонисты инкретинов

Одновременно со структурной оптимизацией селективных моноагонистов рецепторов GLP-1 проводились исследования по фармакологическому использованию того факта, что организмы млекопитающих регулируют энергетический баланс посредством гораздо большего количества гормонов. Наиболее заметным прорывом в этом направлении стало открытие полиагонистов, которые одновременно нацелены на рецепторы GLP-1, GIP и/или глюкагона.

В начале 2016 г. компания Eli Lilly and Company (США) разработала новый сахароснижающий препарат тирзепатид [53]. Тирзепатид представляет собой синтетически полученную пептидную молекулу, которая действует в качестве агониста рецепторов как GIP, так и GLP-1. Из-за этого уникального свойства двойной активности его также называют «твинкретином». Период полувыведения препарата составляет около 5 дней, таким образом, достаточно его подкожного введения один раз в неделю.

Эффективность и безопасность тирзепатида в качестве гипогликемизирующего препарата у пациентов с СД2 была продемонстрирована в серии исследований SURPASS. В 2022 г. тирзепатид был одобрен в качестве сахароснижающего препарата для лечения СД2 в США, странах Евросоюза, Канаде, Австралии, ОАЭ.

В исследованиях SURPASS 1–5 терапия тирзепатидом сопровождалась значительным снижением массы тела, окружности талии и улучшением метаболического профиля пациентов с СД2, что послужило поводом для изучения эффективности данного препарата для лечения пациентов с ожирением без СД2. С этой целью было проведено исследование SURMOUNT-1, двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование фазы III, которое показало, что у участников с ожирением без СД2 тирзепатид в дозе 5 мг, 10 мг или

15 мг один раз в неделю в течение 72 недель приводил к существенному и устойчивому снижению массы тела [54]. Тирзепатид улучшал кардиометаболические показатели, такие как окружность талии. Среднее снижение массы тела по истечении 72 недель терапии составило 15,0%, -19,5% и -20,9% при применении тирзепатида в дозе 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно, по сравнению с -3,1% в группе плацебо. Доля участников со снижением массы тела на 5% и более составила 85%, 89% и 91% при приеме тирзепатида 5 мг, 10 мг и 15 мг соответственно, и 35% при приеме плацебо; 50% участников группы 10 мг и 57% участников группы 15 мг снизили массу тела на 20% и более по сравнению с 3% в группе плацебо. Примечательно, что в отличие от предшественников (лираглутид, семаглутид) терапия тирзепатидом сопровождалась продолжающимся снижением массы тела в течение всего периода испытания (72 недели) без выхода на «плато» [54]. В ноябре 2023 г. тирзепатид получил одобрение FDA в качестве препарата для лечения ожирения.

Профиль безопасности тирзепатида в целом аналогичен другим инкретиновым препаратам для лечения ожирения. Наиболее частыми побочными эффектами тирзепатида, проявляющимися в большинстве случаев, являются транзиторные желудочно-кишечные явления легкой и средней степени тяжести (тошнота, диарея, запор), возникающие в основном в период повышения дозы. Терапия тирзепатидом также сопровождалась повышением частоты холецистита по сравнению с плацебо, что, по всей видимости, обусловлено быстрым снижением массы тела и наблюдается также при других эффективных методах лечения ожирения, таких как бариатрическая хирургия и лечение агонистами рецептора GLP-1.

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

Появление и успешное применение семаглутида и тирзепатида привели к быстрому расширению спектра препаратов, разрабатываемых для контроля массы тела. В настоящее время изучается несколько потенциально высокоэффективных терапевтических средств на основе гормонов, регулирующих нейроэндокринные механизмы контроля приема пищи, жировой массы тела и гомеостаза энергии. Большинство новых препаратов являются агонистами рецепторов этих пептидных гормонов: глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), глюкозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP), глюкагона, амилина, оксинтомодулина и пептида YY, — влияющих, по-видимому, на регуляцию жировой массы тела и гомеостаза энергии. Некоторые агонисты рецепторов GLP-1-глюкагона и GIP-GLP-1-глюкагона в настоящее время находятся в стадии клинической разработки, учитывая предположение, что включение агонизма рецепторов глюкагона может дополнительно снизить потребление энергии, увеличить расход энергии или и то и другое, таким образом, потенциально повышая эффективность. Примером может служить сурвудутид — двойной агонист рецепторов GLP-1 и глюкагона. В исследовании 2 фазы с участием 386 пациентов с ожирением терапия сурвудутидом в течение 46 недель приводила к снижению массы тела вплоть до 14,9% от исходной [55]. В настоящее время сурвудутид проходит 3 фазу исследований.

Также интерес представляет орфорглипрон — первый непептидный агонист рецепторов GLP-1 для ежедневного перорального приема. В исследовании 2 фазы с участием 272 лиц с избыточной массой тела или ожирением среднее изменение массы тела к 36-й неделе терапии варьировалось от -9,4% до -14,7% в группе орфорглипрона и составило -2,3% в группе плацебо. Снижение массы тела как минимум на 10% к 36-й неделе произошло у 46–75% участников, получавших орфорглипрон, по сравнению с 9%, получавших плацебо [56].

Еще одной перспективой в лекарственном лечении ожирения является использование комбинации нескольких пептидных агонистов. Так, высокую эффективность в клинических испытаниях показал препарат КагриСема, представляющий собой комбинацию семаглутида с агонистом амилина кагрилинтидом. В рандомизированном клиническом исследовании 2 фазы 92 пациента с СД2 и ожирением были рандомизированы на прием КагриСема ($n=31$), семаглутида ($n=31$) или кагрилинтида ($n=30$). На 32-й неделе исследования среднее снижение уровня гликированного гемоглобина составило -2,2%, -1,8% и -0,9% в группах КагриСема, семаглутида и кагрилинтида соответственно, среднее снижение массы тела — -15,6%, -5,1% и -8,1% в соответствующих группах [57].

Большие надежды возлагаются на ретатрутид, который является первым тройным агонистом пептидных гормонов кишечника, разработанным для лечения СД2 и ожирения компанией Eli Lilly and Company (США). Ретатрутид представляет собой пептид, проявляющий агонизм к рецепторам GIP, GLP-1 и глюкагона. По сравнению с лигандами эндогенных рецепторов, ретатрутид менее активен в отношении рецепторов глюкагона и GLP-1 человека (в 0,3 и 0,4 раза соответственно) и более активен в отношении рецептора GIP человека (в 8,9 раза) [58]. Фармакокинетика ретатрутида считается дозозависимой; период его полураспада составляет примерно 6 дней, таким образом, его можно применять еженедельно. В исследовании фазы 1b с участием пациентов с диабетом 2 типа лечение ретатрутидом привело к снижению массы тела примерно на 10% в группе с самой высокой дозой (12 мг) через 12 недель [59].

В июне 2023 года были опубликованы результаты испытания 2 фазы, посвященного изучению эффективности и безопасности ретатрутида в различных дозах у лиц с ожирением без СД2 [60]. В исследование было включено 338 взрослых с ожирением. По истечении 48 недель лечения среднее снижение массы тела в группах рета-

трутида составило -8,7% в группе 1 мг, -17,1% в комбинированной группе 4 мг, -22,8% в комбинированной группе 8 мг и -24,2% в группе 12 мг в неделю по сравнению с -2,1% в группе плацебо. Снижение массы тела на $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ и $\geq 15\%$ наблюдалось, соответственно, у 92%, 75% и 60% участников, принимавших 4 мг ретатрутида; 100%, 91% и 75% тех, кто получил 8 мг; 100%, 93% и 83% тех, кто получил 12 мг; и 27%, 9%, и 2% тех, кто получил плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группах ретатрутида были желудочно-кишечные симптомы, которые были дозозависимыми, в основном — легкой или умеренной тяжести и частично смягчались при более низкой начальной дозе (2 мг против 4 мг). Таким образом, впервые для медикаментозной терапии ожирения эффективность препарата оказалась сравнима с эффектом бариатрической хирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последнего столетия человечество столкнулось с нарастающей эпидемией ожирения и коморбидных заболеваний, обусловившей необходимость разработки эффективных и безопасных методов контроля массы тела. История медикаментозной терапии ожирения длится немногим более 100 лет, однако характеризуется множеством взлетов и падений. Понимание природы ожирения как хронического заболевания, а также изучение молекулярных механизмов контроля пищевого поведения и энергетического гомеостаза послужило основой для создания новых эффективных лекарственных препаратов для снижения массы тела. Возможно, мы стоим на пороге новой эры в медикаментозном лечении ожирения, однако многие проблемы, такие как доступность, переносимость и возможность длительного применения фармакотерапии ожирения еще предстоит решить.

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. Who.int [Internet]. World Health Organization: Obesity and Overweight. WHO fact sheet №311 [updated March 2024]. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en
2. Zheng H, Echave P, Mehta N. Obesity-mortality link over the life course: the contribution of population compositional changes. *Biodemography Soc Biol.* 2020;66(1):50-68. doi: <https://doi.org/10.1080/19485565.2020.1821597>
3. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15:288–298. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
4. Kheniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-Term Weight Loss Strategies for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):1854-1866. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab091>
5. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1535–1543. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002449>
6. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1143–1155. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700459>
7. Haslam D. Weight management in obesity - past and present. *Int J Clin Pract.* 2016;70(3):206-217. doi: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12771>
8. Papavramidou NS, Papavramidis ST, Christopoulou-Aletra H. Galen on obesity: etiology, effects, and treatment. *World J Surg.* 2004;28(6):631-635. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7458-5>

9. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. Methods used by the hippocratic physicians for weight reduction. *World J Surg*. 2004;28(5):513-517. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7373-9>
10. Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med*. 1983;143(12):2301-2303. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.143.12.2301>
11. Haslam D. The Weight of Obsession. A Brief but Wide, History, 2015. <https://commonreader.wustl.edu/c/the-weight-of-obsession>
12. Clapham JC, Arch JR. Thermogenic and metabolic antiobesity drugs: rationale and opportunities. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):259-275. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00608.x>
13. Rivlin RS. Therapy of obesity with hormones. *N Engl J Med*. 1975;292(1):26-29. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197501022920106>
14. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2462-2469. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030151>
15. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*. 2013;27(6):479-496. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>
16. Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa*. 1985;27(2-3):160-171
17. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;51(5):642-646. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.76>
18. Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, et al. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine [published correction appears in *N Engl J Med* 1997 Nov 13;337(20):1483]. *N Engl J Med*. 1997;337(9):602-606. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199708283370904>
19. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine [published correction appears in *N Engl J Med* 1997 Dec 11;337(24):1783]. *N Engl J Med*. 1997;337(9):581-588. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199708283370901>
20. Pi-Sunyer FX. Heart valve lesions in patients treated with appetite suppressants. *Obes Res*. 1999;7(4):414-416. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00426.x>
21. Wee CC, Phillips RS, Aurigemma G, et al. Risk for valvular heart disease among users of fenfluramine and dexfenfluramine who underwent echocardiography before use of medication [published correction appears in *Ann Intern Med* 2000 Jan 18;132(2):167]. *Ann Intern Med*. 1998;129(11 Pt 1):870-874. doi: https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-11-part_1-199812010-00005
22. Weissman NJ, Tighe JF Jr, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. Sustained-Release Dexfenfluramine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(11):725-732. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199809103391103>
23. Weissman NJ, Panza JA, Tighe JF, Gwynne JT. Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine therapy. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(4):267-273. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00009>
24. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1826-1832. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200012213432501>
25. Araújo JR, Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2012;10(1):49-52. doi: <https://doi.org/10.2174/157015912799362788>
26. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis [published correction appears in *BMJ*. 2007 Nov 24;335(7629). doi: 10.1136/bmj.39406.519132.AD]. *BMJ*. 2007;335(7631):1194-1199. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39385.413113.25>
27. James W, Philip T. The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *European heart journal supplements* 7. 2005; suppl_L:44-48.
28. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(6):523-530. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01554.x>
29. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // *Проблемы Эндокринологии*. — 2018. — Т.64. — №4. — 270-276. [Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):270-276. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl9315>
30. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients [published correction appears in *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):856]. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-161. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155>
31. Douglas LJ, Langham J, Bhaskaran K, et al. Orlistat and the risk of acute liver injury: self controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ*. 2013;346:f1936. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f1936>
32. Robson PJ. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test Anal*. 2014;6(1-2):24-30. doi: <https://doi.org/10.1002/dta.1529>
33. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials [published correction appears in *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):558]. *Lancet*. 2007;370(9600):1706-1713. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61721-8)
34. Weissman NJ, Sanchez M, Koch GG, et al. Echocardiographic assessment of cardiac valvular regurgitation with lorcaserin from analysis of 3 phase 3 clinical trials. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):560-567. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000128>
35. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363(3):245-256. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909809>
36. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, et al. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2163-2171. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20584>
37. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2011 Apr 30;377(9776):1494]. *Lancet*. 2011;377(9774):1341-1352. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60205-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60205-5)
38. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(2):330-342. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.330>
39. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):297-308. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.024927>
40. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):405.e1-405.e4057. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.07.008>
41. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):594] [published correction appears in *Lancet*. 2010 Oct 23;376(9750):1392]. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4)
42. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-1). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):935-943. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20309>
43. Dahlberg S, Chang ET, Weiss SR, et al. Use of Contrave, Naltrexone with Bupropion, Bupropion, or Naltrexone and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Literature Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:3049-3067. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S381652>
44. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-120. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.147>
45. Andermann ML, Lowell BB. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron*. 2017;95(4):757-778. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.014>

46. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
47. Terrill SJ, Jackson CM, Greene HE, et al. Role of lateral septum glucagon-like peptide 1 receptors in food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(1):R124-R132. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00460.2015>
48. van Can J, Sloth B, Jensen CB, et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(6):784-793. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162>
49. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
50. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
51. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1414-1425. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
52. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):705-719. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01185-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6)
53. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, et al. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. *Molecules.* 2022;27(13):4315. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27134315>
54. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
55. le Roux CW, Steen O, Lucas KJ, et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(3):162-173. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00356-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00356-X)
56. Wharton S, Blevins T, Connery L, et al. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(10):877-888. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302392>
57. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):720-730. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01163-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01163-7)
58. Coskun T, Urva S, Roell WC, et al. LY3437943, a novel triple glucagon, GLP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: From discovery to clinical proof of concept. *Cell Metab.* 2022;34(9):1234-1247.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.013>
59. Urva S, Coskun T, Loh MT, et al. LY3437943, a novel triple GLP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet.* 2022;400(10366):1869-1881. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02033-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02033-5)
60. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *N Engl J Med.* 2023. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972>

Рукопись получена: 19.05.2024. Одобрена к публикации: 16.07.2024. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Берковская Марина Ароновна**, к.м.н. [Marina A. Berkovskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1 [address: 1 Pogodinskaya street, 119435 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-7765>; SPIN-код: 4251-7117; e-mail: abaitamar@gmail.com

Гурова Олеся Юрьевна, к.м.н. [Olesya Yu. Gurova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2576-4421>;
SPIN-код: 1257-5499; e-mail: gurova79@inbox.ru

Суркова Елена Викторовна, д.м.н. [Elena V. Surkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-7638>;
SPIN-код: 7944-3869; e-mail: elenasurkova@mail.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Valentin V. Fadeev, MD, ScD, professor, corresponding member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; SPIN-код: 6825-8417;
e-mail: walfad@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Берковская М.А., Гурова О.Ю., Суркова Е.В., Фадеев В.В. История медикаментозного лечения ожирения // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 82-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13469>

TO CITE THIS ARTICLE:

Berkovskaya MA, Gurova OY, Surkova EV, Fadeev VV. The history of the pharmacotherapy of obesity. *Problems of Endocrinology.* 2025;71(2):82-92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13469>

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ДЕТЕЙ



© А.Р. Бенина*, А.А. Колодкина, Н.Ю. Калинин, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) у детей встречается достаточно редко, распространенность составляет 2–5 случаев на 100 000 детского населения. Гиперкальциемия при ПГПТ оказывает негативное влияние на органы желудочно-кишечного тракта, мочевыделительную, опорно-двигательную и нервную системы. Своевременная диагностика заболевания у детей затруднена в связи с редкой встречаемостью и разнообразием клинических симптомов.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические проявления первичного гиперпаратиреоза у детей в зависимости от степени гиперкальциемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективное с проспективным компонентом наблюдательное исследование 50 детей с первичным гиперпаратиреозом. Всем пациентам проведено комплексное лабораторно-инструментальное исследование в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период 2014–2023 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза у детей очень разнообразны. Слабость и утомляемость наблюдались у 36% пациентов (ДИ (23; 51)). Частыми проявлениями со стороны ЖКТ были тошнота — у 20% (ДИ (10; 34)), гастрит — у 38% (ДИ (25; 53)), дуоденогастральный рефлюкс — у 24% (ДИ (13; 38)). Гиперкальциурия выявлена у 64% пациентов (ДИ (49; 77)), мочекаменная болезнь (МКБ) — у 36% (ДИ (23; 51)). Жалобы на боли в ногах наблюдались у 24% пациентов (ДИ (13; 38)), деформация нижних конечностей была у 20% (ДИ (10; 34)). Низкотравматические переломы в анамнезе имели 16% пациентов (ДИ (7; 29)). Медиана возраста появления первых клинических симптомов ПГПТ у детей составила 13,7 года [10,6; 15,2]. На момент диагностики заболевания 12 пациентов (24%) не имели жалоб и были обследованы в связи со случайно выявленной гиперкальциемией (n=3), гиперкальциурией (n=1), выявленными образованиями околощитовидных желез (ОЩЖ) по данным УЗИ (n=5), наличием отягощенного наследственного анамнеза по синдрому множественных эндокринных неоплазий 1 типа (n=3). Для выявления связи между клиническими проявлениями ПГПТ и уровнем кальция крови все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня гиперкальциемии: легкая степень гиперкальциемии — 29 пациентов, умеренная — 16, тяжелая — 5. По результатам исследования статистически значимой связи между наличием отдельных клинических проявлений ПГПТ и степенью гиперкальциемии выявлено не было, однако отмечена статистическая тенденция между наличием отдельных клинических проявлений заболевания (гиперкальциурия, снижение массы тела, рвота, боль в животе, запоры, эзофагит, боль в ребрах, нарушение походки) и уровнем кальция крови, а также была выявлена положительная ассоциация между гиперкальциурией и гиперкальциемией. Кроме того, отмечено, что у пациентов с тяжелой гиперкальциемией количество клинических признаков значимо выше, чем у пациентов с легкой или умеренной степенью гиперкальциемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование демонстрирует многообразие клинических проявлений ПГПТ, по поводу которых дети могут наблюдаться у врачей разных специальностей — педиатров, гастроэнтерологов, нефрологов, неврологов, травматологов-ортопедов. При наличии тошноты, утомляемости, боли в ногах, деформации нижних конечностей, низкотравматических переломов, мочекаменной болезни, гастрита необходимо исследовать уровень кальция в крови у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; дети; гиперкальциемия; костные деформации; мочекаменная болезнь; неврологические симптомы.

CLINICAL POLYMORPHISM OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHILDREN

© Anastasia R. Benina*, Anna A. Kolodkina, Natalia Y. Kalinchenko, Olga B. Bezlepina

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: Primary hyperparathyroidism (PHPT) in children is quite rare, with a prevalence of 2–5 cases per 100,000 children. Hypercalcemia in PHPT has a negative impact on the gastrointestinal tract, urinary, musculoskeletal and nervous systems. Timely diagnosis of the disease in children is difficult due to its rare occurrence and variety of clinical symptoms.

AIM: To study clinical manifestations of primary hyperparathyroidism in children depending on the degree of hypercalcemia.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective observational study with a prospective component 50 patients with primary hyperparathyroidism. All patients underwent a comprehensive laboratory and instrumental study at the Institute of Pediatric Endocrinology, Endocrinology Research Center of Russia in the period 2014–2023.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: The clinical manifestations of primary hyperparathyroidism in children are very diverse. Weakness and fatigue were observed in 36% of patients (CI (23; 51)). Frequent manifestations of the gastrointestinal tract were nausea — in 20% (CI (10; 34)), gastritis — in 38%, (CI (25; 53)), duodenogastric reflux - in 24%, CI (13; 38). Hypercalciuria was detected in 64% of patients (CI (49; 77)), urolithiasis - in 36% (CI (23; 51)). Complaints of leg pain were observed in 24% of patients (CI (13; 38)) deformity of the lower extremities was present in 20% (CI (10; 34)). 16% of patients had a history of low-traumatic fractures (CI (7; 29)). The median age of onset of the first clinical symptoms of PHPT in children was 13.7 years [10.6; 15.2]. At the time of diagnosis of the disease, 12 patients (24%) had no complaints and were examined due to incidentally detected hypercalcemia (n=3), hypercalciuria (n=1), and detected formations of the parathyroid gland according to ultrasound (n=5), with a family history of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (n=3). To identify the relationship between the clinical manifestations of PHPT and blood calcium levels, all patients were divided into 3 groups depending on the level of hypercalcemia: mild hypercalcemia — 29 patients, moderate — 16, severe — 5. According to the results of the study, a statistically significant relationship between the presence of individual clinical manifestations of PHPT and the degree of hypercalcemia was not identified, however, a statistical tendency was noted between the presence of individual symptoms of the disease (hypercalciuria, weight loss, vomiting, pain in abdomen, constipation, esophagitis, rib pain, gait disturbance) and blood calcium levels, and a positive association was found between hypercalciuria and hypercalcemia. In addition, it was noted that in patients with severe hypercalcemia, the number of clinical signs is significantly higher than in patients with mild or moderate hypercalcemia.

CONCLUSION: The study demonstrates the variety of clinical manifestations of PHPT, for which doctors of various specialties — pediatricians, gastroenterologists, nephrologists, neurologists, orthopedic traumatologists, can observe children. In the presence of symptoms and diseases such as fatigue, nausea, pain in the legs, deformation of the lower extremities, low-traumatic fractures, urolithiasis, gastritis, it is necessary to examine the level of calcium in the blood in children.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; children; hypercalcemia; bone deformities; urolithiasis; neurological symptoms.

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз характеризуется избыточной секрецией паратгормона (ПТГ) при верхне-нормальном или повышенном уровне кальция крови [1]. Причиной ПГПТ является изолированное или множественное поражение околощитовидных желез (ОЩЖ), морфологически представляющее собой гиперплазию, аденому, атипическую аденому или карциному ОЩЖ [1].

По данным зарубежных исследований, распространенность ПГПТ составляет 0,84–1% [2, 3], заболевание значительно чаще встречается у взрослых, чем у детей. В России не проводилось крупных эпидемиологических исследований по изучению распространенности ПГПТ. По данным Российского регистра первичного гиперпаратиреоза, выявлена низкая распространенность (1,3 случая на 100 000 взрослого населения) [4]. По данным зарубежных исследований, распространенность заболевания у детей составляет 2–5:100 000 [5–7]. Отечественные публикации, касающиеся ПГПТ у детей, единичны и в большинстве своем посвящены описанию клинических случаев [8–10]; в частности в работах А.В. Гостимского представлен опыт хирургического лечения ПГПТ у детей [11, 12].

У детей своевременная диагностика ПГПТ затруднена в связи с неспецифичными клиническими проявлениями в дебюте заболевания, а в некоторых случаях — бессимптомным течением (до 10–30% случаев) [6, 7]. У детей в рутинной клинической практике уровень кальция крови исследуется редко.

Выделяют три степени гиперкальциемии: легкую, умеренную и тяжелую [1, 13]. Гиперкальциемия приводит к поражению разных органов и систем, в том числе ЖКТ, мочевыделительной, костно-мышечной и нервной систем [1].

В зарубежных исследованиях у взрослых пациентов не было выявлено статистически значимой связи между тяжестью гиперкальциемии и наличием симптомов ПГПТ [14, 15], у детей аналогичных исследований не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические проявления первичного гиперпаратиреоза у детей в зависимости от степени гиперкальциемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения: Институт детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования: сбор данных для исследования проводился в период с сентября 2014-го по январь 2023 гг.

Исследуемые популяции

Популяция: в исследование включено 50 пациентов (23 мальчика, 27 девочек) в возрасте от 10 до 17 лет с диагнозом: «Первичный гиперпаратиреоз».

Критерии включения: пациенты с гиперкальциемией на фоне высокого ПТГ, наличие письменного информированного согласия родителей или законного опекуна пациента.

Критерии исключения: пациенты с хронической почечной недостаточностью, с вторичным и третичным гиперпаратиреозом.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое одновыборочное ретроспективное исследование с проспективным компонентом.

Методы

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

Гормональные и биохимические исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и включали в себя оценку уровня ПТГ (норма 15–65 пг/мл), общего кальция (норма 2,29–2,63 ммоль/л), ионизированного кальция (1,03–1,29 ммоль/л) в сыворотке крови; исследование уровня кальция в разовой и/или суточной порциях мочи. Критерием гиперкальциемии считалось повышение уровня кальция в моче выше референсных значений 1,7–5,3 ммоль/л для разовой порции мочи и 2,5–8 ммоль/сут. для суточной порции мочи.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на ультразвуковом сканере (VolusonE8, GE Healthcare, Австрия) с использованием линейного датчика с частотой 10–12 МГц и включало в себя исследование ОЩЖ без предварительной подготовки пациента в положении лежа на спине с запрокинутой головой. В случае выявления образования ОЩЖ по своей структуре оно визуализировалось как гомогенное, гипоехогенное или изоэхогенное и гиперваскулярное, чаще округлой/овальной формы. Для диагностики осложнений ПГПТ в виде мочекаменной (МКБ) и желчнокаменной болезней (ЖКБ) проводилось УЗИ почек и органов брюшной полости.

Оценка костных деформаций нижних конечностей проводилась с помощью рентгенографии в прямой проекции.

Для диагностики осложнений ЖКТ в виде гастрита, эзофагита и рефлюкса проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с последующей консультацией гастроэнтеролога.

Для оценки связи между клиникой ПГПТ и уровнем кальция крови пациенты были распределены на 3 группы, в зависимости от степени гиперкальциемии по уровню общего кальция крови: 1 группа — легкая гиперкальциемия (<3,0 ммоль/л), 2 группа — умеренная гиперкальциемия (3,0–3,5 ммоль/л), 3 группа — тяжелая гиперкальциемия (>3,5 ммоль/л).

Статистический анализ

Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 13 (StatSoft inc., США), MS Excel 2016 (Microsoft, США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3], соответствующих 25 и 75 перцентилям. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот, их 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитан с помощью метода Клоппера-Пирсона. Для выявления статистически значимых различий между количественными признаками трех независимых групп использован критерий Краскела-Уоллиса, для качественных признаков — критерий Фримена-Холтона. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции по Спирмену. Для выявления ассоциации наиболее значимых клинических симптомов в зависимости от уровня кальция крови проведен многофакторный линейный регрессионный анализ. Критический уровень значимости различий принимали $p \leq 0,05$. С целью решения проблемы множественных сравнений применялся p -value, скорректированный поправкой Бонферрони. Статистической тенденцией считали различия при p -value от поправки Бонферрони до 0,05.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 12.10.2022 г., протокол №18.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 50 детей с ПГПТ (23 мальчика и 27 девочек), медиана возраста 15,7 года [13,0; 16,8]. Анализ анамнестических данных показал, что возраст появления первых клинических симптомов ПГПТ у детей составил 13,7 года [10,6; 15,2].

Слабость и утомляемость были самыми частыми симптомами и встречались у 36% пациентов ($n=18$, ДИ (23; 51)). Жалобами со стороны ЖКТ были тошнота у 20% пациентов ($n=10$, ДИ (10; 34)), боль в животе — у 14% ($n=7$, ДИ (6; 27)), снижение массы тела — у 12% пациентов ($n=6$, ДИ (5; 24)), запоры — у 8% ($n=4$, ДИ (2; 19)). Со стороны опорно-двигательной системы пациенты жаловались на боли в ногах — 24% ($n=12$, ДИ (13; 38)), у 10 из них имелись деформации нижних конечностей, а низкотравматические переломы были у 8 пациентов.

Треть пациентов, прежде чем им был диагностирован ПГПТ, наблюдались у врачей других специальностей. Под наблюдением гастроэнтеролога находилось 8 детей (16%, ДИ (7; 29)), 6 из них по поводу гастрита (3 с сопутствующим рефлюкс-эзофагитом) и 2 — с ЖКБ. Стационарное лечение по поводу панкреатита в анамнезе имелось у 4 пациентов (8%, ДИ (2; 19)). У нефролога с МКБ наблюдались 4 пациента (8%, ДИ (2; 19)), 2 пациента (4%, ДИ (0; 14)) — с болезненностью при мочеиспускании, обусловленной гиперкальциемией.

Срок от появления первых симптомов до постановки диагноза ПГПТ составил 1 год [0,34; 2,2].

На момент постановки диагноза медиана уровня ПТГ составила 149 пг/мл [87; 556], общего кальция — 2,98 ммоль/л [2,7; 3,2], ионизированного кальция — 1,38 ммоль/л [1,3; 1,5]. Гиперкальциемия наблюдалась у 32 пациентов (64%, ДИ (49; 77)), у 18 из них (36%, ДИ (23; 51)) диагностирована МКБ.

Для оценки связи между клиническими проявлениями ПГПТ и уровнем кальция крови пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести гиперкальциемии: группа с легкой гиперкальциемией состояла из 29 детей, группа с умеренной гиперкальциемией из 16 детей, группа с тяжелой гиперкальциемией включала в себя 5 детей.

В таблице 1 представлены уровни ПТГ и кальция крови у детей трех групп. Примененный для анализа критерий Краскела-Уоллиса показал достоверные различия значений ПТГ и кальция (общего и ионизированного) между пациентами трех групп. Обращает на себя внимание, что у детей с тяжелой гиперкальциемией уровень ПТГ был значительно выше, чем у детей с легкой и умеренной гиперкальциемией. Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную взаимосвязь ПТГ с кальцием общим ($r=0,51$, $p=0,0002$) и кальцием ионизированным ($r=0,74$, $p<0,001$, метод ранговой корреляции Спирмена, $p_0=0,017$ после поправки Бонферрони).

Была проведена оценка наиболее часто встречающихся симптомов и заболеваний, характеризующих

Таблица 1. Уровни ПТГ и кальция у детей с первичным гиперпаратиреозом

Лабораторные показатели	Степень гиперкальциемии			Критерий Краскела-Уоллиса
	Легкая (n=29)	Умеренная (n=16)	Тяжелая (n=5)	
ПТГ (пг/мл)	103 [81; 152]	231 [143,9; 665]	1262 [566,3; 2012]	0,0005
Кальций общий (ммоль/л)	2,79 [2,68; 2,9]	3,2 [3; 3,28]	3,87 [3,83; 4,17]	<0,001
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,3 [1,2; 1,38]	1,45 [1,4; 1,5]	1,75 [1,7; 2]	<0,001

Примечание: пороговый P=0,017 (после применения поправки Бонферрони).

Таблица 2. Клинические проявления у детей с первичным гиперпаратиреозом

Клинические проявления ПГПТ	Степень гиперкальциемии			Критерий Фримена-Холтона (P)
	Легкая (n=29)	Умеренная (n=16)	Тяжелая (n=5)	
	Наличие признака			
Мочевыделительная система				
гиперкальциурия	13	14	5	0,003
мочекаменная болезнь	9	7	2	0,690
диффузные изменения почек	3	3	2	0,200
боль при мочеиспускании	1	1	0	0,900
полиурия/полидипсия	0	0	2	0,080
Желудочно-кишечный тракт				
гастрит	10	6	3	0,620
дуоденогастральный рефлюкс	7	3	2	0,700
тошнота	5	2	3	0,070
снижение массы тела	4	0	2	0,045
рвота	2	0	3	0,003
боль в животе	1	3	3	0,003
запоры	1	0	3	0,002
эзофагит	0	2	2	0,007
панкреатит	1	2	1	0,200
желчнокаменная болезнь	0	2	1	0,080
Опорно-двигательная система				
боль в ногах	6	3	3	0,200
вальгусная деформация нижних конечностей	6	2	2	0,090
переломы в анамнезе	4	2	2	0,300
мышечная гипотония	3	1	1	0,600
нарушение походки	3	1	3	0,020
деформация грудной клетки	3	0	1	0,300
сколиоз	3	1	1	0,600
лордоз	0	2	0	0,200
боль в спине	2	2	0	0,700
боль в ребрах	1	0	2	0,020
боль в пальцах рук	0	1	0	0,400
Нервная система				
слабость/утомляемость	10	5	3	0,500
головная боль	3	3	1	0,600
эмоциональная лабильность	0	1	1	0,070
гиперестезия	0	1	1	0,070
депрессия и галлюцинации	0	1	0	0,400
Другие симптомы				
чувство сдавления в области шеи и кашель	1	1	0	0,900
субфебрильная температура	0	1	1	0,070

Примечание: пороговый P=0,0015 (после применения поправки Бонферрони).

поражение различных систем и органов у детей с ПГПТ. Результаты представлены в таблице 2.

Гиперкальциурия встречалась у пациентов во всех трех группах: у 45% пациентов с легкой гиперкальциемией, у 87,5% пациентов с умеренной и у 100% пациентов с тяжелой гиперкальциемией. Мочекаменная болезнь также встречалась у пациентов во всех трех группах, однако тяжесть симптоматики была различной, так, например, у 1 пациента с умеренной гиперкальциемией МКБ манифестировала с почечной колики, что в дальнейшем потребовало проведение дистанционной литотрипсии.

У каждого 4-го ребенка были жалобы на периодическую тошноту, независимо от степени гиперкальциемии: у 2 пациентов (6%, ДИ (0; 23)) с легкой гиперкальциемией и у 3 пациентов (60%, ДИ (15; 95)) с тяжелой гиперкальциемией часто тошнота сопровождалась рвотой. У 12% пациентов (n=6, ДИ (4; 24)) к моменту диагностики заболевания имелось значительное снижение массы тела, у 1 пациентки 16 лет с тяжелой гиперкальциемией снижение веса составило 23 кг.

Вальгусная деформация нижних конечностей наблюдалась у каждого 5-го пациента (n=10, 20%), независимо от степени гиперкальциемии.

Слабость, утомляемость и головная боль также часто встречались у детей с ПГПТ независимо от степени гиперкальциемии.

На момент госпитализации 12 пациентов (24%, ДИ (13; 38)) не имели жалоб. Поводом для их обследования являлись: отягощенный наследственный анамнез по синдрому множественных эндокринных неоплазий 1 типа (n=3), случайно выявленная гиперкальциемия (n=3), гиперкальциурия (n=1), образование ОЩЖ по данным УЗИ (n=5). Среди них у 8 пациентов была легкая степень гиперкальциемии, у 4 — умеренная. При дальнейшем обследовании у 4 пациентов диагностированы осложнения, среди которых МКБ (n=1), деформации костей (n=2), а у 1 пациента наблюдалось сочетание МКБ и гастрита.

Несмотря на различия в тяжести проявлений клинических симптомов у отдельных пациентов, проведенный сравнительный анализ между 3 группами не выявил значимой связи между степенью гиперкальциемии и отдельными симптомами ПГПТ (табл. 2). Однако при повышении уровня кальция крови наблюдается увеличение некоторых клинических симптомов (гиперкальциурия, снижение массы тела, рвота, боль в животе, запоры, эзофагит, боль в ребрах, нарушение походки) на уровне статистической тенденции.

Для поиска сочетания разных признаков и симптомов в ассоциации с гиперкальциемией был проведен многофакторный регрессионный анализ. Были определены наиболее часто встречающиеся при ПГПТ клини-

ческие признаки: утомляемость, тошнота, гастрит, рефлюкс, боль в ногах, деформация нижних конечностей, низкотравматические переломы, гиперкальциурия, МКБ. При анализе выявлено, что только гиперкальциурия обладает положительной ассоциацией с гиперкальциемией ($p=0,0024$).

Для сравнения групп по количеству клинических признаков проведен суммарный подсчет симптомов и заболеваний у каждого пациента. Так, у пациентов с легкой гиперкальциемией наблюдалось от 1 до 9 признаков, в группе с умеренной гиперкальциемией — от 1 до 12, с тяжелой — от 8 до 16 признаков. Сравнительный анализ в трех группах показал, что количество клинических признаков при тяжелой степени гиперкальциемии было статистически значимо выше, чем при легкой и умеренной степени гиперкальциемии (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперкальциемия оказывает негативное влияние на работу органов ЖКТ, мочевыделительной, опорно-двигательной и нервной систем, обуславливая многообразный характер клинической картины у детей [16]. Зачастую пациенты длительное время наблюдаются у врачей разных специальностей (нефрологи, гастроэнтерологи, неврологи и др.), прежде чем им будет поставлен верный диагноз.

По данным зарубежной литературы, на момент диагностики заболевания около 70–90% детей имеют жалобы и клинику, ассоциированные с ПГПТ [5, 6]. В нашем исследовании 76% детей имели клинические признаки заболевания и диагноз ПГПТ у половины пациентов был установлен в течение 1 года от появления первых симптомов, у 6 пациентов — в течение 2 лет, у остальных пациентов ПГПТ был диагностирован через 2–4 года.

В работах J. Kollars с соавт. и W. Wang с соавт. возраст детей, при котором был установлен ПГПТ, варьировал от 5 до 18 лет, в нашем исследовании — от 10 до 17 лет [5, 6].

В таблице 4 представлены обобщенные данные зарубежных исследований по клиническим проявлениям ПГПТ у детей совместно с нашими результатами. Согласно Европейскому урологическому консенсусу 2023 г. ПГПТ является причиной образования почечных камней в 5% случаев, среди них около 20% состоят из оксалата или фосфата кальция [17]. По данным Velásquez-Forero с соавт., МКБ у детей встречается редко и составляет 0,01–0,03% [18]. Как видно из таблицы 4, МКБ встречалась в 26–50% случаев по результатам зарубежных исследований, в нашей работе МКБ диагностирована у 36% пациентов (ДИ (23; 51)) [5, 6, 19–21].

Таблица 3. Сравнение детей в трех группах по совокупности клинических проявлений

Степень гиперкальциемии	Легкая (n=29)	Умеренная (n=16)	Тяжелая (n=5)	Критерий Краскела-Уоллиса (P)
Количество симптомов	4 [2; 5]	3 [2; 6]	10 [9; 10]	0,0019 P ₁₋₂ =1,0000 P ₁₋₃ =0,0010 P ₂₋₃ =0,0120

Таблица 4. Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза у детей по данным крупных исследований

Страна исследования	Hiya Boro, et al. (Индия) [19]	Wenbo Wang, et al. (Китай) [6]	Yasmine El, Allali, et al. (Франция) [20]	Josh Kollars, et al. (США) [7]	Thomas Szabo Yamashita, et al. (США) [21]	Результаты проведенного исследования (Россия)
Число пациентов в исследовании (n)	10	59	39	52	66	50
Период исследования	2018–2019	1975–2015	1998–2018	1970–2000	1994–2020	2014–2023
Число пациентов						
Клинические проявления	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Гиперкальциурия	-	45 (81,8%)	22 (63%)	-	-	32 (64%)
Мочекаменная болезнь	5 (50%)	23 (39%)	10 (26%)	17 (33%)	22 (35%)	18 (36%)
Гиперкальциемический криз	-	6 (10,2%)	-	-	-	-
Полиурия	-	-	7 (18%)	5 (10%)	-	2 (4%)
Симптомы рефлюкса	4 (40%)	-	-	-	-	12 (24%)
Запоры	5 (50%)	-	-	5 (10%)	5 (8%)	4 (8%)
Тошнота	-	-	-	15 (29%)	6 (9%)	10 (20%)
Боль в животе	-	-	-	13 (25%)	7 (10%)	7 (14%)
Снижение массы тела	-	-	12 (31%)	6 (11%)	-	6 (12%)
Панкреатит	3 (30%)	4 (6,8%)	-	4 (7%)	3 (3%)	4 (8%)
Мышечная боль	9 (90%)	-	3 (8%)	-	4 (6%)	-
Вальгусная деформация нижних конечностей	5 (50%)	-	-	-	-	10 (20%)
Переломы конечностей	3 (30%)	20 (33,9 %)	3 (8%)	5 (10%)	13 (22%)	8 (16%)
Перелом позвоночника	4 (40%)	-	-	-	-	-
Поднадкостничная резорбция пальцев	8 (80%)	-	-	-	-	-
Остеопения/остеомаляция	9 (90%)	27 (45,8%)	-	-	4 (6%)	-
Утомляемость/усталость	7 (70%)	-	-	18 (35%)	16 (24%)	18 (36%)
Бессимптомное течение	0	1 (1,7%)	6 (15%)	-	-	12 (24%)

Примечания: прочерк — признак не оценивался.

Симптомы диспепсии могут быть первыми проявлениями ПГПТ у детей, которые встречаются в 19,5–87,5% случаев заболевания [14, 20, 21]. В проведенном исследовании у детей наблюдались тошнота, рвота и боль в животе в 20, 10 и 14% случаев соответственно, что сопоставимо с данными зарубежных исследований [5, 6, 19–21].

Распространенность панкреатита среди больных с ПГПТ варьирует от 3 до 15% [24]. Причиной для его развития является повышение уровня кальция в панкреатическом соке, что приводит к ускорению активации трипсиногена в трипсин, обуславливая повреждение органа [23, 24]. В нашей группе 4 пациента (8%; ДИ (2; 19)) наблюдались по поводу панкреатита, прежде чем им был

диагностирован ПГПТ, что сопоставимо с данными других исследований [5, 6, 19].

При ПГПТ причиной поражения костной системы является усиление работы остеокластов под действием высоких концентраций ПТГ и как следствие — повышение костной резорбции [27]. В результате происходит снижение минеральной плотности костной ткани, что приводит к деформациям и низкотравматическим переломам [27]. Механизм возникновения вальгусной деформации при ПГПТ до конца не изучен. Ряд авторов предполагают, что изменения возникают от прямого воздействия высоких концентраций ПТГ на ростовую пластину [28]. В работе Nipun Lakshitha de Silva с соавт. представлены литературные данные, опубликованные

в период 1945–2022 гг., включающие описание 30 детей с вальгусной деформацией нижних конечностей, что говорит о редкости данной патологии [27, 28]. В работах зарубежных коллег среди поражений опорно-двигательной системы у пациентов встречались: костно-мышечная боль, остеопения, вальгусная деформация конечностей и переломы [5, 6, 19–21]. В нашем исследовании вальгусная деформация нижних конечностей наблюдалась у 20% пациентов ($n=10$, ДИ (10, 34)), переломы у 16% пациентов ($n=8$, ДИ (7; 29)), что в среднем сопоставимо с данными зарубежных исследований [5, 6, 19–21].

Скелетные нарушения при ПГПТ, такие как вальгусная деформация и переломы, могут встречаться при различных формах рахита, что в свою очередь затрудняет постановку верного диагноза [29–31]. Повышение уровня ПТГ при таких заболеваниях, как X-сцепленный гипофосфатемический или витамин-D-зависимый рахит, носит вторичный характер, в связи с чем необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику на основании клинико-лабораторных параметров [34].

Среди неврологических проявлений при ПГПТ наблюдаются утомляемость, головная боль, в редких случаях встречаются депрессия и галлюцинации. Утомляемость является неспецифичным симптомом ПГПТ и по результатам нашего исследования наблюдалась у 36% пациентов с разной степенью гиперкальциемии, что соответствует данным зарубежных исследований [6, 17, 19, 33]. Депрессия, как симптом ПГПТ у детей, описана в единичных исследованиях [33, 34] и была выявлена у 1 нашего пациента с умеренной гиперкальциемией. Пациент длительно наблюдался у психиатра, и лишь через 2 года был диагностирован ПГПТ. После оперативного лечения симптомы депрессии не наблюдались. По данным литературы, тяжесть нейропсихологических жалоб не всегда коррелирует со степенью гиперкальциемии, однако с увеличением концентрации кальция повышается риск развития острого психоза [36].

В проведенном нами исследовании у 2 пациентов единственными жалобами были чувство сдавления в области шеи и кашель, послужившие поводом для дальнейшего обследования. У одного пациента дискомфорт в области шеи наблюдался при смене положения тела. В ходе обследования, помимо образования ОЩЖ, выявлен узел щитовидной железы. Проведена паратиреоидэктомия левой нижней ОЩЖ, по результатам морфологического исследования выявлена аденома размером 2,5х0,7х0,7 см. У второго пациента образование ОЩЖ располагалось интратиреоидно. Проведена гемитиреоидэктомия справа, по результатам морфологического исследования выявлена интратиреоидная аденома ОЩЖ диаметром 0,8 см. Вероятно, наличие дополнительного образования в щитовидной железе у одного пациента и атипичное расположение образования ОЩЖ у другого в совокупности послужило появлению симптомов кашля и чувства сдавления в области шеи. После оперативного лечения данные жалобы не возникали.

В исследовании у 2 пациентов на фоне гиперкальциемии наблюдалось повышение температуры до субфе-

брильных значений при отсутствии признаков воспаления. На сегодняшний день нет официальных данных о том, что повышение уровня кальция способствует развитию гипертермии. В зарубежной литературе имеются единичные описания гипертермии у взрослых с ПГПТ [37, 38]. У пациентов были исключены хронические инфекции и другие воспалительные процессы. По описанию авторов, после проведенной паратиреоидэктомии наблюдалось снижение температуры тела [35, 36], что также отмечалось и у наших пациентов. Вероятно, это является исключительным признаком у конкретных пациентов, вызванной индивидуальной чувствительностью центра терморегуляции на повышение кальция крови.

По утверждению некоторых авторов, тяжесть клинических симптомов при ПГПТ, вероятно, связана с более значительным повышением кальция крови [13]. Однако ряд пациентов с легкой степенью гиперкальциемии могут иметь тяжелые проявления ПГПТ, в том числе МКБ и деформацию нижних конечностей, и наоборот, часть пациентов с тяжелой гиперкальциемией могут предъявлять жалобы лишь на симптомы диспепсии и утомляемость (табл. 4). В работе Deva Boone с соавт. представлены данные 20 081 взрослого пациента с ПГПТ [14]. В зависимости от уровня кальция, пациенты были разделены на 2 группы: показатели в пределах 10–11 мг/дл (2,5–2,75 ммоль/л) соответствовали первой группе, >11 мг/дл (>2,75 ммоль/л) — второй. По результатам анализа было показано, что субъективные жалобы и осложнения ПГПТ могут возникать при всех уровнях кальция, даже при незначительном его повышении [14]. Подобные результаты были получены в ретроспективном исследовании Huan Yan с соавт. с участием 2266 взрослых пациентов с ПГПТ [15]. Пациенты были разделены на 3 группы по уровню кальция, среди которых 303 человека имели нормокальциемический вариант ПГПТ. При анализе данных между наличием симптомов и уровнем кальция крови прямой корреляции выявлено не было.

По результатам нашего исследования, статистически значимой связи между наличием отдельных клинических проявлений ПГПТ и степенью гиперкальциемии выявлено не было, однако отмечена статистическая тенденция наличия отдельных проявлений заболевания (гиперкальциурия, снижение массы тела, рвота, боль в животе, запоры, эзофагит, боль в ребрах, нарушение походки) с увеличением уровня кальция крови, а также была выявлена положительная ассоциация между гиперкальциурией и гиперкальциемией. Установлено, что у пациентов с тяжелой гиперкальциемией количество клинических признаков значимо выше, чем у пациентов с легкой или умеренной степенью гиперкальциемии.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования могли возникнуть смещения результатов по причине недостаточного объема выборки в связи с низкой встречаемостью заболевания. Распределение пациентов по группам по степени гиперкальциемии проводилось без учета коррекции кальция по альбумину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления ПГПТ у детей разнообразны, в связи с чем пациенты могут наблюдаться у врачей разных специальностей — педиатров, гастроэнтерологов, нефрологов, неврологов, травматологов-ортопедов.

Тяжесть клинических симптомов не всегда соответствует уровню кальция крови: у пациентов с легкой гиперкальциемией могут наблюдаться поражения ЖКТ, МКБ, деформация конечностей, а некоторые пациенты с умеренной или тяжелой гиперкальциемией могут иметь жалобы лишь на диспепсию и утомляемость.

При наличии таких симптомов и заболеваний, как утомляемость, тошнота, боль в ногах, деформация нижних конечностей, низкотравматические переломы, мо-

чекаменная болезнь, гастрит, необходимо исследовать уровень кальция в крови у детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №4. — С.94-124. [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>
2. [Soto-Pedre E, Newey PJ, Leese GP. Stable Incidence and Increasing Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Population-based Study in Scotland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):e1117-e1124. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad201>
3. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
4. Мокрышева Н.Г., Добрева Е.А., Маганева И.С. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Dobрева EA, Maganewa IS, 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>
5. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM*. 1996;89(12):921-32. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/89.12.921>
6. Wang W, Kong J, Nie M, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: A single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):865-873. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13453>
7. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):974-80. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0804>
8. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev EV, et al. Successful Use of Denosumab for Life-Threatening Hypercalcemia in a Pediatric Patient with Primary Hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(4):272-278. doi: <https://doi.org/10.1159/000510625>
9. Mamedova E, Mokrysheva N, Vasilyev E, et al. Primary hyperparathyroidism in young patients in Russia: high frequency of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Endocr Connect*. 2017;6(8):557-565. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0126>
10. Орехова Е.А., Чуగుнова О.Л., Блох С.П. и др. Первичный гиперпаратиреоз как причина нефрокальциноза и нефролитиаза у подростка. // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2023. — Т.102. — №4. — С.186–193. [Orehova E.A., Chugunova O.L., Blokh S.P., et al. Primary hyperparathyroidism as a cause of nephrocalcinosis and nephrolithiasis in an adolescent patient: a clinical case. *Pediatric n.a. G.N. Speransky*. 2023; 102 (4): 186-193. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-4-186-193>
11. Гостимский А.В., Матвеева З.С., Романчишен А.Ф., и др. Первичный гиперпаратиреоз в детском возрасте // *Педиатрия*. — 2017. — Т. 8. — № 5. — С. 20–24. [Gostimsky AV, Matveeva ZS, Romanchishen AF, et al. Primary hyperparathyroidism in childhood. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2017;8(5):20-24 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/PED8520-24>
12. Гостимский А.В. и др., Особенности диагностики первичного гиперпаратиреоза у детей. // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т.15. — №4. — С.32-37. [Gostimskiy A.V., et al. Features of the diagnosis of primary hyperparathyroidism in children. *Endocrine Surgery*. 2021;15(4):32-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12758>
13. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Miner Res*. 2017;32(11):2157-2170. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3296>
14. Boone D, Politz D, Lopez J, Mitchell J, Parrack K, Norman J. Concentration of serum calcium is not correlated with symptoms or severity of primary hyperparathyroidism: An examination of 20,081 consecutive adults. *Surgery*. 2017 Jan;161(1):98-106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.09.012>
15. Yan H, Calcaterra N, Moo-Young TA, Prinz RA, Winchester DJ. Degree of hypercalcemia correlates with parathyroidectomy but not with symptoms. *Am J Surg*. 2019 Mar;217(3):437-440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.09.010>
16. Bin Yahib SM, Algarni B, Alghamdi A, Nassan S. Primary Hyperparathyroidism as a Rare Cause of Unexplained Recurrent Abdominal Pain: Case Presentation and Literature Review. *Cureus*. October 2021. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.19155>
17. A. Skolarikos et al., EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
18. Velásquez-Forero F, Esparza M, Salas A, Medeiros M, Toussaint G, Llach F. Risk factors evaluation for urolithiasis among children. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.05.006>
19. Boro H, Khatiwada S, Alam S, Kubihal S, Dogra V, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(3):178-187. doi: <https://doi.org/10.5114/pedm.2022.118315>
20. El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hyperparathyroidism in the paediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(2):347-355. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1119>
21. Szabo Yamashita T, Gudmundsdottir H, Foster TR, et al. Pediatric primary hyperparathyroidism: Surgical pathology and long-term outcomes in sporadic and familial cases. *Am J Surg*. 2023;225(4):699-702. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2022.10.018>
22. Belcher R, Mettrailer AM, Bodenner DL, Stack BC. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.12.008>
23. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol*. 2011;17(36):4063-6. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i36.4063>

24. Husain SZ, et al. Toxic-metabolic Risk Factors in Pediatric Pancreatitis: Recommendations for Diagnosis, Management, and Future Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(4):609-17. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001035>
25. Alghanmi YY, Sindi HH, Bader DE, Alraddadi SM. Ectopic parathyroid adenoma with acute pancreatitis in a pediatric patient. *Med Case Reports Study Protoc.* 2021;2(8):e0130. doi: <https://doi.org/10.1097/MD9.0000000000000130>
26. Reyes-Cerecedo A, Tapia-Brito LS, González-Ortiz B. Pancreatitis aguda, secundaria a hiperparatiroidismo primario. *Rev Mex Pediatr.* 2021;88(2):75-77. doi: <https://doi.org/10.35366/101282>
27. Marcocci C, Cianferotti L, Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4(5):357-68. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X12441869>
28. S R, Kandasamy D, MKV, Tripathi M, VP J. Genu valgum and primary hyperparathyroidism in children. *Int J Case Reports Images.* 2014;5(6):401. doi: <https://doi.org/10.5348/ijcri-201455-CS-10041>
29. de Silva NL, Jayalath MD, Sampath WKC, Perera R, Karunathilake C. Primary hyperparathyroidism in an adolescent presenting with genu valgus progressing to extensive bone disease; a case report. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):71. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01328-z>
30. Rao KS, Agarwal P, Reddy J. Parathyroid adenoma presenting as genu valgum in a child: A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.03.063>
31. Dutta D, Kumar M, Das RN, et al Primary hyperparathyroidism masquerading as rickets: diagnostic challenge and treatment outcomes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(4):266-9. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1060>
32. Pitukcheewanont P, Numbenjapon N, Costin G. Ectopic thymic parathyroid adenoma and vitamin D deficiency rickets: a 5-year-follow-up case report and review of literature. *Bone.* 2008;42(4):819-24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.10.006>
33. Khan K, Qureshi S. Primary Hyperparathyroidism Masquerading as Rickets. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2019;29(09):891-894. doi: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.09.891>
34. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.641543>
35. K. J. Nicholson, K. L. McCoy, S. F. Witchel, and M. T. Stang, "Comparative characteristics of primary hyperparathyroidism in pediatric and young adult patients," *Surgery*, pp. 1008-1016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.028>.
36. Minelli R, Meoli A, Tiri A, et al. An Atypical Presentation of Primary Hyperparathyroidism in an Adolescent: A Case Report of Hypercalcaemia and Neuropsychiatric Symptoms Due to a Mediastinal Parathyroid Adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.581765>
37. Ricci J, Vlasschaert J, Salit IE. Prolonged fever associated with primary hyperparathyroidism. *Can Med Assoc J.* 1984;131(5):459-60
38. Blair DC, Fekety FR. Primary hyperparathyroidism presenting as fever of unknown origin with unremitting headache. *Ann Intern Med.* 1979;91(4):575-6. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-4-575>

Рукопись получена: 15.07.2024. Одобрена к публикации: 16.10.2024. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Бенина А.Р., Колодкина А.А., Калинченко Н.Ю., Безлепкина О.Б. Клинический полиморфизм первичного гиперпаратиреоза у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 93-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13489>

TO CITE THIS ARTICLE:

Benina AR, Kolodkina AA, Kalinchenko NY, Bezlepkina OB. *Clinical polymorphism of primary hyperparathyroidism in children. Problems of endocrinology.* 2025;71(2):93-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13489>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВАГИНАЛЬНОГО ЭСТРИОЛА 0,5 МГ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТОВ



© Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева^{1*}, А.Ф. Веснина¹, Ж.А. Ужегова¹

¹Национальный исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Исследования последних десятилетий показывают неуклонный рост средней продолжительности жизни человека, и женщин в частности. Любые эпителиальные ткани реагируют на изменение окружающей их гормональной среды сходным образом, но ни одна из них не может сравниться с эпителием свода влагалища и шейки матки по скорости и отчетливости реакции на гормоны, в первую очередь на половые стероиды. Урогенитальный тракт особенно чувствителен к снижению уровня эстрогенов, и около половины всех женщин, как в репродуктивном возрасте, так и в периоде гормональной перестройки, могут испытывать симптомы, связанные с вульвовагинальной атрофией, затрагивающие сексуальное здоровье и качество жизни. Эстриол — основной эстроген, который таргетно решает проблемы, обусловленные эстрогенной недостаточностью: диспареунии, сухости и зуда во влагалище и нижних отделах мочеполового тракта, нарушения мочевыведения, умеренного недержания мочи, а также рецидивирующего вульвовагинита и цистита. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям патогенетически обоснованно назначение 0,5 мг с высоким уровнем убедительности и достоверности. Вульвовагинальная дистрофия у женщин различных возрастов — это мультидисциплинарная проблема на стыке гинекологии, урологии и дерматологии, которая может и должна быть решена для предотвращения более тяжелой гинекологической и урологической патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эстриол; менопауза; атрофия влагалища; дефицит эстрогенов; аменорея; локальная терапия.

PATHOGENETICALLY JUSTIFIED USE IN REAL CLINICAL PRACTICE OF VAGINAL ESTRIOLO 0.5 MG IN WOMEN OF DIFFERENT AGES

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{1*}, Anna F. Vesnina¹, Zhanna A. Uzhegova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Research in recent decades has shown a steady increase in the average life expectancy of humans, and women in particular. Any epithelial tissue reacts to changes in the surrounding hormonal environment in a similar way, but none of them can compare with the epithelium of the vaginal vault and cervix in terms of the speed and clarity of reaction to hormones, primarily sex steroids. The urogenital tract is especially sensitive to a decrease in estrogen levels, and about half of all women, both in reproductive age and during hormonal changes, may experience symptoms associated with vulvovaginal atrophy, affecting sexual health and quality of life. Estriol is the main estrogen that specifically addresses problems caused by estrogen deficiency: dyspareunia, dryness and itching in the vagina and lower genitourinary tract, urinary disorders, moderate urinary incontinence, as well as recurrent vulvovaginitis and cystitis. According to international and Russian clinical guidelines, the prescription of 0.5 mg is pathogenetically justified with a high level of persuasiveness and reliability. Vulvovaginal dystrophy in women of different ages is a multidisciplinary problem at the intersection of gynecology, urology and dermatology, which can and should be solved to prevent more severe gynecological and urological pathologies.

KEYWORDS: estriol; menopause; vaginal atrophy; estrogen deficiency; amenorrhea; local therapy.

Симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА), согласно мировой статистике, есть у 50% женщин в возрасте 55–80 лет, но только 11% из них будут говорить о ней как о жалобе и проблеме [1]. По данным по европейской популяции: один и более симптомов вульвовагинальной атрофии имеют до 57,5% и не получают при этом никакого, в т.ч. патогенетического, лечения [2]. Интенсивность симптомов ВВА имеет прямую корреляцию со снижением качества жизни женщины в мено- и постменопаузе [3].

Не стоит забывать, что гипоестрогенные состояния на уровне гениталий могут возникнуть у женщин любого возраста, в том числе связанные с гипоталамической аменореей или первичной недостаточностью яичников, и связаны с явлениями симптоматической ВВА. Факторами риска вульвовагинальной атрофии принято считать: менопаузу, двустороннюю овариэктомию, преждевременную недостаточность яичников, курение, злоупотребление алкоголем, половое воздержание и снижение половой активности, отсутствие родов через естественные

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

родовые пути, другие причины низкого уровня эстрогена (например, послеродовой период, гипоталамическая аменорея), лечение онкологических заболеваний, включая лучевую терапию органов малого таза, химиотерапию и гормональную терапию [4].

Влагалище и шейка матки являются чувствительными индикаторами влияния эстрогенов, доступными для объективного осмотра. Чтобы понимать, что происходит с эпителием влагалища на фоне дефицита эстрадиола, необходимо знать структуру влагалища на морфологическом уровне. Стенка влагалища состоит из слизистой, мышечной и адвентициальной оболочек. Слизистая оболочка представлена неороговевающим многослойным плоским эпителием (МПЭ), его толщина достигает 25–40 рядов клеток в репродуктивном возрасте. В МПЭ выделяют 4 последовательных слоя клеток, начиная от основания: базальный, парабазальный, промежуточный и поверхностный. Базальный слой МПЭ расположен на базальной мембране и состоит из одного ряда маленьких округлых и низкоцилиндрических клеток с крупным овальным ядром, богатым хроматином. Эти клетки пополняют остальные слои МПЭ клеточными элементами и являются недифференцированными. Следующие 3 слоя клеток МПЭ различаются своей дифференцировкой. Парабазальный слой состоит из 2–3 рядов округлых или овальных клеток, которые крупнее базальных и содержат большое, занимающее почти половину клетки ядро, базофильную цитоплазму и немного гликогена. Клетки следующего, промежуточного и наиболее многорядного, слоя самые крупные, если сравнивать их с клетками других слоев, с небольшим ядром, но более выраженной светлой цитоплазмой с гликогеном. Они не способны к пролиферации и дифференцируются по мере их приближения к клеткам поверхностного слоя, при этом содержание гликогена в их цитоплазме возрастает, а сами клетки уплощаются. Отдельно необходимо остановиться на важности гликогена, синтезирование и накопление которого в большом количестве характерно именно для клеток МПЭ. Защитные функции регенерации и кератинизации соответствуют высокому уровню обмена в эпителии, а источником энергии для синтеза кератина является гликоген. Количество гликогена в МПЭ влагалища регулируется эстрадиолом. При его нормальном уровне происходит пролиферация МПЭ влагалища и повышение содержания гликогена в промежуточных клетках, с достижением максимума в фолликулярную фазу. Гликоген участвует в поддержании кислотности влагалища, т.к. имеется прямая связь между количеством гликогена и продукцией молочной кислоты. В результате десквамации и цитолиза поверхностных клеток МПЭ гликоген становится доступным для «питания» лактобактерий, которые, расщепляя его, выделяют молочную кислоту и спирты. Некоторые виды стрептококков, стафилококков, грамотрицательных бактерий и дрожжевых грибов, представляющих нормальную микрофлору здоровой женщины, тоже расщепляют гликоген, выделяя метаболиты, используемые лактобактериями для продукции кислоты. Концентрация молочной кислоты во влагалищном содержимом смещает pH среды в кислую сторону до 3,7–4,5. Такой уровень pH оптимален для жизнедеятельности нормальной микрофлоры влагалища, он тормозит рост и размножение микроор-

ганизмов, чувствительных к кислой среде, проникающих из внешней среды или собственных условно-патогенных. На фоне гипоестрогении клетки МПЭ уменьшаются в размере, и у промежуточного слоя снижается способность к синтезу гликогена. Дефицит гликогена приводит к анатомо-физиологической недостаточности МПЭ влагалища, сокращению количества лактобактерий и подъему уровня pH. Потеря этого защитного механизма делает эпителий влагалища уязвимым к инфекции и изъязвлениям, что, в свою очередь, снижает сексуальную уверенность женщины и вносит вклад в развитие диспареунии. И наконец, поверхностный (функциональный) слой МПЭ содержит крупные полигональные клетки с маленьким пикнотическим ядром и обильной эозинофильной цитоплазмой, где преобладают микрофиламенты кератина, гликогена же в этих клетках почти нет. Несмотря на наличие зерен кератогиалина в этих клетках МПЭ, полного их ороговения в норме не происходит [5]. Таким образом, МПЭ влагалища и влагалищной части шейки матки очень чувствителен к влиянию эстрогенов, под воздействием которых наблюдается:

- 1) усиление процессов пролиферации — в базальном и парабазальном слое МПЭ;
- 2) созревание клеток промежуточного слоя с накоплением в них гликогена;
- 3) созревание клеток поверхностного слоя с накоплением в них кератина [5, 6].

Для фолликулярной фазы менструального цикла характерно выявление клеток поверхностного слоя, для лютеиновой — преимущественно промежуточных клеток, на фоне гипоестрогении — базальных и парабазальных [4]. Из-за низкого уровня эстрадиола морфология МПЭ меняется и клетки больше не созревают, соответственно, могут отличаться высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, что может ошибочно интерпретироваться как цервикальная интраэпителиальная неоплазия [5, 6].

На фоне дефицита эстрогенов происходят не только атрофические изменения слизистой влагалища, вульвы и уретры, но также меняется метаболизм и качество коллагена I и III типов, эластина, происходит их деструктуризация, вследствие чего влагалище утрачивает свою складчатость, уменьшается глубина и просвет вагинального канала, развивается опущение стенок влагалища. Уменьшение объема подслизистой сосудистой сети, ишемия стенки влагалища и, как следствие, уменьшение транссудации провоцируют жалобы на сухость и жжение во влагалище. Снижение пролиферативной активности базального и парабазального слоев МПЭ, истончение и малоэластичность атрофического эпителия делают его легкоранимым, вызывая жалобы на дискомфорт при коитусе и кровянистые выделения после диспареунии, водянистые выделения из влагалища. Недостаточное созревание эпителия приводит к дефициту гликогена, снижению количества и элиминации лактобацилл, смещению pH влагалища в щелочную сторону. Угнетение сопротивляемости тканей делает их уязвимыми для вторичной инфекции, что формирует почву для вторичной инфекции влагалища и мочевых путей. ВБА часто сопровождается урологическими симптомами, которые оказывают значительное влияние на качество жизни женщин. Они возникают из-за истончения слизистой уретры и пузыря,

изменения качества коллагена и эластина, нарушения биоценоза влагалища. К сожалению, диагностика ВВА часто затруднена, т.к. женщины воспринимают все вышеперечисленные симптомы как естественные проявления старения и нечто неизбежное и не обращаются за помощью, перенося страдания молча — 77% женщин с симптомами ВВА считают неудобным обсуждать эти симптомы с врачом. Улучшение диагностики ВВА является первым шагом для своевременного подбора методов лечения ВВА с доказанной эффективностью и улучшения качества жизни женщины в постменопаузе [5, 7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка К., 31 год, направлена урологом к акушеру-гинекологу в связи с рецидивирующим циститом (обострения в течение последних 3 лет каждые 2–3 месяца), исключив бактериальный генез урологической патологии. Пациентка также предъявила жалобы на выраженную сухость при половой жизни, неэффективность лубрикантов на водной основе, жжение и неприятные ощущения во влагалище в течение нескольких дней после половой жизни. У пациентки К. в течение 4 лет наблюдается отсутствие менструации. Девушка работает тренером в спортзале, за последние годы ведет как групповые, так и индивидуальные занятия, ежедневно, без выходных. На фоне интенсивного графика работы отметила снижение веса за последние 3 года на 7 кг (ИМТ в настоящее время 17,4 кг/м²). Ограничивает себя в углеводсодержащей пище, разрешая себе «вкусные» продукты (хлеб, фрукты, твороженную запеканку и т.д.) только 1 раз в неделю. Не обследовалась у гинеколога в течение последних лет, отсутствие менструации в течение нескольких лет расценивала как благоприятные условия для работы. При обследовании женщины на фоне вторичной аменореи: по данным УЗИ органов малого таза, эндометрий — 3 мм, тонкий, однородный, строение яичников мультифолликулярное, объемы яичников — до 10 см³, гормональный анализ крови: ФСГ — 1,4 мМЕ/мл, ЛГ — 1,8 мМЕ/мл, эстрадиол — менее 50 пг/мл, пролактин и ТТГ — в рамках референсных значений, в биохимическом анализе крови обращает на себя внимание снижение общего белка, ферритин — 17 нг/мл, 25-ОН-D — 13 нг/мл, мазок на жидкостную онкоцитологию — атипических клеток не выявлено, атрофический тип мазка, по УЗИ молочных желез патологии не выявлено. При осмотре на гинекологическом кресле обращает на себя внимание: сухость, истончение кожи и слизистой вульвы и влагалища, при объективном обследовании методом кольпоскопии определяется истончение слизистой влагалища, кровотоочивость, петехиальные кровоизлияния, многочисленные просвечивающиеся капилляры. Диагноз пациентки: «Дисфункция (гипогонадотропная) яичников репродуктивного периода (E28.8) на фоне недостаточность массы тела» (ИМТ — 17,4 кг/м²). В рамках дообследования пациентке было рекомендовано проведение денситометрического исследования проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника (согласно КР «Аменорея и олигоменорея» [8]). Помимо консультации диетолога, психоневролога (для исключения нарушения/расстройства пищевого поведения), ЗГТ в виде эстроген-гестагенного

препарата, препарата колекальциферола и железа, пациентке было рекомендована локальная терапия эстриолом во влагалище в виде крема 0,5 мг, офф-лейбл*. В начале лечения локальный эстриол был назначен ежедневно в терапевтической дозе 0,5 мг в течение 2–4 недель (терапия насыщения), по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно с последующей оценкой клинической картины симптоматически и повторной консультацией уролога. Через 1 месяц пациентка отметила практически полностью исчезновение дискомфорта, в т.ч. сухости, при половой жизни, отсутствие клинических симптомов обострения хронического цистита после половых контактов. В данном клиническом случае мы наблюдаем у пациентки с вторичным эстрогенодефицитом (функциональная гипоталамическая аменорея, дефицит массы тела) ВВА, которая сопровождается урологической патологией (рецидивирующей цистит неинфекционного генеза). Данная клиническая ситуация требует не только коррекции эстрогенодефицита системными комбинированными препаратами с половыми стероидами, но и таргетного применения эстриола.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациентка Н., 63 года, обратилась к гинекологу с жалобами на сухость во влагалище при половой жизни, жжение, зуд, частые позывы к мочеиспусканию после половой жизни в течение недели. Менопауза — с 51 года, выраженной вазомоторной симптоматики не отмечает. При общем осмотре: ИМТ — 30,2 кг/м², АД на обеих руках — 128–132/79–85 мм рт.ст., из хронических заболеваний женщины следует отметить: артериальную гипертензию 2 ст., 2 ст., сахарный диабет 2 типа (СД2), остеопороз грудного и поясничного отделов позвоночника, постоянный прием лекарств: колекальциферол 2000 МЕ в день, метформин пролонгированного действия 1000 мг в день, дапаглифлозин 10 мг. При гинекологическом осмотре обращает на себя внимание сухость, истончение вплоть до атрофии кожи и слизистой вульвы и влагалища. При обследовании: маммография BIRADS 2, УЗИ органов малого таза — миома матки малого размера (1,2 см) с интерстициальным расположением узла, эндометрий 3 мм, однородный, яичники не определяются, по данным мазка на онкоцитологию — атрофического типа, атипические клетки не обнаружены, общий анализ мочи без патологических изменений. Диагноз пациентки Н., 63 года: «Генитоуринарный синдром. Постменопауза. Миома матки малого размера с интерстициальным расположением узла. ДДМЖ (BIRADS 2), СД2, ожирение I ст., артериальная гипертензия 2 ст., 2 ст.». Согласно КР «Менопауза и климактерическое состояние у женщин» [9], инструкции («заместительная гормональная терапия для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта, связанной с эстрогеновой недостаточностью у женщин в постменопаузе») к препарату [10] — крем с эстриолом 0,5 мг, ежедневно в терапевтической дозе 0,5 мг в течение 2–4 недель (терапия

* Офф-лейбл (англ. off-label, от off — за пределами, label — этикетка, инструкция) — использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению, т.е. вне клинического протокола.

насыщения), по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно, основываясь на облегчении симптомов, до достижения поддерживающей дозы (т.е. 1 аппликация 2 раза в нед). Хотелось бы подчеркнуть, что согласно документу 2023 г. «Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ», назначение локального эстриола совместимо с сахароснижающими пероральными препаратами при наличии у пациентки СД2, также управляемая артериальная гипертензия не является противопоказанием для локальной заместительной терапии [31]. Через 3 месяца на повторной консультации пациентка отметила выраженный положительный эффект: практически отсутствие сухости, жжения, зуда при половой жизни и после нее, снижение интенсивности позывов к мочеиспусканию. Пациентке было рекомендовано продолжить аппликации крема с эстриолом 0,5 мг 1 раз в неделю в течение 6 месяцев с последующей консультацией для оценки клинического эффекта и дальнейшей тактики ведения.

Идеальная профилактика ВБА у женщин старшей возрастной группы — это поддержание достаточного уровня эстрогенов в репродуктивном и перименопаузальном периодах, чего возможно достичь только в рамках персонифицированного консультирования [4]. В реальной клинической практике, к сожалению, мы это видим крайне редко, и речь идет уже о необходимости не превентивной, а терапевтической медицины. Нужно отметить, что в настоящий момент терапия, как в рамках менопаузальной гормональной терапии (МГТ), так и местными эстрогенами, начинается крайне поздно (когда уже клиническая картина наиболее яркая) [4]. ГенитоурINARYный синдром в мено- и постменопаузе остается крайне недооцененной проблемой женщин старшей возрастной группы [11].

Согласно клиническим рекомендациям Международного общества по менопаузе (2020 г.), выбор терапии зависит от тяжести симптомов, эффективности и безопасности лечения для конкретного пациента и его потребностей. Негормональные методы лечения, доступные без рецепта, способствуют облегчению для большинства женщин при легком течении ВБА в менопаузе. Дозы вагинальных эстрогенов, вагинального ДГА, системная терапия эстрогенами и оспемифеном являются эффективными методами лечения умеренного и тяжелого течения ВБА в менопаузе. При введении вагинального эстрогена, ДГА или оспемифена прием гестагена не показан. В настоящее время недостаточно данных для подтверждения безопасности вагинального эстрогена, ДГА или оспемифена у женщин с ВБА в менопаузе и раком молочной железы (РМЖ) (необходима консультация онколога) [12, 17]. Согласно европейского протоколу (2020 г.), золотым стандартом лечения ВБА в менопаузе является эстроген-содержащая терапия, использование которой рекомендуется при умеренных и тяжелых степенях ВБА в менопаузе, которые не купируются негормональными методами. Можно использовать в сочетании с негормональными методами лечения [11]. Согласно российскому протоколу (2020 г.), рекомендуемым методом лечения следует считать при отсутствии противопоказаний локальную гормональную терапию:

- эстриол, 1 мг/г (крем вагинальный). Интравагинально, по 1 дозе (0,5 мг) ежедневно перед сном в течение 2 недель (максимально до 4 недель), затем постепенное снижение дозы до 2 введений в неделю (поддерживающая терапия);
- эстриол, 0,5 мг (один суппозиторий в сутки в течение первых 2 недель (максимально до 4 недель) с последующим постепенным снижением дозы, основываясь на облегчении симптомов, до достижения поддерживающей дозы (т.е. 1 суппозиторий 2 раза в неделю)). Длительность лечебного курса составляет в среднем 2–4 недели, после чего назначают поддерживающую дозу 1–2 раза в неделю на постоянной основе.

Протокол подчеркивает, что симптомы часто возвращаются после прекращения лечения [13].

Урологические и гинекологические рекомендации акцентируют внимание клинициста на дозировке эстриола 0,5 мг в разовой дозе (КР «Недержание мочи у женщин», 2020, КР, проект «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2024 г.) [24, 25], что доказано в ходе РКИ и систематических обзоров [26–30].

Большинство авторов и все клинические протоколы по ведению пациенток с ВБА в мено- и постменопаузе рекомендуют патогенетическое лечение — применение эстроген-содержащей терапии таргетно, т.е. интравагинально. Почему эстриол, а не другие эстрогены?

Еще с 90-х годов было показано, что эстриол, применяемый вагинально:

- не оказывает системного эффекта;
- не оказывает пролиферирующего эффекта на эндометрий;
- не повышает уровень эстрогенов в сыворотке крови;
- за счет микронизированной формы обеспечивается максимальная всасываемость молекулы;
- селективное действие на влагалище, вульву, шейку матки, уретру;
- короткий период действия (1–4 ч);
- способствует модификации вагинальной флоры;
- стимулирует пролиферацию и созревание вагинального эпителия, способствует высвобождению гликогена, способствует низкому pH влагалища [4].

Одной из тенденций современной фармакологии является не столько получение новых биологических активных молекул или их модификаций, сколько создание новых фармакологических форм: микронизированных, нанонизированных, в виде МЧ, НЧ или «тройных» частиц, предназначенных для различного локального введения. По этим причинам микронизация труднорастворимых препаратов является наиболее подходящим решением. Микронизированные препараты могут входить в состав таблеток, спреев, мазей, кремов. Такие препараты используются для лечения широкого спектра заболеваний (кардиология, пульмонология, гинекология) [14–16]. Микронизация эстриола позволяет решать вопросы не только на уровне тканей вульвы и влагалища, но и оказывать протективный эффект на нижние отделы мочевой системы. Интравагинальное введение корректирует симптомы урогенитальной атрофии и симптомы недержания мочи, что отмечено при кольпоскопии и измерении уретрального давления [18]. Положительный эффект при урологической патологии отмечен в клинических рекомендациях 2024 г.: «Рекомендуется для уменьшения

выраженности недержания мочи проводить пациенткам постменопаузального возраста с недержанием мочи вагинальную терапию эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения), при наличии симптомов вульвовагинальной атрофии» [19].

За счет каких же еще механизмов мы видим протективный таргентный эффект эстриола? Матричные металлопротеазы (ММТ 2 и 9) и катепсины ответственны за разрушение коллагена у женщин в постменопаузе. Увеличение дисфункции фибробластов — одна из важнейших причин влагалищной атрофии, и терапия местным эстрогеном направлена на восстановление выработки коллагена и подавления экспрессии ММТ (к сожалению, не влияет при стрессовом недержании мочи). При сравнении различных схем лечения (ДГА, предшественники эстрогена, тестостерон, местный эстроген) было выявлено, что более высокая плотность коллагена наблюдалась именно на фоне терапии местными эстрогенами [20]. Следует помнить, что у женщин с выпадением влагалища происходит замена коллагена I типа на коллаген III типа, редифференцировка гладких мышц в миофибробласты и мышечные архитектурные изменения наблюдались в передней стенке влагалища. Потеря коллагена связана как с гипоестрогией, так и с генетическими факторами [21–22].

Согласно размещенному 02.08.2024 г. на сайте Государственного реестра лекарственных средств обновленному (дополненному) перечню взаимозаменяемых лекарственных препаратов, опираясь на государственный документ (Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления правительства от 05.09.2020 № 1360)), не все доступные в Российской Федерации лекарственные препараты, суппозитории вагинальные, в которых 1 суппозиторий содержит эстриол 0,5 мг, являются взаимозаменяемыми референтному лекарственному препарату Овестин, суппозитории вагинальные, в котором 1 суппозиторий содержит эстриол микронизированный 0,5 мг [23]. Эти важные аспекты важно и нужно учитывать лечащему врачу для достижения максимальной эффективности в лечении и, конечно же, безопасности проводимой терапии [4].

Таким образом, механизм положительного влияния эстриола при интравагинальном использовании заключается в следующих процессах:

- запускает процессы обновления клеток эпителия, способствуя физиологической десквамации клеток уретры, а главное — их естественной замене на новые;
- увеличивает содержание коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры;
- способствует созреванию эпителия, нормализации pH за счет активности собственной микрофлоры [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вульвовагинальная атрофия — одно из наиболее драматичных и нежелательных проявлений дефицита эстрогенов. 77% женщин считают неудобным обсуждать ее симптомы с врачом. Повышение качества диагностики этого состояния является первым шагом для своевременного назначения лечения с доказанной эффективностью и улучшения качества жизни женщины на фоне гипоестрогении, в т.ч. в постменопаузе. Хотя официальная распространенность атрофии влагалища меняется в зависимости от численности и индивидуальных особенностей изучаемого населения, все большее число женщин страдают от этого состояния по мере старения населения. ВАА является хроническим и прогрессирующим состоянием. Своевременное информирование пациентов о причинах возникновения вышеуказанных симптомов и возможностях их устранения может позволить в короткие сроки улучшить состояние женщин, вернуть им интерес к жизни и повысить ее качество.

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. Calleja-Agius J, Brincat MP. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009;12(4):279–285. doi: <https://doi.org/10.1080/13697130902814751>
2. Panay N, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Nappi RE. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.013>
3. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2018;21(3):286–291
4. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевого тракта в постменопаузе. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т.68. — №6. — С.157–163. [Andreeva EN, Sheremet'yeva EV. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):157–163. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13198>
5. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. Медицинский совет. 2014; 9: 110–7.
6. Bleibel B, Nguyen H. Vaginal Atrophy. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–
7. Crandall CJ. Treatment of Vulvovaginal Atrophy. *JAMA*. 2019;322(19):1910–1911. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.15100>
8. Клинические рекомендации. Проект «Аменорея и олигоменорея». 2024. — М3 РФ. [Klinicheskie rekomendacii, proekt, Amenoreya i olinomenoreya, 2024, MZ RF (In Russ.)] https://roag-portal.ru/projects_gynecology

9. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. — Москва, 2021. [Klinicheskie rekomendacii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchin, . — Moskva, 2021. (In Russ.)]
10. Регистр лекарственных средств России [Registr lekarstvennyh sredstv Rossii (In Russ.)] <https://www.rlsnet.ru/drugs/ovestin-67#sposob-primeneniia-i-dozy>
11. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7586>
12. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
13. Аполихина И.А., Юренева С.В., Малышкина Д.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 12 (приложение). — С.4-8 [Apolihina IA, Yureneva SV, Malysheva DA. Genitourinary menopause syndrome: modern approaches to diagnosis and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;12:4-8 (In Russ.)]
14. Khan IU, Serra CA, Anton N, Er-Rafik M, Blanck C, et al. Microfluidic conceived Trojan microcarriers for oral delivery of nanoparticles. *Int J Pharm*. 2015;493(1-2):7-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.028>
15. Anton N, Jakhmola A, Vandamme TF. Trojan microparticles for drug delivery. *Pharmaceutics*. 2012;4(1):1-25. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics4010001>
16. Li X, Anton N, Ta TM, Zhao M, Messaddeq N, Vandamme TF. Microencapsulation of nanoemulsions: novel Trojan particles for bioactive lipid molecule delivery. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:1313-1325. doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S20353>
17. Comini ACM, Carvalho BM, Moreira MJ, Reis PCA, Colapietro L, et al. Safety and Serum Estradiol Levels in Hormonal Treatments for Vulvovaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2023;23(8):835-846. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.08.003>
18. Lázaro-Carrasco de la Fuente J, Cuerva González M, González Rodríguez S, Delgado Marín JL, Cuevas Castillo C, Nieto Magro C. Early Effect of 0.005% Estriol Vaginal Gel on Symptoms and Signs of Vulvovaginal Atrophy. *J Menopausal Med*. 2022;28(2):60-69. doi: <https://doi.org/10.6118/jmm.21038>
19. Недержание мочи у взрослых. Клинические рекомендации. — МЗ РФ. — Москва, 2024. [Nederzhanie mochi u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii. — MZ RF. — Moskva, 2024 (In Russ.)]
20. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause (New York, NY)*. 2017;24(4):452-461
21. Vetuschi A, D'Alfonso A, Sfera R, et al. Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Eur J Histochem*. 2016;60(1):33-38
22. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(7):821-835. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1574752>
23. Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360) [Vzaimozamenyaemye lekarstvennyye preparaty (p. 4 ch. 4 st. 3 Federal'nogo zakona ot 27.12.2019 № 475-FZ, p. 8 postanovleniya Pravitel'stva ot 05.09.2020 № 1360) (In Russ.)]
24. Недержание мочи. Клинические рекомендации. — МЗ РФ. — Москва, 2020. [Nederzhanie mochi. Klinicheskie rekomendacii. — MZ RF. — Moskva, 2020 (In Russ.)]
25. Проект «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». Клинические рекомендации. — МЗ РФ. — Москва, 2024. [Klinicheskie rekomendacii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchin, . — Moskva, 2024. (In Russ.)]
26. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):754-766. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30189-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5)
27. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(11). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>
28. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
29. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>
30. Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens: a systematic review. *Menopause*. 2020;27(3):339-360. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001468>
31. Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дедов И.И., Арутюнов Г.П., и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, РАФ. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №5. — С.115-136. [Shlyakhto EV, Sukhikh GT, Serov VN, Dedov II, Arutyunov GP, et al. Russian eligibility criteria prescribing menopausal hormonal hormones therapy for patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of the Russian Cardiological Society, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):115-136. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13394>

Рукопись получена: 27.02.2025. Одобрена к публикации: 22.03.2025. Опубликовано online: 30.04.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; e-mail: s1981k@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

Ужегова Жанна Ахсарбековна [Zhanna A. Uzhegova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>;

SPIN-код: 6390-9586; e-mail: uzhegova.zhanna@endocrincentr.ru

Веснина Анна Федоровна, к.м.н. [Anna F. Vesnina, MD, PhD]; e-mail: annvesnina@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Веснина А.Ф., Ужегова Ж.А. Патогенетически обоснованное применение в реальной клинической практике вагинального эстриола 0,5 мг у женщин различных возрастов // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №2. — С. 102-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13575>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Vesnina AF, Uzhegova ZA. Pathogenetically justified use in real clinical practice of vaginal estriol 0.5 mg in women of different ages. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(2):102-108. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13575>