

ТОМ 71 №3 2025
2025 VOL. 71 ISS. 3

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии им. академика
И.И. Дедова» 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
им. академика И.И.Дедова
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 19.05.2025 г.
Подписано в печать 30.06.2025 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 18.05.2015 Свидетельство ПИ № ФС77-61847

ПОДПИСКА:

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

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

Проблемы Эндокринологии

Том 71, №3

Май-Июнь

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., член-корр. РАН (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., акад. 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 образова-
ния и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецен-
зируемых 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 при-
нимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

FOUNDERS & PUBLISHER

I.I.Dedov 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 3

May-June

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
М.В. Солопов, А.С. Кавелина, А.Г. Попандопуло, В.В. Турчин, Р.В. Ищенко, Д.А. Филимонов		Solopov M.V., Kavelina A.S., Popandopulo A.G., Turchin V.V., Ishchenko R.V., Filimonov D.A.	
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СВЁРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	4	PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS IN THE CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF THYROID NODULES	
А. Шевэ, Д.Г. Бельцевич, К.Ш. Гаджиева, Х.В. Багирова, А.К. Эбзеева, А.Н. Романова, М.М. Гаджимурадова, Г.А. Мельниченко	14	Chevais A., Beltsevich D.G., Bagirova H.V., Gadzhieva K.S., Ebzeeva A.K., Romanova A.N., Gadzhimuradova M.M., Melnichenko G.A.	
ФАКТОРЫ И СОСТОЯНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕКРЕЦИЮ И ФУНКЦИЮ ТРАНСКОРТИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ		FACTORS AND CONDITIONS AFFECTING TRANSCORTIN PRODUCTION AND FUNCTION IN BLOOD PLASMA	
ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ		ONCOENDOCRINOLOGY	
Н.И. Тимофеева, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, В.Ф. Русаков, Д.В. Реброва, С.Л. Воробьев, Т.С. Придвижкина, А.А. Семенов, М.А. Алексеев, А.Ю. Куликов	25	Timofeeva N.I., Chernikov R.A., Sleptsov I.V., Rusakov V.F., Rebrova D.V., Vorobyev S.L., Pridvzhkina T.S., Semenov A.A., Alexeev M.A., Kulikov A.U.	
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ		A UNIQUE CASE OF SEVERE ACTH-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME DUE TO ECTOPIC CORTICOTROPIN PRODUCTION BY MEDULLARY THYROID CARCINOMA	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
Н.А. Макрецкая, Н.Ю. Калинин, А.Н. Тюльпаков		Makretskaya N.A., Kalinchenko N.Y., Tiulpakov A.N.	
МИКРОЦЕФАЛЬНАЯ ОСТЕОДИСПЛАСТИЧЕСКАЯ ПРИМОРДИАЛЬНАЯ КАРЛИКОВСТЬ II ТИПА (МОПК II ТИПА): ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	34	MICROCEPHALIC OSTEODYSPLASTIC PRIMORDIAL DWARFISM TYPE II (MOPD II): CLINICAL CASE	
Д.Н. Лаптев, А.О. Емельянов, Е.С. Демина, И.Л. Никитина, Г.А. Галкина, А.А. Воропай, Е.С. Малышева, Ю.Г. Самойлова, В.А. Петеркова		Laptev D.N., Emelyanov A.O., Demina E.S., Nikitina I.L., Galkina G.A., Voropay A.A., Malysheva E.S., Samoylova Y.G., Peterkova V.A.	
ДИСТАНЦИОННОЕ УПРАВЛЕНИЕ ГЛИКЕМИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ УСТРОЙСТВ ДЛЯ БЕСПРОВОДНОЙ ПЕРЕДАЧИ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ	39	REMOTE GLYCEMIC CONTROL USING DEVICES FOR WIRELESS DATA TRANSMISSION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: INTERIM RESULTS OF CLINICAL APPROBATION	
И.Г. Сичинава, Е.С. Дёмина, Е.М. Шарибжанова, Ф.К. Исмаилова, А.Г. Гвоздкова, Д.О. Коростин, Е.Е. Петрайкина, А.Н. Тюльпаков	46	Sichinava I.G., Demina E.S., Sharibzhanova E.M., Ismailova F.K., Gvozdokva A.G., Korostin D.O., Petraykina E.E., Tiulpakov A.N.	
DICER1-СИНДРОМ С ДЕБЮТОМ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ ГЕНИТАЛИЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ		DICER1-SYNDROME WITH MANIFESTATION OF GENITAL EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA IN THE FIRST YEAR OF LIFE: CASE REPORT	
Ю.Л. Скороход, А.В. Кожевникова, Е.В. Плотникова, И.Ю. Иоффе, А.Н. Тюльпаков	51	Skorodok Y.L., Kozhevnikova A.V., Plotnikova E.V., Ioffe I.Y., Tiulpakov A.N.	
ДВА СЛУЧАЯ ВРОЖДЕННОГО ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ TBX19		TWO CASES OF CONGENITAL ISOLATED ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE DEFICIENCY DUE TO PATHOGENIC VARIANTS IN TBX19	
Н.А. Макрецкая, О.Р. Исмагилова, Е.А. Шестопалова, М.В. Шарова, О.А. Левченко, А.В. Болмасова, М.В. Булах, В.В. Забненкова, А.А. Орлова, А.А. Колодкина, О.П. Рыжкова, А.В. Поляков, А.Н. Тюльпаков	56	Makretskaya N.A., Ismagilova O.R., Shestopalova E.A., Sharova M.V., Levchenko O.A., Bolmasova A.V., Bulakh M.V., Zabnenkova V.V., Orlova A.A., Kolodkina A.A., Ryzhkova O.P., Poliakov A.V., Tiulpakov A.N.	
КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРИИ СЛУЧАЕВ СИНДРОМА ФЛОАТИНГ-ХАРБОР		CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF CASES OF FLOATING-HARBOR SYNDROME	
Ю.Л. Скороход, Т.С. Грабчак, Е.В. Плотникова, Е.Н. Суспицын, И.Ю. Иоффе, А.В. Кожевникова, В.Д. Забинский, Д.О. Иванов	62	Skorodok Y.L., Grabchak T.S., Plotnikova E.V., Suspitsin E.N., Ioffe I.Y., Kozhevnikova A.V., Zabinsky V.D., Ivanov D.O.	
СЛУЧАЙ СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ ВСЛЕДСТВИЕ РАННЕЕ НЕ ОПИСАННОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ THRA		A CASE OF THYROID HORMONE RESISTANCE SYNDROME DUE TO PREVIOUSLY UNDESCRIBED MUTATION IN THE THRA GENE	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Ю.С. Абсатарова, Ю.С. Евсеева, Т.А. Зеленкова-Захарчук, Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян		Absatarova Y.S., Evseeva Y.S., Zelenkova-Zakharchuk T.A., Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R.	
РОЛЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ И НАРУШЕНИЯМИ НАСТРОЕНИЯ	68	THE ROLE OF AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REDUCED OVARIAN RESERVE, PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY AND MOOD DISORDERS	

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СВЁРТОЧНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© М.В. Солопов*, А.С. Кавелина, А.Г. Попандопуло, В.В. Турчин, Р.В. Ищенко, Д.А. Филимонов

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Цитологическое исследование очаговых образований щитовидной железы (ЩЖ) является золотым стандартом диагностической программы верификации доброкачественных и злокачественных поражений этого органа. Рост заболеваемости, недостаток специалистов и потребность автоматизации медицинской диагностики делают применение машинного обучения, особенно свёрточных нейронных сетей, перспективным направлением в цитологической диагностике патологии ЩЖ.

ЦЕЛЬ. Анализ и оценка роли свёрточных нейронных сетей в цитологической диагностике патологии ЩЖ, исследование их потенциала для повышения точности и автоматизации диагностических процессов.

МЕТОДЫ. Анализ литературы из баз данных Pubmed, Google Scholar и научной электронной библиотеки eLibrary.ru с использованием ключевых слов «thyroid», «cytology», «cytopathology», «fine-needle aspiration biopsy», «neural network» и «convolutional neural network». Для анализа отобрано 12 статей, опубликованных с 2018 по 2023 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В работе рассмотрены основные принципы устройства свёрточных нейронных сетей и показатели, которые используются для оценки их качества. Выполнен анализ исследований по применению свёрточных нейронных сетей в цитологической диагностике патологии ЩЖ. В соответствии с результатами указанные нейронные сети классифицируют патологические состояния с высокой точностью и чувствительностью, сравнимой с работой опытного цитолога. Точность классификации папиллярного рака может достигать 99,7%. Однако отсутствие единых стандартов подготовки изображений для обучения нейронных сетей, недостаточное количество исследований с использованием многоцентровых данных и узкий диагностический спектр имеющихся нейросетевых моделей пока ограничивает внедрение таких систем искусственного интеллекта в цитологическую диагностическую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Имеющиеся результаты исследований разнообразных вариантов использования свёрточных нейронных сетей в цитологической диагностике патологии ЩЖ имеют все шансы стать инициатором серьезного сдвига парадигмы привычной цитопатологии в сторону цифровой и вычислительной цитопатологии, в которых основные функции будут выполнять системы на основе искусственного интеллекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа; узловое образование; свёрточная нейронная сеть; искусственный интеллект; тонкоигльная аспирационная биопсия; цитодиагностика.

PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS IN THE CYTOLOGICAL DIAGNOSIS OF THYROID NODULES

© Maksim V. Solopov*, Anna S. Kavelina, Andrey G. Popandopulo, Victor V. Turchin, Roman V. Ishchenko, Dmitry A. Filimonov

V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, Russia

RELEVANCE. Cytological examination of focal formations of the thyroid gland is the gold standard of the diagnostic program for verifying benign and malignant lesions of this organ. The increase in incidence, the lack of specialists and the need to automate medical diagnostics make the use of machine learning, especially convolutional neural networks, a promising direction in the cytological diagnosis of thyroid pathology.

AIM. Analysis and assessment of the role of convolutional neural networks in the cytological diagnosis of the thyroid pathology, exploring their potential for increasing the accuracy and automation of diagnostic processes.

METHODS. Analysis of literature from Pubmed, Google Scholar and the scientific electronic library eLibrary.ru using the keywords «thyroid», «cytology», «cytopathology», «fine-needle aspiration biopsy», «neural network» and «convolutional neural network». 12 articles published from 2018 to 2023 were selected for analysis.

RESULTS. The paper discusses the basic principles of the design of convolutional neural networks and the metrics that are used to assess their quality. An analysis of studies on the use of convolutional neural networks in the cytological diagnosis of the thyroid pathology was performed. According to the results, these neural networks classify pathological conditions with high accuracy and sensitivity, comparable to the work of an experienced cytologist. The accuracy of classification of papillary carcinoma can reach 99.7%. However, the lack of uniform standards for preparing images for training neural networks, the insufficient number of studies using multicenter data, and the narrow diagnostic range of available neural network models still limit the implementation of such AI systems in cytological diagnostic practice.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSION. The available research results on various options for using convolutional neural networks in the cytological diagnosis of the thyroid pathology have every chance of becoming the initiator of a serious paradigm shift in conventional cytopathology towards digital and computational cytopathology, in which the main functions will be performed by AI systems.

KEYWORDS: thyroid gland; thyroid nodule; convolutional neural network; artificial intelligence; fine-needle aspiration biopsy; cytodiagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

При плановом ультразвуковом исследовании щитовидной железы (ЩЖ) могут выявляться очаговые образования, отличающиеся по сонографическим параметрам от остальной ткани и имеющие четкие границы. Обычно они обнаруживаются у 48% пациентов [1]. При этом по протоколу необходима оценка их размера, расположения, эхогенности, четкости границ и наличия кальцификатов. Однако сами по себе ультразвуковые характеристики несут незначительную информацию о морфологии зоны интереса и, соответственно, степени риска развития неопластического процесса. В связи с этим возникает необходимость морфологической верификации этих образований при помощи цитологического исследования. В большинстве случаев узловые образования ЩЖ являются доброкачественными, однако около 5% имеют онкологическую трансформацию различного характера.

Показаниями к проведению тонкоигльной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) являются либо сонографические критерии, изложенные в различных модификациях классификации TIRADS [2, 3], либо национальные клинические рекомендации по лечению патологии ЩЖ, например, клинические рекомендации «Дифференцированный рак щитовидной железы», утвержденные Минздравом России [4]. Цитологическое исследование ТАПБ щитовидной железы является золотым стандартом обследования, позволяя быстро диагностировать доброкачественные и злокачественные поражения, избавив пациента от ненужного хирургического вмешательства. Точность метода составляет 89–95% [5], чувствительность — 68–98%, специфичность — 56–100% [6]. Однако надежность метода вариабельна, а результат исследования зависит как от квалификации цитолога, так и от качества исследуемого препарата (материал может быть неинформативным из-за затемнения от форменных элементов крови, повреждения или недостаточного количества клеток), что впоследствии затрудняет идентификацию патологий. Для стандартизации в цитологической диагностике опухолевой и неопухолевой патологии ЩЖ используется система классификации Bethesda, которая разделяет результаты исследования на шесть групп различных категорий риска злокачественности образования (I–VI) и определяет дальнейшие действия, например, повторная биопсия, наблюдение или хирургическое вмешательство [7]. В 15–30% результатов диагностики по этой классификации имеется неопределенность в III (атипия фолликулярного эпителия неясного значения) и IV категориях (фолликулярная опухоль, вероятно, аденома или рак), т.е. определении доброкачественности или злокачественности опухоли. Результаты метаанализов свидетельствуют о риске наличия злокачественных новообразований в III и IV категориях в 30,5 и 28,9% соответственно [5, 8].

Проведение хирургической резекции образований ЩЖ для окончательного гистологического анализа позволяет с высокой точностью определить характер патологического процесса, но не предполагает возможность принятия предоперационных решений, что подвергает пациента риску развития периоперационного стресса и последствий самого оперативного вмешательства. Частота хирургической резекции ЩЖ составляет 20–25% для всех типов узловых образований, при этом менее половины из них оказываются действительно злокачественными при окончательном гистологическом исследовании [9]. Чтобы исключить неоправданные хирургические вмешательства, нужны быстрые и точные методы ранней диагностики рака. Стандартная/традиционная цитодиагностика трудозатратна и требует высокой квалификации специалиста-цитолога. Молекулярно-генетические анализы спорных узловых образований ЩЖ внедряются в практическую медицину, но в настоящее время их широкое применение ограничено из-за недостаточной доступности и дороговизны. Кроме того, они демонстрируют различную чувствительность и специфичность с тенденцией к занижению вероятности наличия онкологической патологии [10]. За последние годы значительно продвинулась разработка и внедрение в цитодиагностику ЩЖ методов искусственного интеллекта (ИИ), которые привнесли новые возможности для повышения эффективности и точности диагностики [11, 12].

Основной целью развития систем на основе ИИ является разработка таких компьютерных систем, которые способны решать проблемы, не будучи явно запрограммированными. В связи с накоплением в последние годы наборов данных из различных областей, улучшением вычислительных мощностей и доступностью программных библиотек с открытым исходным кодом, активно развивается и внедряется машинное обучение (МО) — одна из областей ИИ, специалисты которой занимаются разработкой «умных» алгоритмов для выполнения задач регрессии, классификации и кластеризации. Такие алгоритмы по мере обработки больших массивов данных (т.е. процесса обучения) улучшают показатели эффективности решения задачи. На основе маркировки обучающих данных МО подразделяется на контролируемое и неконтролируемое. При контролируемом обучении выходным данным присваивается специальная метка, которая отражает истинную характеристику анализируемого объекта, а входными данными являются параметры этого объекта. После многократного анализа данных с метками модель может правильно характеризовать новые входные данные без меток. В неконтролируемом обучении не требуется использование меток, т.е. алгоритм сам старается найти зависимости в представленных данных. Примером неконтролируемого обучения является кластеризация подгрупп рака молочной железы на основе гистологических признаков [13].

Одной из самых популярных областей МО является применение искусственных нейронных сетей (ИНС) в рамках так называемого глубокого обучения. Такие системы называют «глубокими», потому что они состоят из множества слоев, в каждый из которых включено определенное количество вычислительных единиц (нейронов). ИНС успешно решают задачи по анализу изображений и видео, распознаванию речи. В биомедицине ИНС находят применение для исследования взаимодействия разрабатываемых лекарств с потенциальными мишенями, прогнозирования побочных эффектов от лекарств, автоматизации интерпретации медицинских данных, прогнозирования госпитализации и смертности [14]. В диагностике заболеваний ЩЖ развиваются методы МО на основе анализа данных ультразвуковых, радиологических и цитологических исследований [15].

В этой работе будет рассмотрено использование сверточных нейронных сетей (СНС) для цитологической диагностики патологии ЩЖ. Такие нейронные сети хорошо распознают формы и текстуры на изображениях и выполняют классификацию с высокой точностью и чувствительностью. СНС автоматически анализируют важные детали изображений (признаки) без необходимости указания со стороны человека, на что обращать внимание, что делает процесс идентификации и классификации изображений более эффективным. Использование СНС в цитологической диагностике в будущем может снизить рабочую нагрузку цитологов, ускоряет сортировку и анализ изображений, выделяя наиболее значимые для специалиста случаи. Далее будут рассмотрены основы строения СНС, принцип их функционирования и наиболее распространенные показатели, используемые при классификации изображений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием комбинирования группы ключевых слов «thyroid», «cytology», «cytopathology», «fine-needle aspiration biopsy» с группой «neural network», «convolutional neural network» и их аналогов на русском языке нами выбрана и проанализирована литература из таких баз данных: Pubmed, Google Scholar и научная электронная библиотека eLibrary.ru. Изначальная выборка содержала 42 статьи, из которых затем отбирались только те исследования, в которых применялись СНС для анализа цитологических изображений ЩЖ. Для анализа отобрано 12 статей, все из которых были опубликованы в период с 2018 по 2023 гг. Изучены аннотации и полнотекстовые версии публикаций.

ОСНОВЫ СНС

Основа для развития СНС была заложена экспериментальными исследованиями структуры зрительной коры головного мозга кошек и обезьян, которые проводили Дэвид Х. Хьюбел и Торстен Визель в 1950–60-х гг. За эти исследования они были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1981 г. [16]. Исследования показали, что многие нейроны зрительной коры обладают небольшими локальными рецептивными полями и активируются только при наличии стимулов в определенной области поля зрения. Перекрывание рецептивных

полей различных нейронов обеспечивает покрытие всего поля зрения. Хьюбел и Визель обнаружили, что нейроны могут иметь одно и то же рецептивное поле, но отвечать на различные простые геометрические формы. Более того, были выявлены нейроны с более сложными рецептивными полями, реагирующие на комбинации базовых образов. Эти наблюдения привели к созданию модели организации зрительных нейронов, в которой нейроны более высокого уровня используют выходы соседних нейронов более низкого уровня.

Остановимся на том, как работают СНС (рис. 1), анализируя изображения на наличие определенных признаков. Это достигается путем применения набора фильтров к изображению, каждый из которых «смотрит» на определенный тип особенностей, таких как края, углы, текстуры или более сложные паттерны. Фильтр — это математическая матрица небольшого размера (например, 3x3 или 5x5), которая содержит весовые коэффициенты, определяющие, какие признаки фильтр будет извлекать из изображения. По сути, фильтр является моделью рецептивного поля нейрона. Фильтр перемещается по растровой сетке изображения и на каждой позиции определяет характерные паттерны из соответствующего участка изображения. Этот процесс называется свёрткой. После сканирования изображения каждым фильтром создается карта признаков. После свёртки следует процесс пулинга (pooling), который обеспечивает уменьшение пространственного объема карты признаков с селекцией наиболее значимых. Также пулинг помогает повысить устойчивость нейронной сети к незначительным изменениям в изображениях, таким как смещения или искажения. Операции свёртки и пулинга повторяются многократно, каждый раз все более уточняя и конкретизируя признаки, которые сеть может распознать. Карта признаков, полученная после операций свёртки и пулинга, представляет собой многомерный массив (тензор) числовых значений пикселей, который на финальном этапе извлечения признаков преобразуется в одномерный массив путем процедуры разворачивания многомерного массива (flattening). Затем этот массив передается в нейронную сеть с полносвязными слоями, которая выполняет классификацию изображения. В полносвязном слое каждый нейрон (его математическая модель) соединен со всеми нейронами предыдущего слоя. Значимость каждой связи определяется весовым коэффициентом. На каждом полносвязном слое массив признаков умножается на матрицу весовых коэффициентов, а результат передается функции активации, которая формирует нелинейные связи в нейронной сети, что способствует обнаружению сложных зависимостей данных. Последний полносвязный слой, называемый выходным слоем, создает конечные выходные значения сети, представляющие собой вероятности классов изображений (рак или доброкачественное узловое образование).

Обучение СНС происходит с использованием метода, известного как обратное распространение ошибки. Сначала через сеть проходят данные изображения и делается прогноз. Затем выполняется сравнение прогноза сети и истинного значения, и на основе этого сравнения вычисляется ошибка. После этого ошибка распространяется обратно по сети, корректируя весовые коэффициенты

связей между нейронами таким образом, чтобы минимизировать ошибку. Этот процесс повторяется множество раз на большом наборе обучающих данных, позволяя сети «научиться» распознавать и классифицировать изображения. Несмотря на то, что нейронные сети демонстрируют точные результаты, при обсуждении проблем их использования встречается понятие «черный ящик» [17]. Оно характеризует непонятный для человека процесс извлечения признаков внутри слоев нейронной сети путем сложных нелинейных операций над входными данными и отсутствие обоснования получаемых прогнозов.

Ключевым моментом для успешного обучения СНС является объем выборки тренировочных изображений. В зависимости от конкретной задачи, для решения которой будет использоваться обученная СНС, этот объем будет отличаться в зависимости от доступности данных и сложности паттернов классифицируемых изображений. По мнению Вакаев и соавт. [18], для эффективного обучения СНС должен использоваться датасет размером не менее 17 тыс. изображений. В случае применения СНС для классификации микрофотографий цитологических препаратов ЩЖ использовались датасеты размером от нескольких сотен [19] до 150 тыс. [11] изображений.

При использовании СНС в цитологической диагностике патологии ЩЖ распространенной практикой является извлечение изображений диагностических областей из целнопрепаратных изображений (ЦПИ), полученных

с помощью специального сканирующего оборудования [11]. Такой подход позволяет получить достаточного много изображений, подходящих для обучения СНС. Для расширения размера выборки изображений часто применяется аугментация — процесс искусственного увеличения разнообразия изображений посредством применения к ним различных трансформаций: поворотов, отражений, изменения масштаба, сдвигов, изменений яркости и контраста и т.д.

Для характеристики успешности обучения СНС используют ряд показателей, которые оценивают производительность модели. В рамках данной работы мы приводим характеристики основных показателей, которые используются в рассматриваемых далее исследованиях по применению СНС в цитологической диагностике патологии ЩЖ (табл. 1).

Для конкретной задачи специалистами в области МО могут создаваться собственные уникальные архитектуры СНС, однако имеется уже ряд разработанных моделей, которые хорошо зарекомендовали себя для классификации цитологических изображений: EfficientNet, Inception, VGG, U-Net, SegNet, DenseNet, ResNet, GoogleNet, AlexNet [20]. Эти архитектуры предварительно обучены на естественных изображениях из базы данных ImageNet. Они точно и быстро обнаруживают признаки клеточной атипии на цитологических снимках, например, сеть AlexNet показала свою эффективность в выявлении рака шейки матки с точностью 99% [21].

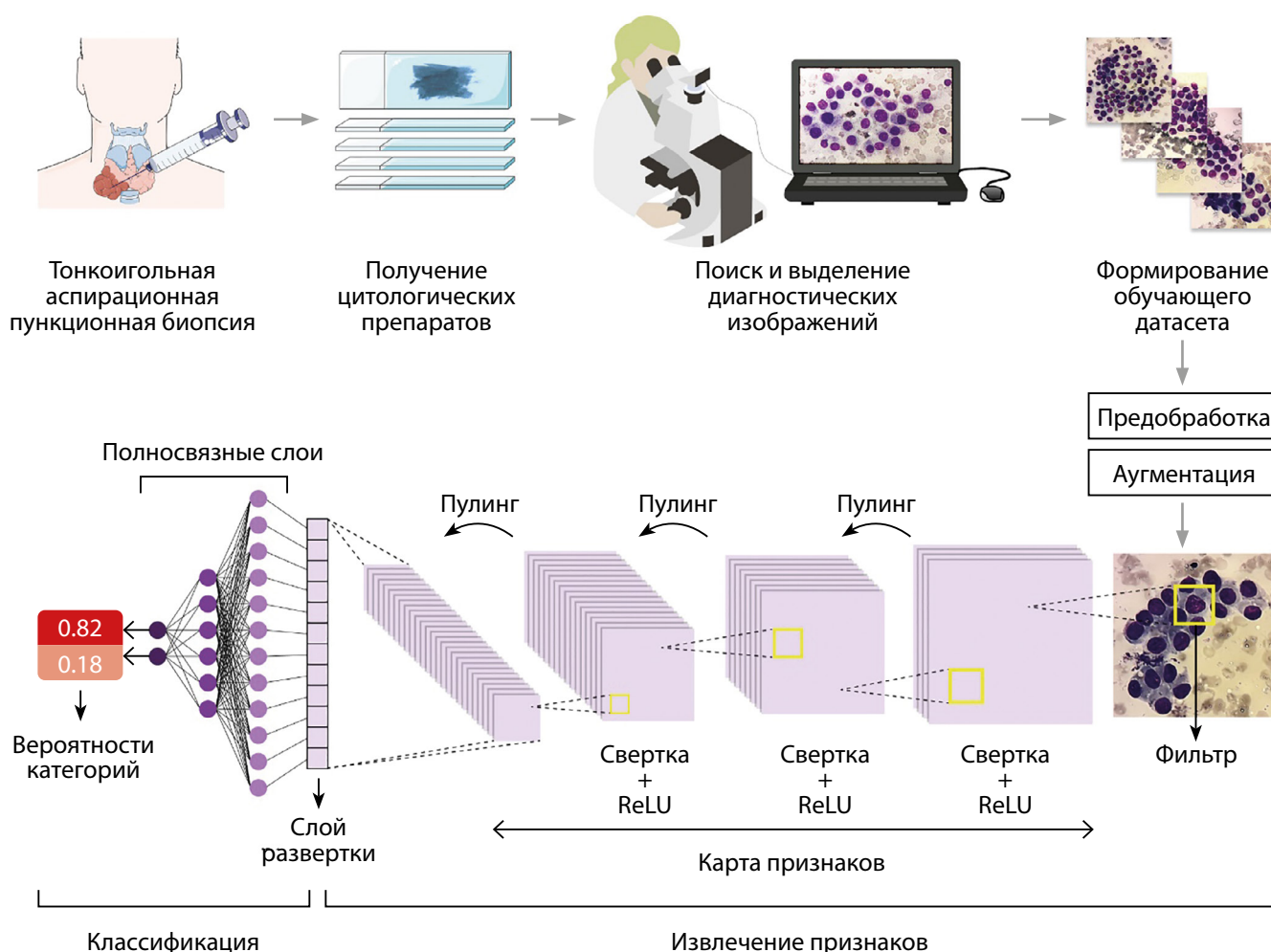


Рисунок 1. Алгоритм обучения СНС для цитологической диагностики патологии щитовидной железы.

Таблица 1. Основные показатели, используемые для оценки производительности СНС

Показатель	Формула вычисления	Описание
Общая точность (accuracy)	$\frac{T_p + T_n}{T_p + F_p + T_n + F_n} \cdot 100\%$	Доля правильных прогнозов по отношению ко всем выполненным прогнозам
Точность (precision)	$\frac{T_p}{T_p + F_p} \cdot 100\%$	Доля правильных положительных прогнозов по отношению ко всем положительным прогнозам
Полнота (recall) / чувствительность (sensitivity)	$\frac{T_p}{T_p + F_n} \cdot 100\%$	Доля правильных положительных прогнозов по отношению ко всем положительным случаям
Специфичность (specificity)	$\frac{T_n}{T_n + F_p} \cdot 100\%$	Доля правильных отрицательных прогнозов по отношению ко всем истинным отрицательным случаям
Оценка F1 (F1-score)	$\frac{2 \cdot p \cdot r}{p + r} \cdot 100\%$	Среднее гармоническое значение точности и чувствительности
AUC (area under curve)	—	Площадь под графиком, который иллюстрирует соотношение между чувствительностью и специфичностью модели при разных порогах классификации. Значение варьирует от 0,5 (случайное угадывание) до 1 (идеальная модель)

Примечание. T_p — количество истинных положительных прогнозов, T_n — количество истинных отрицательных прогнозов, F_p — количество ложных положительных прогнозов, F_n — количество ложных отрицательных прогнозов, p — точность (precision), r — полнота (recall). В машинном обучении за положительный случай принимается наиболее редкое явление, а более частое — за отрицательный.

ПРИМЕНЕНИЕ СНС В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В последние годы был выполнен ряд исследований по применению СНС для классификации патологии ЩЖ, продемонстрировавших обнадеживающие результаты, которые могут заложить основу для разработки интеллектуальных инструментов для раннего выявления злокачественных новообразований. В таблице 2 представлена сводная информация по последним исследованиям в этом направлении.

Sanjal и соавт. разработали СНС для классификации папиллярного рака ЩЖ по микрофотографиям препаратов ТАПБ [19]. Из 20 цитологических препаратов (20 пациентов), полученных от двух разных медицинских центров Северной Индии, был сформирован датасет из 370 изображений с разрешением 512x512 пикселей, каждое из которых представляло область диагностического интереса. Для обучения СНС датасет был разделен на два класса: 184 цитологических изображения папиллярного рака, 186 изображений доброкачественных новообразований (коллоидного зоба, фолликулярных новообразований и лимфоцитарного тиреоидита). В исследование включали только цитологически подтвержденные случаи папиллярного рака, пограничные случаи не использовались. Для исследования обобщающей способности СНС анализировать данные, полученные разнородным образом, микрофотографии для формирования датасета были сделаны на двух моделях микроскопов с использованием объективов с разными увеличениями (10x и 40x). Наилучших показателей сеть достигла, когда общий прогноз о наличии рака формировался после комби-

нированного анализа фотографий, сделанных при двух увеличениях: общая точность — 85,1%, чувствительность — 90,5% и специфичность — 83,3%. Тем не менее авторы указывают на недостатки сети, когда расплывчатые папиллярные образования фолликулярных клеток ошибочно идентифицируются как папиллярный рак.

Guan и соавт. [22] использовали две архитектуры СНС VGG-16 и Inception-v3 для классификации папиллярного рака. Для исследования использовали 279 цитологических препаратов, полученных методом жидкостной цитологии, из которых 159 характеризовались как папиллярный рак, а 120 были охарактеризованы как неонкологическая патология. Все случаи рака по системе классификации Bethesda имели классы V или VI с гистологическим подтверждением. Доброкачественные случаи имели класс II, но так как пациентам не проводилась хирургическая операция, гистологического подтверждения не было. Исходные изображения были получены путем оцифровки препаратов при 400x увеличении. Затем изображения нарезали на фрагменты размером 224x224 пикселя, которые содержали фолликулярные клетки. В итоге датасет содержал 887 изображений (476 случаев рака и 411 доброкачественных новообразований). Посредством отражений и вращений изображений датасет был увеличен в восемь раз и разделен на обучающую и тестовую группы в соотношении 6:1. Из двух рассматриваемых архитектур СНС наилучшие показатели продемонстрировала VGG-16: общая точность — 97,7% (95% на уровне пациентов), чувствительность — 100% и специфичность — 94,9%. Дополнительно авторы исследовали характеристики клеточных ядер, которые автоматически извлекали из изображений и сравнивали

Таблица 2. Исследования по использованию СНС для цитологической диагностики щитовидной железы

Год / ссылка	Цель	Тип СНС	Датасет	Результаты
2018 / Sanyal и соавт. [19]	Бинарная классификация папиллярного рака	Модель разработана авторами	370 изображений из 20 препаратов (184 — папиллярный рак, 186 — другие патологии)	Acc. — 85,1% Sen. — 90,5% Spec. — 83,3%
2019 / Guan и соавт. [22]	Бинарная классификация папиллярного рака	VGG-16, Inception-v3	887 изображений из 279 препаратов (476 — папиллярный рак, 411 — доброкачественные)	Acc. — 97,7% Sen. — 100% Spec. — 94,9%
2020 / Elliott Range и соавт. [25]	Классификация злокачественных и доброкачественных поражений	2 СНС на основе VGG11	1000 изображений из 908 препаратов	Sen. — 92% Spec. — 90,5% AUC — 0,932
2022 / Dov и соавт. [26]	Оценка согласованности ИИ-системы с работой цитолога	2 СНС на основе VGG11	100 изображений из последовательных 109 ТАПБ	Коэффициент статистики Коэна (к) 0,924
2022 / Duan и соавт. [27]	Классификация злокачественных и доброкачественных поражений	YOLOv4, EfficientNet	29 780 изображений для модели обнаружения и 63 356 изображений для модели классификации из 360 препаратов	Acc. — 97,9% Prec. — 97,8% Rec. — 98,1% F1 — 97,9%
2022 / Duc и соавт. [28]	Бинарная классификация папиллярного рака	DenseNet	367 изображений (222 — папиллярный рак, 145 — доброкачественные)	Acc. — 99,7% Sen. — 97,3% Spec. — 94,1%
2023 / Alabarak и соавт. [17]	Классификация фолликулярной аденомы и фолликулярного рака	Модель разработана авторами	886 изображений из 43 клинических случаев (527 изображений фолликулярной аденомы и 359 изображений фолликулярного рака)	Acc. — 78% Sen. — 88,4% Spec. — 64% AUC — 0,87
2023 / Hirokawa и соавт. [11]	Классификация 9 типов патологий щитовидной железы	EfficientNet	148 395 изображений из 393 узловых образований щитовидной железы	Для большинства категорий AUC > 0,95 (кроме MTC и PDTC)
2023 / Jang и соавт. [31]	Распознавание неинформативных препаратов ТАПБ	FNA-Net, разработана авторами	287 изображений от 6 пациентов	F1 — 0,81 AUC — 0,84

Примечание. Acc. — общая точность (accuracy), Sen. — чувствительность (sensitivity), Spec. — специфичность (specificity), Prec. — точность (precision), Rec. — полнота (recall), F1 — оценка F1, AUC — площадь под ROC-кривой, MTC — медуллярный рак щитовидной железы, PDTC — низкодифференцированный папиллярный рак щитовидной железы, ТАПБ — тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия.

по категориям. Полученные численные показатели, отражающие количество контуров, периметр и площадь клеток, а также средняя интенсивность пикселей были статистически больше у злокачественных клеток.

Заслуживает внимания цикл работ группы исследователей из США по автоматизации диагностики патологии ЩЖ. Dov и соавт. высказали идею о том, что для цитологической диагностики узловых образований ЩЖ может использоваться тандем нейронных сетей [23]. Сначала идентифицируются области на ЦПИ, содержащих группы фолликулярных клеток, а затем эти области используются для прогнозирования злокачественных новообразований по категориям Bethesda [24]. Реализация этого подхода была изложена в работе Elliott Range и соавт. [25], в которой исследователи разработали систему из двух СНС на основе архитектуры VGG11. Первая сеть использовалась для определения на изображениях информативных областей фолликулярных клеток; вторая

сеть анализировала эти области и прогнозировала классификационную категорию и ассоциированный прогноз о доброкачественности или злокачественности новообразований. Обучающие изображения были сформированы из 908 биопсий (от 659 пациентов) с гистологическим подтверждением, окрашенных по Папаниколау. Для обучения первой СНС патологоанатом вручную выделял области диагностического интереса, неинформативные участки выделялись случайным образом, так как большая часть площади ЦПИ не содержит клеточного материала. С использованием первой СНС из изображений было извлечено 1000 областей с наивысшей степенью информативности, которые впоследствии использовались для обучения второй СНС, выполняющей роль классификатора. Система достигла общей точности 90,8%, чувствительности 92,0%, специфичности 90,5% и AUC 0,932. Последний показатель был сопоставим с уровнем первоначального диагноза цитолога (0,931). Для

улучшения точности прогнозов злокачественности новообразований было создано правило, комбинирующее решения алгоритма СНС и цитолога. Алгоритм представлял прогнозы только для случаев, изначально классифицированных специалистом как неопределенные поражения, которые не являются доброкачественными или злокачественными и относятся к категориям III и IV по классификации Bethesda [7], а именно: атипия фолликулярного эпителия неясного значения, фолликулярная опухоль и подозрение на фолликулярную опухоль. Это привело к увеличению AUC с 0,931 до 0,962 и повышению специфичности с 90,5 до 92,9%. По мнению авторов, использование систем СНС в качестве вспомогательного инструмента для цитологической диагностики способствует устранению неоднозначностей при рассмотрении трудной классифицируемых случаев патологии ЩЖ [12].

На основе полученных результатов этот же коллектив [26] разработал программу для выделения информативных участков и диагностики по ЦПИ и протестировал ее в сравнении с работой цитолога. Для этого цитолог просматривал ЦПИ от 109 последовательных ТАПБ ЩЖ и записывал диагноз. В то же время алгоритм программы проводил скрининг и отбирал 100 информативных участков из каждого изображения, которые спустя 117 дней демонстрировались специалисту для постановки диагноза. Оценка соответствия между диагнозами с помощью метода κ -статистики Коэна продемонстрировала высокий уровень совпадений между диагнозами ($\kappa=0,924$). Среднее время, затраченное на постановку диагноза с использованием программы, составило 81,6 секунды, что указывает на потенциальную перспективность использования этого инструмента для снижения рабочей нагрузки цитолога. Однако недостатком этого исследования является участие в нем только одного цитолога.

Duan и соавт. предложили систему автоматизированной диагностики на основе двух модулей СНС для автоматического скрининга рака щитовидной железы по ЦПИ [27]. Для обучения нейронных сетей исследователи собрали 360 препаратов жидкостной цитологии ТАПБ из нескольких медицинских учреждений. Из исходного набора препаратов формировали два датасета изображений: первый — для обнаружения диагностических областей, второй — для бинарной классификации по категориям системы Bethesda (II — доброкачественные, III–VI — злокачественные). Для обнаружения диагностических областей использовалась архитектура YOLOv4 — производная сеть четвертого поколения сети YOLO, нацеленная на оптимальный баланс между количеством свёрточных слоев и количеством параметров. В качестве классификатора использовалась архитектура EfficientNet, которая обеспечивает более высокие значения точности по сравнению с другими моделями, благодаря использованию масштабирования по глубине, ширине и разрешению. После классификации система демонстрировала врачу 10 изображений с наибольшей вероятностью злокачественности. На обучающем наборе классификационный модуль достиг общей точности 97,9%, точности 97,8%, оценки F1 97,9%, полноты 98,1%. При этом на тестовом наборе изображений модуль EfficientNet продемонстрировал точность 78,7%, а в комбинации с YOLOv4 — 81,8%. Этот результат показывает

способность предлагаемой системы избегать игнорирования истинно отрицательных прогнозов, когда случаи похожи на положительные.

Перспективная работа была проведена Alabrak и соавт., которые использовали собственно разработанную архитектуру СНС для диагностирования патологий ЩЖ IV категории Bethesda [17]. Эта категория включает как фолликулярную аденому, так и фолликулярный рак. Эти патологии сложно отличить друг от друга цитологическими методами, поэтому требуется резекция для проведения гистологического исследования и определения капсулярного и лимфо-васкулярного состояния опухоли. Так как фолликулярные аденомы клинически безвредны, особенную диагностическую ценность представляет выявление фолликулярного рака. Для обучения модели использовали 886 изображений, из которых 527 изображений (28 клинических случаев) характеризовали фолликулярную аденому, а 359 изображений (15 клинических случаев) — фолликулярный рак. Обученная модель при дифференциации фолликулярной аденомы от фолликулярного рака достигла общей точности 78,0%, чувствительности 88,4%, специфичности 64% и AUC 0,87.

Hirokawa и соавт. на момент написания статьи провели самое масштабное исследование по применению СНС для диагностики 9 типов патологии ЩЖ: доброкачественных образований, анапластического рака, фолликулярной аденомы, фолликулярного рака, медуллярного рака, оксифильной фолликулярной опухоли, папиллярного рака, низкодифференцированного рака и лимфомы ЩЖ [11]. Для обучения СНС на основе архитектуры EfficientNetV2-L использовали 148 395 фрагментированных изображений мазков ТАПБ из 393 узловых образований. Большинство категорий модель эффективно различала ($AUC>0,95$), однако при оценке низкодифференцированного и медуллярного рака показатели были ниже: 0,49 и 0,91 соответственно. Системе было трудно отличить низкодифференцированный онкологический процесс от папиллярного, медуллярного и фолликулярного рака, показатель полноты для этого случая был самым низким (35,4%). Также была выполнена правильная классификация для 16 из 35 новообразований, которые изначально были отнесены к группе атипии неопределенной значимости. При классификации злокачественности узловых образований этой группы показатели чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности составили 94,4%, 15,4%, 60,7% и 66,7% соответственно. Отдельного внимания заслуживает возможность разработанной модели отличать фолликулярную аденому от фолликулярного рака, которые обычно дифференцируют по гистологическим и клиническим признакам. Показатель полноты для указанных патологий составил 86,7 и 93,9% соответственно. Несмотря на ограничения и недостатки разработанной системы, включающей снижение специфичности для узловых образований с неопределенными атипиями и худшие показатели для низкодифференцированных форм рака, полученные авторами результаты демонстрируют возможности применения систем на основе СНС для классификации широкого спектра патологий ЩЖ.

Наилучшие показатели точности прогнозирования папиллярного рака с применением СНС продемонстрировали в своем исследовании Duc и соавт. [28].

Цитологические изображения препаратов жидкостной цитологии ThinPrep автоматическим методом были разбиты на фрагменты, аннотированы двумя опытными цитологами, а затем разделены на обучающие, валидационные и тестовые подгруппы. Для формирования датасета использовали 367 оригинальных изображений, из которых 222 случая папиллярного рака и 145 случаев доброкачественных новообразований. Для классификации изображений сравнивали эффективность нескольких типов архитектур СНС: ResNet, DenseNet и Inception. Наилучшие показатели классификации рака по цифровым изображениям тестового набора были достигнуты с использованием архитектуры DenseNet161: общая точность — 95,6%, чувствительность — 97,3%, специфичность — 94,1%. За счет применения метода ансамблевого обучения путем комбинации с несколькими моделями СНС классификатора AdaBoost удалось повысить точность классификации до 99,7%. Повышение точности прогнозирования также было достигнуто посредством цветовой нормализации изображений по методу Рейнхарда [29].

Модели на основе СНС также могут использоваться для распознавания неинформативных препаратов ТАПБ, частота встречаемости которых может варьировать от 3 до 38% [30]. Jang и соавт. первыми разработали ансамблевую модель FNA-Net, которая позволяет *in situ* проводить оценку неокрашенных мазков аспиратов ткани ЩЖ для выявления препаратов, которые не несут диагностической ценности [31]. Система состоит из двух моделей глубокого обучения для обнаружения кластеров фолликулярных клеток: классификатора ЦПИ и сети Faster R-CNN. Датасет состоял из 205 обучающих изображений, по 41 изображению в валидационной и тестовой выборках. Для проверки способности модели идентифицировать полезные для диагностики препараты авторы создали 10 000 дополнительных наборов данных из исходной тестовой выборки путем многократного случайного отбора групп (по 41 изображению от 6 пациентов). Авторам удалось достичь оценки F1 0,81 и AUC 0,84 при обнаружении недиагностических препаратов, на которых содержалось меньше шести клеточных кластеров. Более высокие показатели достигались, когда порог достоверности был повышен до десяти кластеров — оценка F1 0,915 и AUC 0,953.

ОБСУЖДЕНИЕ

По прогнозам, к 2030 г. рак щитовидной железы может стать четвертым по распространенности среди онкологических заболеваний [32]. Разработка новых эффективных методов ранней диагностики папиллярного рака ЩЖ, как одной из ведущих причин оперативных вмешательств при онкологической патологии во многих странах, является актуальным и перспективным направлением для обеспечения оптимального лечения пациентов. В последние годы разработка и применение методов ИИ в медицинской диагностике значительно продвинулись, создавая новую парадигму цифровой и вычислительной цитопатологии [15]. Традиционная практика использования светового микроскопа и ручного анализа препаратов, оставшаяся неизменной на протяжении последнего века, начала трансформироваться под влиянием

этих инноваций. В данном исследовании мы проанализировали случаи использования СНС для классификации цитологических изображений ЩЖ. Во всех исследованиях СНС классифицируют патологические состояния ЩЖ с высокой точностью и чувствительностью, сравнимой с работой опытного цитолога. Тем не менее имеется ряд проблем, изложенных ниже, которые ограничивают внедрение СНС в клиническую практику.

В первую очередь, необходима стандартизация методов получения датасетов обучающих изображений для корректного сравнения эффективностей разных нейросетевых моделей. В некоторых работах получение диагностических фрагментов осуществлялось ручным способом [19, 22], однако для получения больших датасетов этот метод является трудоемким. Более перспективным способом является разработка интеллектуальных систем, в которых получение диагностических изображений будет происходить автоматическим способом (за счет возможности применения СНС для сегментации изображений) с последующей их диагностикой в нейросетевом модуле, ответственном за классификацию [26]. Для реализации такого подхода необходимо внедрение в работу организаций здравоохранения оборудования для сканирования цитологических препаратов и разработки программного обеспечения, которое из ЦПИ сможет выделять релевантные изображения для выполнения непосредственно диагностического этапа анализа.

Еще одним существенным недостатком текущих результатов использования СНС для цитологической диагностики является малое количество исследований, в которых обучающие изображения формировались из разных учреждений. Это может быть причиной неточных результатов при трансляции модели в других организациях, поскольку методики подготовки препаратов и изображений могут отличаться. Для решения этой проблемы необходимо проводить исследования с использованием многоцентровых наборов данных, которые будут включать изображения из различных лечебных учреждений и разнообразных групп пациентов. Для успешного развития данного направления необходимо, чтобы каждое учреждение, в котором выполняется цитологическая диагностика, имело базу данных цифровых фотографий цитологических препаратов.

Большинство исследований СНС в цитологической диагностике патологии ЩЖ было связано с классификацией папиллярного рака, фокусируясь на разделении препаратов на две категории: доброкачественные и злокачественные. Однако подобный фокус на бинарной классификации ограничивает способность моделей СНС различать другие, менее распространенные, но серьезные патологии ЩЖ: фолликулярные неоплазии, медуллярные и анапластические формы рака и другие атипичные или доброкачественные образования. Дальнейшие исследования должны стремиться к созданию более сложных моделей, способных классифицировать разные состояния ЩЖ, что позволит клиницистам принимать более обоснованные решения о лечении и последующем наблюдении пациентов.

Перед внедрением технологий на основе СНС в практику цитологической диагностики необходимо провести тщательную оценку их эффективности, переносимости и свободы от предвзятости. Процесс внедрения должен

быть постепенным и поэтапным, даже после подтверждения эффективности СНС на тестовых наборах данных, чтобы обеспечить надлежащее доверие к этой технологии со стороны клиницистов и регулирующих органов. Для успешного и безопасного использования таких систем в медицинской практике будущие исследования должны быть направлены на изучение того, как они будут влиять на принятие решений врачами, учитывая как возможные улучшения точности диагностики, так и потенциальные риски. Эти исследования помогут создать безопасные и эффективные интеллектуальные решения, которые ускорят процессы диагностики патологии ЩЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе мы рассмотрели значимые достижения последних лет в области применения СНС в цитологической диагностике патологии ЩЖ. Несмотря на то, что исследований в этом направлении пока немного, но все они демонстрируют высокую эффективность применения СНС для сегментации и классификации цитологических изображений. Полученные результаты имеют все шансы послужить инициатором серьезного сдвига парадигмы привычной цитопатологии в сторону цифровой и вычислительной цитопатологии. Для более

быстрого внедрения интеллектуальных инструментов на основе СНС в клиническую практику необходимо проведение дополнительных многоцентровых исследований, которые помогут разрешить проблемы стандартизации изображений и расширения диагностического спектра нейросетевых моделей.

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. Солопов М.В. — разработка концепции исследования, анализ литературы, написание основного текста статьи, подготовка рисунков; Кавелина А.С. — разработка концепции исследования, анализ литературы; Попандопуло А.Г. — написание вводной части статьи, научное консультирование; Турчин В.В., Ищенко Р.В., Филимонов Д.А. — научное консультирование и редактирование статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Tran NQ, Le BH, Hoang CK, Nguyen HT, Thai TT. Prevalence of thyroid nodules and associated clinical characteristics: findings from a large sample of people undergoing health checkups at a university hospital in Vietnam. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023;16:899-907. doi: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S410964>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2015.0020>
- Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883. doi: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDZ400>
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Дифференцированный рак щитовидной железы». [The Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Differentiated thyroid cancer». (in Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/329_1. Ссылка активна на 13.08.2024
- Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol*. 2012;56(4):333-339. doi: <https://doi.org/10.1159/000339959>
- Kezlarian B, Lin O. Artificial intelligence in thyroid fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol*. 2021;65(4):324-329. doi: <https://doi.org/10.1159/000512097>
- Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, Vanderlaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039-1044. doi: <https://doi.org/10.1089/THY.2023.0141>
- Vuong HG, Ngo HT, Bychkov A, et al. Differences in surgical resection rate and risk of malignancy in thyroid cytopathology practice between Western and Asian countries: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(4):238-249. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCY.22228>
- Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(3):181-187. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCY.21631>
- Van Den Heede K, Tolley NS, Di Marco AN, Palazzo FF. Differentiated thyroid cancer: A health economic review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2253. doi: <https://doi.org/10.3390/CANCERS13092253/S1>
- Hirokawa M, Niioka H, Suzuki A, et al. Application of deep learning as an ancillary diagnostic tool for thyroid FNA cytology. *Cancer Cytopathol*. 2023;131(4):217-225. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCY.22669>
- Dov D, Elliott Range D, Cohen J, et al. Deep-learning-based screening and ancillary testing for thyroid cytopathology. *Am J Pathol*. 2023;193(9):1185-1194. doi: <https://doi.org/10.1016/J.AJPATH.2023.05.011>
- Harrison JH, Gilbertson JR, Hanna MG, et al. Introduction to artificial intelligence and machine learning for pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(10):1228-1254. doi: <https://doi.org/10.5858/ARPA.2020-0541-CP>
- Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J R Soc Interface*. 2018;15(141):20170387. doi: <https://doi.org/10.1098/RSIF.2017.0387>
- Habchi Y, Himeur Y, Kheddar H, et al. AI in thyroid cancer diagnosis: techniques, trends, and future directions. *Systems*. 2023;11(10):519. doi: <https://doi.org/10.3390/systems11100519>
- Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol*. 1968;195(1):215-243. doi: <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.1968.SP008455>
- Alabrak MMA, Megahed M, Alkhouly AA, et al. Artificial intelligence role in subclassifying cytology of thyroid follicular neoplasm. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24(4):1379-1387. doi: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.4.1379>
- Bakaev M, Heil S, Khvorostov V, Gaedke M. How many data does machine learning in human-computer interaction need?: re-estimating the dataset size for convolutional neural network-based models of visual perception. *IT Prof*. 2023;25(2):23-29. doi: <https://doi.org/10.1109/MITP.2023.3262923>
- Sanyal P, Dr TM, Barui S, Das A, Gangopadhyay P. Artificial intelligence in cytopathology: a neural network to identify papillary carcinoma on thyroid fine-needle aspiration cytology smears. *J Pathol Inform*. 2018;9:43. doi: https://doi.org/10.4103/JPI.JPI_43_18
- Mall PK, Singh PK, Srivastav S, et al. A comprehensive review of deep neural networks for medical image processing: Recent developments and future opportunities. *Healthc Anal*. 2023;4:100216. doi: <https://doi.org/10.1016/J.HEALTH.2023.100216>

21. Mulmule PV, Kanphade RD. Classification of cervical cytology overlapping cell images with transfer learning architectures. *Biomed Pharmacol J.* 2022;15(1). doi: <https://doi.org/10.13005/bpj/2364>
22. Guan Q, Wang Y, Ping B, et al. Deep convolutional neural network VGG-16 model for differential diagnosing of papillary thyroid carcinomas in cytological images: a pilot study. *J Cancer.* 2019;10(20):4876. doi: <https://doi.org/10.7150/JCA.28769>
23. Dov D, Kovalsky SZ, Cohen J, Range DE, Henao R, Carin L. Thyroid cancer malignancy prediction from whole slide cytopathology images. *Proc Mach Learn Res.* 2019;106:553-570
24. Dov D, Kovalsky SZ, Assaad S, et al. Weakly supervised instance learning for thyroid malignancy prediction from whole slide cytopathology images. *Med Image Anal.* 2021;67:101814e. doi: <https://doi.org/10.1016/J.MEDIA.2020.101814>
25. Elliott Range DD, Dov D, Kovalsky SZ, Henao R, Carin L, Cohen J. Application of a machine learning algorithm to predict malignancy in thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(4):287-295. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCY.22238>
26. Dov D, Kovalsky SZ, Feng Q, et al. Use of machine learning-based software for the screening of thyroid cytopathology whole slide images. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(7):872-878. doi: <https://doi.org/10.5858/ARPA.2020-0712-OA>
27. Duan W, Gao L, Liu J, et al. Computer-assisted fine-needle aspiration cytology of thyroid using two-stage refined convolutional neural network. *Electronics.* 2022;11(24):4089. doi: <https://doi.org/10.3390/ELECTRONICS11244089>
28. Duc NT, Lee YM, Park JH, Lee B. An ensemble deep learning for automatic prediction of papillary thyroid carcinoma using fine needle aspiration cytology. *Expert Syst Appl.* 2022;188(4):115927. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2021.115927>
29. Reinhard E, Ashikhmin M, Gooch B, Shirley P. Color transfer between images. *IEEE Comput Graph Appl.* 2001;21(5):34-41. doi: <https://doi.org/10.1109/38.946629>
30. Houdek D, Cooke-Hubley S, Puttagunta L, Morrish D. Factors affecting thyroid nodule fine needle aspiration non-diagnostic rates: a retrospective association study of 1975 thyroid biopsies. *Thyroid Res.* 2021;14(1). doi: <https://doi.org/10.1186/S13044-021-00093-2>
31. Jang J, Kim Y, Westgate B, et al. Screening adequacy of unstained thyroid fine needle aspiration samples using a deep learning-based classifier. *Sci Rep.* 2023;13(1):13525. doi: <https://doi.org/10.1038/S41598-023-40652-1>
32. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-2921. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>

Рукопись получена: 16.06.2024. Одобрена к публикации: 14.08.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Солопов Максим Витальевич [Maksim V. Solopov];** адрес: Россия, 283016, Донецк, ул. Аравийская, д. 4, кв. 158 [address: 4 Aravijskaya street, apt. 158, 283016 Donetsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-4428>; SPIN-код: 3147-0739; e-mail: mxsolopov@yandex.ru

Кавелина Анна Станиславовна, к.м.н. [Anna S. Kavelina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0935-5065>; Scopus Author ID: 57190676738; SPIN-код: 1371-4024; e-mail: annakavelina@mail.ru

Попандопуло Андрей Геннадиевич, д.м.н., профессор [Andrey G. Popandopulo, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1869>; SPIN-код: 4336-2272; e-mail: pag.lctc@mail.ru

Турчин Виктор Васильевич [Victor V. Turchin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6461-4904>; SPIN-код: 3675-2361; e-mail: turchin.dn@mail.ru

Ищенко Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Ishchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>; SPIN-код: 9021-7370; e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Филимонов Дмитрий Алексеевич, д.м.н. [Dmitry A. Filimonov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>; SPIN-код: 1491-8262; e-mail: neuro.dnmu@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Солопов М.В., Кавелина А.С., Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Ищенко Р.В., Филимонов Д.А. Перспективы применения свёрточных нейронных сетей в цитологической диагностике узловых образований щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии.* — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13475>

TO CITE THIS ARTICLE:

Solopov MV, Kavelina AS, Popandopulo AG, Turchin VV, Ishchenko RV, Filimonov DA. Prospects for the application of convolutional neural networks in the cytological diagnosis of thyroid nodules. *Problems of Endocrinology.* 2025;71(3):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13475>

ФАКТОРЫ И СОСТОЯНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕКРЕЦИЮ И ФУНКЦИЮ ТРАНСКОРТИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ



© А. Шевз, Д.Г. Бельцевич, К.Ш. Гаджиева*, Х.В. Багирова, А.К. Эбзеева, А.Н. Романова, М.М. Гаджимурадова, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Известно, что основная масса стероидных гормонов в крови находится в связанном с белками-переносчиками состоянии. Транскортин (кортикостероид-связывающий глобулин, SERPINA6), являясь основным транспортным белком стероидных гормонов, образуется главным образом в печени и регулирует системную биодоступность глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В настоящей обзорной статье представлены данные литературы о влиянии различных факторов и состояний на ТК (синтез, секрецию и аффинность) и его роли в физиологических и патофизиологических процессах в организме. Снижение уровня ТК происходит в пожилом возрасте, при ожирении и метаболическом синдроме, на фоне таких заболеваний, как цирроз печени, сепсис, политравмы и обширные ожоги, а также при хирургических вмешательствах. Различные препараты могут оказывать влияние на концентрацию ТК в крови, так терапия эстрогенами (например, комбинированные оральные контрацептивы), вызывает значимое повышение ТК в крови, а назначение глюкокортикоидов, в свою очередь, приводит к снижению уровня ТК. Проведен в том числе анализ работ, направленных на изучение влияния ТК и изменение его уровня в крови при эндогенном гиперкортицизме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: транскортин; гормоны; связывающие белки; глюкокортикостероиды; буферная система; физиологические механизмы человека.

FACTORS AND CONDITIONS AFFECTING TRANSCORTIN PRODUCTION AND FUNCTION IN BLOOD PLASMA

© Anastassia Chevais, Dmitriy G. Beltsevich, Hanum V. Bagirova, Kamila Sh. Gadzhieva*, Aminat K. Ebzeeva, Alina N. Romanova, Mansurat M. Gadzhimuradova, Galina A. Melnichenko

I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

It is well-established that the majority of steroid hormones in the bloodstream are in a bound state, complexed with carrier proteins. Transcortin (corticosteroid-binding globulin, SERPINA6) serves as the principal transport protein for steroid hormones and is predominantly synthesized in the liver. Its primary function is to regulate the systemic bioavailability of glucocorticoids and mineralocorticoids. This review article presents an analysis of the existing literature on the impact of various factors and conditions on Transcortin, encompassing its synthesis, secretion, and affinity, as well as its role in physiological and pathophysiological processes within the human body.

A reduction in Transcortin levels has been observed in several contexts, including old age, obesity, and metabolic syndrome. Additionally, this decrease is evident in the presence of cirrhosis, sepsis, polytrauma, extensive burns, and during surgical interventions. The concentration of Transcortin in the bloodstream can be influenced by a variety of medications. For instance, estrogen therapy, such as combined oral contraceptives, has been shown to induce a significant increase in Transcortin levels. Conversely, the administration of glucocorticoids has been associated with a decrease in Transcortin levels.

Furthermore, this review article includes an analysis of studies that have investigated the influence of Transcortin and alterations in its blood levels in the context of endogenous hypercortisolism. These studies contribute to a deeper understanding of the complex interplay between Transcortin and steroid hormone regulation in various physiological and pathological conditions.

KEYWORDS: transcortin; hormones; binding protein; glucocorticosteroid; buffer system; human physiological mechanisms; cortisol-binding protein.

Транскортин (ТК, кортизол-связывающие глобулин, серпин А6) является основным транспортным белком глюкокортикостероидов (ГКС), в частности кортизола. Более 95% кортизола находится в связанном с белками-переносчиками состоянии, остальные 5% пребывают в свободном или активном состоянии и обладают способностью связываться со специфическими рецепторами в клетках. Основными белками — транспортерами кортизола являются ТК и альбумин. На долю ТК прихо-

дится до 80–90% гормона, он обладает высокой аффинностью, но низкой емкостью, в то время как альбумин имеет низкую аффинность и значительно большую буферную емкость и связывает до 10% кортизола [1].

ТК, который в основном вырабатывается гепатоцитами и в меньшей степени другими тканями, например желчным пузырем и почками, отвечает за своевременную и тканеспецифическую доставку кортизола к очагам воспаления, регулируя биодоступность кортизола для

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

клеток-мишеней в нормальных и стрессовых условиях [2, 3, 4, 5]. Более того, результаты исследования Gulfo и соавт. показали, что ТК синтезируется в надпочечниках. Отсутствие ТК приводит к снижению синтеза и секреции глюкокортикоидов в надпочечниках в ответ на стрессовые стимулы [6].

ТК был открыт Daughaday и соавт. и Bush и соавт. в 1956 году. Методом равновесного диализа было продемонстрировано присутствие в плазме крови специфических глобулинов, обладающих очень высоким сродством к кортикостероидам [7, 8]. Впоследствии роль ТК в качестве переносчика была тщательно исследована. Накоплены данные о зависимости объема буферной системы и уровня циркулирующего кортизола. Настоящий обзор литературы представляет накопленные данные о различных факторах и состояниях, которые оказывают влияние на концентрацию и аффинность основного транспортного белка кортизола.

ПОЛ И ВОЗРАСТ

Доказан половой диморфизм уровней ТК с его более высокими показателями у женщин [9]. Впервые о гендерных различиях в уровнях ТК сообщил De Moor и соавт. в 1967 г., когда при исследовании уровней ТК в популяции было зафиксировано бимодальное распределение значений ТК у женщин и его отсутствие у мужчин. Половые различия в уровне ТК могут быть связаны с более высоким уровнем эстрогенов у женщин, так как эстрогены являются хорошо известными индукторами секреции ТК через увеличение транскрипции генов и/или изменение гликозилирования молекулы ТК [10].

Физиологические изменения, возникающие в печени у пожилых людей с увеличением возраста, заключаются в уменьшении объема печени, печеночного кровотока, ее регенеративной способности, что приводит к снижению синтетической функции печени. Одновременно с уменьшением концентрации в крови альбумина, факторов свертывания крови и др. фиксируется более низкое содержание ТК в крови у пожилых людей, что подтверждается данными кросс-секционного анализа, в котором выявлена отрицательная корреляция между уровнем ТК и возрастом [9, 11]. В исследовании Schlechte и соавт. выявлено, что связывающая способность ТК отрицательно коррелировала с возрастом, при этом не выявлено связи ни связывающей способности, ни аффинности ТК с концентрацией сывороточного белка в крови [12].

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *SERPINA6*

Ген *SERPINA6* включает в себя 5 экзонов и имеет длину в 19-kb и расположен на коротком плече 14 хромосомы (14q32.1). Промотор белка *SERPINA6* содержит ТАТА-бокс и СААТ-бокс, а также другие элементы высококонсервативной последовательности ДНК, которые, по-видимому, обуславливают его специфическую печеночную экспрессию [13]. Ген экспрессируется в почках, легких, плаценте и поджелудочной железе [14, 15].

В организме человека существуют полиморфизмы *SERPINA6*, которые снижают сродство ТК к кортизолу и влияют на его уровень в плазме [16, 17, 18, 4]. Известно, что мыши с дефицитом ТК имеют более низкий

уровень кортикостероидов и более высокий уровень свободных фракций и адренокортикотропного гормона (АКТГ), а также больший размер надпочечников [19, 20]. В различных исследованиях выявлено до 20 полиморфизмов *SERPINA6* человека, которые характеризовались дефектами в продукции или стероидсвязывающей активности ТК, и многие из них продемонстрировали воздействие на здоровье человека [21, 4, 22]. Наиболее распространенными симптомами у людей, имеющих мутации ТК, являются утомляемость, хроническая боль, гипотензия и, в некоторых случаях, избыточный вес или ожирение, хотя необходимо отметить, что не все люди с различными генетическими вариантами ТК имеют клинические признаки дефектов ТК [4]. В литературе описано четыре наследственных варианта ТК, ведущих к снижению сродства к кортизолу: Leuven L93H, Lyon D367N, G237V и Athens W371S. Наблюдается 3- и 4-кратное снижение аффинности кортизола при наличии ТК Leuven и Lyon соответственно [23, 24]. Однако ни лабораторных, ни клинических изменений у пациентов с ТК Leuven не наблюдалось, а в свою очередь у пациентов с ТК Lyon D367N зафиксированы низкие показатели общего кортизола и ТК, при нормальном уровне АКТГ, свободного кортизола крови и мочи. При этом у пациентов клинически можно было наблюдать хроническую усталость, слабость, боль, депрессию, гипотонию и ожирение. Мутации *SERPINA6* G237V и Athens W371S приводят к полной потере аффинности ТК к кортизолу [25, 26]. В свою очередь Simard и соавт. идентифицировали несколько новых мутаций ТК человека, в различной степени влияющих на аффинность ТК к кортизолу (полностью отсутствовала — R260L, значительно снижена — H14Q, H89Y и умеренно снижена — I279F), способность связывать кортизол (H14R), синтез/секрецию (I48N и P246Q), чувствительность к протеолитическому расщеплению реактивного центра связывания (I179V и I279F) [22]. Несмотря на тот факт, что данные мутации встречаются редко, у пациентов с дефектным ТК может быть ошибочно диагностирован вторичный гипокортицизм [23–26].

В 2014 г. был создан консорциум под названием CORNET, основной задачей которого стало проведение метаанализа полногеномных ассоциаций (GWAMA). В 2023 г. Bankier и соавт. были представлены результаты анализа, основной целью которого было исследование генетических факторов, влияющих на вариабельность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) у 12 597 представителей европеоидной расы. Полученные данные свидетельствуют о том, что менее 1% вариаций уровня кортизола в крови связано с генетическими вариациями 14-й хромосомы. В исследуемом регионе были обнаружены различия в последовательностях ДНК в идентичных участках хромосом, заключающиеся в замене одного нуклеотида. Были выявлены три однонуклеотидных полиморфизма (SNP), которые ассоциированы, во-первых, с изменениями в способности ТК связывать кортизол, во-вторых, с вариабельностью концентрации общего ТК в крови, и, наконец, с изменением иммунологической реактивности петли активного центра ТК [27, 28].

В гене *SERPINA1* можно обнаружить два SNP, достоверно влияющих на уровень утреннего кортизола [29]. Первый SNP (SNP1) ассоциирован с более высоким уровнем

утреннего кортизола, а также с увеличением общего количества молекул ТК в кровотоке. Согласно гипотезе «свободного гормона», общий уровень гормонов в плазме должен регулироваться для поддержания уровня свободных гормонов. Так, при наличии SNP1, большее количество молекул ТК приводит к снижению доступности кортизола, т.е. меньшее количество гормона будет свободно проникать в ткани, поэтому по принципу обратной отрицательной связи это приведет к стимуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО). В результате чего компенсаторно происходит увеличение общего уровня кортизола. У субъектов с SNP1, несмотря на более высокий уровень общего кортизола, уровень свободного кортизола не отличался от уровня свободного кортизола, обнаруженного у субъектов с другими аллелями [27, 28].

В свою очередь второй SNP (SNP2) в *SERPINA1* ассоциирован с более низким утренним кортизолом, а также снижением сродства ТК. SNP2 представляют собой замену Leu115His, при котором снижается сродство ТК к кортизолу на 33%. Как и прежде, согласно гипотезе о «свободном гормоне», низкое сродство ТК к кортизолу будет приводить к уменьшению уровня связанного гормона, следовательно, больше гормона будет свободно проникать в ткани. Посредством обратной отрицательной связи будет происходить угнетение ГГНО, необходимое для снижения общего уровня кортизола до тех пор, пока уровень свободных форм не станут близкими к норме. Так, у субъектов с SNP2 общий уровень кортизола значительно ниже, чем у пациентов с ТК дикого типа, однако при измерении свободных фракций, те оставались неразличимы у двух групп исследуемых [27, 28].

Третий SNP (SNP3) также встречается в гене *SERPINA1*, кодирующем альфа-1-антитрипсин, который может косвенно влиять на функцию ТК. Существует предположение, что SNP3 может изменить (возможно, увеличить) экспрессию альфа-1-антитрипсина. Это усилит подавление нейтрофильной эластазы, что приведет к увеличению связанного ТК кортизола и, соответственно, увеличению его буфера. Однако авторы отмечают, что эта ассоциация является самой слабой из трех и требует последующих дополнительных исследований [27, 23, 28].

БЕРЕМЕННОСТЬ

Во время второго и третьего триместров беременности уровни ТК в материнской плазме увеличиваются в 2–3 раза, что сопровождается увеличением концентрации общего и свободного кортизола [30]. Повышение уровня ТК в плазме во время беременности связывают с эстроген-стимулируемым увеличением синтеза ТК в печени, а также удлинением его периода полувыведения [31]. Данный эффект достигается за счет специфического гликозилирования — модификации карбоксилазной группы ТК. Причина физиологического падения ТК плазмы и связанный с этим рост свободного кортизола на 38-й неделе беременности окончательно не изучены. Это явление может быть связано с усилением иммунного ответа (увеличение популяции Th1-Th2 Т-лимфоцитов). Рост уровня свободного кортизола плазмы, отмечаемый на поздних сроках беременности, свидетельствует об уменьшении отрицательной обратной связи кортизола на факторы,

стимулирующие ГГНО; считается, что имеет место прямая (положительная) корреляция плацентарного гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) и кортизола [32–34].

Кроме того, на поздних сроках беременности наблюдается значительное (12-кратное) увеличение концентрации прогестерона, в результате локальной продукции прогестерона плацентарными трофобластами, уровень стрероидов в межворсинчатом пространстве сильно отличается от их уровня в периферической крови матери и плода и вместе с тем увеличивается прогестерон/кортизол-молярное отношение [34]. Принимая во внимание тот факт, что человеческий ТК практически равносильно связывает прогестерон и кортизол, такое существенное увеличение прогестерона приводит к вытеснению кортизола из реактивного центра связывания ТК и, соответственно, приводит к изменению локальной концентрации и биодоступности глюкокортикостероидов (ГКС) трансплацентраного барьера [35]. В данном случае ТК выступает в качестве регулятора прогестерона во время беременности, уровень ТК в плазме коррелируют с циркулирующим прогестероном, а также с количеством прогестерона в межворсинчатом пространстве в первые два триместра [36]. При изучении исходов беременности и состояния здоровья новорожденных с дефицитом ТК у матерей никаких явных эффектов не наблюдалось.

Интересно, что среди детей, рожденных от ТК-дефицитных матерей, преобладали девочки, несмотря на то, что среди разных популяций при рождении обычно наблюдается небольшое преобладание мальчиков. Подобное явление наблюдалось после перенесенного сильного стресса во время беременности. Хотя биологическая причина искажения вторичного соотношения полов остается неясной, предполагается, что дефицит ТК может способствовать неадекватному воздействию кортизола или прогестерона на плод мужского пола, что может привести к его гибели. Эти данные могут указывать на избирательное преимущество эмбрионов женского пола в отношении выживания, поскольку они могут быть менее чувствительны к выраженным патологическим гормональным значениям. При этом необходимо учитывать, что, по неизвестным причинам, популяционная смертность выше у плодов и новорожденных мужского пола, о чем свидетельствуют половые различия в числе мертворождений и неонатальной смертности [36, 37].

Кроме того, отмечено влияние физиологических изменений концентраций кортизола и ТК на изменения настроения на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде. Послеродовой период может стать для матери новым и тяжелым, а изменение образа жизни может вызывать определенные изменения в настроении. Перепады настроения во время беременности обычно проходят через 10 дней после родов. Вопрос о том, как сохраняется длительная стабильность настроения, несмотря на постоянные сложные условия, остается неубедительным. В различных группах населения было показано, что снижение уровня кортизола связано с некоторыми психопатологиями, включая атипичную депрессию. Недавний метаанализ не выявил связи между гиперкортизолизмом и тяжелой депрессией в дородовом периоде, однако доказано, что гипокортизолизм связан с хроническими депрессивными состояниями [38, 39]. Таким образом, определенный уровень кортизола может быть необходим для выработки

определенных механизмов совладания и предотвращения некоторых аффективных расстройств. Аналогичным образом, исходя из данных работы Yavuz и соавт., физиологически высокий уровень кортизола на поздних сроках беременности может иметь конечное влияние на настроение матери [40].

ТК ФЕТАЛЬНОГО И ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Уровень ТК в амниотической жидкости человека на 24-й неделе беременности намного ниже, чем его уровень в сыворотке крови у небеременной женщины, и, по данным исследования Scott и соавт., составляет менее 300 нмоль/л (норма для взрослого человека — 367–810 нмоль/л) [41]. Фетальный ТК плазмы обычно начинает повышаться во втором триместре беременности, достигая максимума на поздних сроках (28–31 неделя беременности) с последующим постепенным снижением. Послеродовой, неонатальный уровень ТК остается низким в течение первой недели жизни, а затем постепенно поднимается, достигая нормы к 12-месячному возрасту [42].

ТК и ГКС в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровообращении необходимы для органогенеза в период развития плода, в частности, для развития легких. Комплексы стероидов и ТК взаимодействуют со специфическими сайтами связывания на децидуальной оболочке эндометрия и синцитиотрофобластах плаценты. Плацентарный ТК состоит только из «трехантенных» форм олигосахаридов, характеризуется повышенным содержанием сиаловой кислоты, составляет 10% от ТК плазмы матери и имеет 60-кратно повышенную аффинность к клеточным мембранам синцитиотрофобласта, что указывает на роль для ТК в регуляции переноса стероидов и активности на границе между матерью и плодом [4, 35, 43, 44, 45].

Целью ретроспективного исследования Nodyl и соавт., включившим 351 новорожденных, было изучение взаимодействия прогестерона и кортизола с ТК во время развития плода. По результатам данной работы выявлено, что уникальным для плода образом очень высокие концентрации прогестерона (наблюдаемые на поздних сроках беременности) способны повышать концентрацию свободного кортизола за счет конкурентного связывания с ТК. Высокие концентрации циркулирующего фетального прогестерона конкурируют за связывание ТК с кортизолом, что приводит к 3-кратному увеличению фракции свободного кортизола в пуповинной крови. Более высокое соотношение свободного и связанного кортизола может изменять распределение кортизола в организме плода, способствуя выполнению кортизолом таких функций, как развитие центральной нервной системы и созревание легких [46].

ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЭФФЕКТЫ НА СНИЖЕНИЕ ВЕСА

В значительном количестве исследований показано, что секреция кортизола увеличивается при ожирении, однако симультанно с этим ускоряется его метаболизм, и, таким образом, у части больных уровень циркулирующего кортизола остается нормальным [47, 48]. В работе

Marin и соавт. отмечена положительная корреляция между уровнем экскреции кортизола с мочой, окружностью талии (ОТ) и индексом талия/бедра (ИТБ), увеличение которых свидетельствует о накоплении висцерального жира у женщин с ожирением [49]. Pasquali и соавт. подтвердили, что суточная скорость экскреции кортизола была в 1,6 раза выше у женщин с абдоминальным распределением жира по сравнению с женщинами с гинеидным типом ожирения и контрольной группой женщин с нормальным весом [50]. В свою очередь в исследовании Fernandez-Real и соавт. обнаружена отрицательная корреляция между концентрациями ТК в плазме и показателями ожирения, включающими ИМТ, ОТ, ИТБ [9]. Причины изменений в ГГНО и уровней ТК при ожирении изучены лишь частично.

В большинстве случаев ожирение сопровождается развитием метаболического синдрома, характеризующегося преобладанием абдоминального типа ожирения, наличием гиперхолестеринемии с увеличением липопротеидов низкой плотности, гипертриглицеридемией, нарушением углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарным диабетом 2 типа (СД2), и артериальной гипертензией (АГ). При метаболическом синдроме снижение ТК имеет многофакторную природу. У лиц с ожирением и резистентностью к инсулину (ИР) были получены достаточно противоречивые результаты с точки зрения уровня ТК. Согласно данным некоторых работ, у пациентов с ИР было зафиксировано снижение уровня ТК в плазме. В многочисленных исследованиях Fernandez-real и соавт. выявлено, что уровень ТК в плазме отрицательно коррелирует с уровнем инсулина в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и положительно коррелирует с показателями глюкозы натощак, значением AUC глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Вследствие этого было предположено, что концентрация ТК является маркером секреции инсулина. С другой стороны, низкий уровень ТК также может способствовать ИР за счет воздействия свободного кортизола на целевые клетки, в том числе мышечные, что приведет к усилению метаболического действия кортизола и, соответственно, уменьшению захвата и утилизации глюкозы [9, 51]. Однако в работах Holt и соавт. и Lewis и соавт. корреляций между уровнем инсулина и ТК не выявлено [52, 53]. Несмотря на противоречивые результаты *in vivo*, в ходе исследований *in vitro* после введения инсулина наблюдалось дозозависимое снижение уровней мРНК ТК и секреции белка из клеток HepG2 [54].

С другой стороны, ТК является членом семейства SERPIN и имеет сайт связывания с эластазой, экспрессируемой на поверхности нейтрофилов, увеличение количества которых наблюдается как при ожирении, так и при ИР [55, 56]. Следовательно, вариативность циркулирующего ТК может быть связана с расщеплением ТК активированными нейтрофилами [2].

ИР и ожирение также сопряжены с хроническим воспалением, что сопровождается повышением С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), адипонектина [57, 58]. Активация выработки ГКС происходит как вследствие ИР, так и через провоспалительные цитокины — ИЛ-6 и ФНО- α [59, 60].

ХРОНИЧЕСКОЕ И ОСТРОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Существует тесное взаимодействие между иммунной и эндокринной системами, необходимое для поддержания и восстановления гомеостаза, в частности во время воспаления. При воздействии патогенов высвобождается большое количество цитокинов и других продуктов, которые, помимо своих собственных иммунных функций, могут также индуцировать нейроэндокринные реакции. После иммунного импульса цитокины (IL-1, IL-6), которые вырабатываются воспалительными клетками, стимулируют ГНО, индуцируя высвобождение рилизинг-гормонов гипоталамуса, запуская цепную реакцию, что приводит к повышению концентрации ГКС. Кортизол, в свою очередь, регулирует уровень нескольких циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-3, IL-6), ФНО- α и интерферона- γ (ИФН- γ) и влияет на активность и жизнеспособность клеток иммунной системы, угнетает фагоцитоз антигенов и их последующую элиминацию макрофагами. Кортизол также оказывает угнетающее воздействие как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет, что необходимо для поддержания баланса про- и противовоспалительных реакций [61]. Центр связывания IL-6 был идентифицирован в промоторе гена ТК [9]. Продолжительное подавление уровня ТК во время и после инфузии IL-6, наблюдаемое у здоровых испытуемых, наравне с подавляющим действием IL-6 на секрецию ТК клеточными линиями HepG2, могут служить доказательством того, что IL-6 является негативным регулятором ТК [62, 63].

Хроническое воспаление коррелирует с измененной функцией ГНО и формированием стойких или транзиторных нарушений в реализации биологических эффектов кортизола. Также оно часто связано с «относительным» гипокортицизмом, то есть с неадекватным или сниженным уровнем кортизола для данного воспалительного стимула. Этот феномен может быть связан с защитной адаптацией организма на стресс либо быть отражением нарушений на каком-либо уровне ГНО [64, 65]. Посттрансляционные изменения гликозилирования, обычно наблюдаемые в воспалительных гликопротеинах, генетические вариации или физиологическая модуляция активного центра связывания могут защитить ТК от расщепления, в частности нейтрофильной эластазой, особенно при хроническом воспалении [22, 66–70]. Использование новой методологии твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), в ходе которого проводится количественный анализ нативной, связанной/высокоаффинной формы ТК (вТК) и расщепленной/свободной/низкоаффинной формы ТК (нТК) в сыворотке человека, позволило оценить расщепление ТК *in vivo*. В работах Lewis и соавт. и Nenke и соавт. на животных моделях зафиксированы одинаковые периоды полувыведения вТК и нТК. Одновременно с этим при хроническом воспалении в сыворотке крови наблюдались более высокие уровни нТК, что может косвенно указывать на изменение в буферизации кортизола при данном состоянии [71, 72].

Существует мнение, что характеристики и роль ТК могут различаться у пациентов с хроническим и острым воспалением. Острое воспаление характеризуется опосредованной цитокинами активацией ГН оси и резким снижением синтеза ТК, что приводит к транзиторному

значительному повышению свободного кортизола крови [62, 63, 73]. Резкое снижение уровня ТК в крови ассоциировано с увеличением IL-6 и ГКС, также выявлено, что IL-1 действует на посттрансляционный процессинг и/или секрецию ТК в клетках печени. ТК широко изучался в условиях острого воспаления, при котором его уровень резко снижается, например, при ожогах, абдоминальных и кардиологических вмешательствах, остром панкреатите и сепсисе/септическом шоке [74–78]. При шоковых состояниях наблюдается острое истощение вТК, что может препятствовать адекватной доставке кортизола в ткани [79].

СЕПСИС И ШОК

Общий уровень ТК значительно снижается при сепсисе и септическом шоке, в основе данного процесса лежит цитокин-опосредованное ингибирование печеночного синтеза белка и повышение уровня свободного кортизола [80]. В работе Nenke и соавт. представили результаты анализа корреляций общего ТК, вТК и нТК и тяжести течения, выживаемости у пациентов с сепсисом и септическим шоком. В ходе данного исследования было выявлено, что вТК значительно снижается при данных состояниях и его уровень пропорционален тяжести заболевания, так вТК снижается на 9% при сепсисе, на 51% у пациентов, переживших септический шок, и в 61% случаев у пациентов с летальным исходом по сравнению с группой контроля [79]. Падение концентрации вТК подтверждаются данными *in vitro*, свидетельствующими о том, что ТК расщепляется, превращая вТК в нТК при сепсисе. Также установлено, что доля циркулирующих нейтрофилов в общем количестве лейкоцитов коррелирует с увеличением доли нТК.

В более поздних исследованиях было подтверждено, что во время септического заболевания концентрация ТК продолжает прогрессивно падать, часто сопровождается с нарастающими полиорганными нарушениями [81]. После выздоровления уровень ТК в сыворотке возвращается к норме в течение нескольких дней [5]. У умерших пациентов после септического шока концентрация общего ТК в сыворотке крови была на треть ниже по сравнению с выжившими [82]. В последнем проспективном исследовании Meyer и соавт., в которое было включено 135 человек с септическим шоком, было показано, что у лиц с дефицитом ТК (<200 нмоль/л (референсный интервал 269–641 нмоль/л)), смертность была в три раза выше по сравнению с теми, у кого этот уровень был выше 200 нмоль/л (отношение рисков равно 3,2) [5]. При многофакторном анализе низкая концентрация была одним из четырех независимых предикторов смертности; другими независимыми предикторами были оценка состояния здоровья по шкале Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) >25 баллов; шкала последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) — оценка состояния печени, а также необходимость в заместительной почечной терапии [5]. Кроме того, отмечено, что дефицит ТК характерен только для заболеваний, связанных с сепсисом, и не наблюдается при критических состояниях, не связанных с ним [82].

При остром воспалении комбинированный эффект снижения кортизол-связывающей аффинности ТК, снижения синтеза ТК и повышенной секреции кортизола

ожидаемо повысит уровень свободного кортизола, способствуя его благотворному плейотропному эффекту. Однако несмотря на обычно повышенный уровень свободного кортизола, только небольшая часть может достичь пораженных участков вследствие истощения ВТК и потери резервуарной функции ВТК. Более того, сохранение высокого уровня свободного кортизола в кровотоке, снижение уровня ТК и снижение метаболизма кортизола приводят к угнетению центрального контроля ГГН оси. Учитывая резкое падение ВТК в группе летального исхода от септического шока, Nenke и соавт. предположили, что существует абсолютный уровень ВТК, ниже которого кортизол не может эффективно выполнять свои противовоспалительные функции на клеточном уровне. Снижение ВТК коррелирует с тяжестью заболевания в большей степени, чем общий или свободный кортизол, и, таким образом, авторами предложено использование ВТК в качестве прогностического маркера при данных состояниях [79].

ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ И НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Существует ограниченное количество исследований уровня ТК крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом центрального или надпочечникового генеза. В работе Schlechte и др. авторы выполнили анализ концентрации связывающей способности и аффинности ТК у 20 пациентов с эндогенным гиперкортицизмом преимущественно гипофизарного происхождения (16 человек), у одного исследуемого диагностирована кортикостерома надпочечника, у оставшихся — АКГГ-эктопированный синдром. ТК-связывающая способность снижалась на 40% по сравнению со здоровыми субъектами, более того, пациенты с гиперкортицизмом имели значительно более низкую концентрацию ТК, чем пациенты, получающие ГКС, и группа контроля. При этом связывающая способность не различалась в зависимости от локализации очага избыточной выработки кортизола. Не было также выявлено корреляции между уровнем суточной экскреции свободного кортизола с мочой или продолжительностью заболевания и ТК-связывающей способностью [12]. В более ранних работах Doe и соавт. и Murray и соавт. сообщают, что у 7 исследуемых пациентов с макронодулярной двусторонней гиперплазией надпочечников (МДГН) уровень и связывающая способность ТК оставались в пределах нормы, так как около 50% кортизола было в несвязанном состоянии [83–85]. В наблюдении Osorio и соавт. и De Moor и соавт. получены противоположные результаты в виде повышения ТК-связывающей способности [86, 87]. В настоящее время накопленных данных недостаточно для формулировки определенных выводов. Работы, посвященные изучению ТК у больных с надпочечниковой недостаточностью, не проводились.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

• Эстроген-содержащие препараты

У здоровых женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие низкую дозу эстрогена, наблюдается более высокая концентрация кортизола сыворотки и ТК. На данный момент

нет утвержденных референсных интервалов для общего кортизола сыворотки, свободного кортизола в слюне и ТК для данной группы пациентов. Авторами Panton и соавт. предложены референсные интервалы с учетом результатов анализа показателей между женщинами, получающими и не получающими терапию КОК, которые составляют: 284–994 нмоль/л и 159–569 нмоль/л, а для ТК: 847–3366 нмоль/л и 860–1940 нмоль/л соответственно. Клинически значимых различий в уровне свободного кортизола слюны не обнаружено, в связи с чем авторами предложено использовать данный показатель для диагностики гиперкортицизма у женщин, принимающих эстрогены, поскольку кортизол в слюне не зависит от уровня эстрогена [88].

• Митотан

Митотан (1,1-дихлорфенилдихлорэтан) (о,п'-DDD) противоопухолевый препарат, который в настоящее время является безальтернативным и эффективным препаратом для лечения адренокортикального рака (АКР). Митотан оказывает специфическое прямое цитотоксическое действие на митохондрии коры надпочечников, нарушая стероидогенез. Данный препарат оказывает эстроген-подобное действие, увеличивая синтез ТК в печени. Результаты исследования Nader и соавт. подтвердили, что у пациентов, получающих лечение митотаном в дозе 4–6,5 г в день, резко повышается уровень ТК. Также было зафиксировано, что при воздействии митотана на клетки НерG2, сохранялась синтетическая способность клетки. В дозах, эквивалентных рекомендуемым терапевтическим концентрациям, о,п-ДДД значительно стимулировал секрецию ТК с увеличением экспрессии эндогенной мРНК гена *SERPINA6* [89]. В недавнем исследовании также продемонстрировано, что пациенты с АКР и терапевтической концентрацией митотана в плазме крови имели более высокую концентрацию ТК в сыворотке крови по сравнению с пациентами с новообразованиями надпочечников или беременными женщинами (группа контроля), а также более высокий уровень кортизола в сыворотке крови [90].

• Глюкокортикостероиды

ГКС регулируют уровень своего транспортного белка ТК посредством обратной отрицательной связи [3]. У людей уровень ТК в плазме снижается при длительном воздействии ГКС как эндогенного (при синдроме Кушинга (СК)) [19], так и экзогенного происхождения (при введении синтетических ГКС) [91].

По результатам работы Pugeat и соавт. преднизолон обладает сродством к ТК практически равном кортизолу. Однако данный белок имеет очень низкое сродство к большинству других синтетических ГКС, таких как дексаметазон [91]. У пациентов, получавших ГКС, связывающая способность была значительно ниже, чем в группе контроля, однако их аффинность была одинаковой. Более того, пациенты, получавшие лечение фармакологическими дозами ГКС, имели снижение связывающей способности на 24–30%, в то время как получавшие заместительную терапию ацетатом кортизона или преднизолоном имели незначительное отклонение данного показателя. У пациентов, получавших дексаметазон, связывающая способность существенно не различалась с группой контроля [12].

Таблица 1. Лекарственные препараты и состояния, которые могут оказывать влияние на уровни ТК

Условия	ТК	Механизм	Источники
Гормоны и медикаменты			
Эстрогены (в том числе комбинированные оральные контрацептивы)	↑↑↑ (>50%)	Синтез и/или секреция	[88]
Митотан	↑	Синтез и/или секреция	[89, 90]
IL-1β	↑		[62]
Глюкокортикоиды - плод - взрослые	↑ ↓	Синтез и/или секреция	[12, 91]
Инсулин	↓	Синтез и/или секреция	[9, 51, 54]
ИФР-1	↓	Синтез и/или секреция	[54]
IL-6	↓	Синтез и/или секреция	[62, 63, 74]
Состояния			
Возраст >65 лет	↓	Синтез и/или секреция, выведение	[9, 11, 12]
Беременность	↑	Синтез и/или секреция, выведение	[30, 31]
Синдром Кушинга - Надпочечного генеза - Гипофизарного генеза - АКТГ-эктопия	N ↓ ↓	Синтез и/или секреция	[83–85] [12] [83, 85]
Ожирение	↓	Синтез и/или секреция	[9, 49, 50]
Дефицит массы тела	↓	Синтез и/или секреция	[92, 93]
Гестационный диабет	↓	Синтез и/или секреция	[94]
Цирроз печени	↓	Синтез и/или секреция	[83]
Острый панкреатит	↓	Синтез и/или секреция	[77]
Сепсис, септический шок	↓↓↓ (>50%)	Синтез и/или секреция	[78, 79]
Ожоговая травма	↓↓	Синтез и/или секреция	[74]
Множественная травма	↓↓	Синтез и/или секреция	[78]
Хирургическое вмешательство	↓↓	Синтез и/или секреция	[75, 76]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент требуется накопление дальнейших данных о клинической значимости исследования уровня ТК в практике. Несмотря на достаточно значительное количество данных об основном транспортном белке кортикостероидов (обобщенные данные представлены в таблице 1), ТК, на сегодняшний день вопрос о его значении и влиянии на течение различных заболеваний, сопровождающихся СК, остается открытым. Многообещающим является проведение дополнительных исследований о роли ТК и других факторов, способных в том числе оказывать влияние на результаты гормонального обследования. В частности, перспективными представляются исследования концентрации и изменения свойств ТК у больных с функционально-автономной продукцией кортизола, а именно при МДГН, с целью изучения патогенеза патофизиологического ответа организма на длительную умеренную гиперкортизолемию, наблюдаемую при данной патологии. Возможно, что данный белок может оказывать непосредственное влияние на достижение и сохранение долгой ремиссии

после перенесенного одностороннего оперативного вмешательства. Необходимы дополнительные исследования по изучению возможности использования ТК как предиктора развития рецидива гиперкортицизма при МДГН.

Хотя мы добились прогресса в понимании того, как регулируются уровни плазменного и тканевого ТК во время воспаления, наши знания о его роли и воздействии ограничены. Это подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований. Остается открытым вопрос о роли ТК в процессе восстановления, равно как и время нормализации уровней ТК в плазме при различных состояниях.

Представляется интересным также дальнейшее исследование полиморфизмов SERPINA6 и изучение эффектов этих вариантов ТК как в нормальных физиологических состояниях, так и патологических. Выявление пациентов с дефицитом ТК является трудной диагностической проблемой, так как нарушения производства и/или функции ТК не всегда связаны с неспецифическими признаками надпочечниковой недостаточности.

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. Конфликт интересов отсутствует.

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

- Bae YJ, Kratzsch J. Corticosteroid-binding globulin: Modulating mechanisms of bioavailability of cortisol and its clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):761-772. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.001>
- Chernykh A, Abrahams JL, Grant OC, et al. Position-specific N- and O-glycosylation of the reactive center loop impacts neutrophil elastase-mediated proteolysis of corticosteroid-binding globulin. *J Biol Chem.* 2024;300(1):105519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105519>
- Perogamvros I, Ray DW, Trainer PJ. Regulation of cortisol bioavailability - Effects on hormone measurement and action. *Nat Rev Endocrinol.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.134>
- Meyer EJ, Nenke MA, Rankin W, Lewis JG, Torpy DJ. Corticosteroid-Binding Globulin: A Review of Basic and Clinical Advances. *Horm Metab Res.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-108071>
- Meyer EJ, Nenke MA, Davies ML, et al. Corticosteroid-Binding Globulin Deficiency Independently Predicts Mortality in Septic Shock. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac035>
- Gulfo J, Castel R, Ledda A, Romero M del M, Esteve M, Grasa M. Corticosteroid-Binding Globulin is expressed in the adrenal gland and its absence impairs corticosterone synthesis and secretion in a sex-dependent manner. *Sci Rep.* 2019;9(1):14018. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50355-1>
- Daughaday WH, Bremer R, Collins CH. Binding of corticosteroids by plasma proteins. I. Dialysis equilibrium and renal clearance studies. *J Clin Invest.* 1956;35(12):1428-1433. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI103400>
- Westphal U. Corticosteroid-Binding Globulin (CBG) of Man and Other Species. In: ; 1971. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-46262-7_8
- Fernandez-Real J-M, Pugeat M, Grasa M, et al. Serum Corticosteroid-Binding Globulin Concentration and Insulin Resistance Syndrome: A Population Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4686-4690. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011843>
- Hammond GL. Potential functions of plasma steroid-binding proteins. *Trends Endocrinol Metab.* 1995;6(9-10):298-304. doi: [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(95\)00162-X](https://doi.org/10.1016/1043-2760(95)00162-X)
- Lewis JG, Borowski KK, Shand BI, George PM, Scott RS. Plasma sex hormone-binding globulin, corticosteroid-binding globulin, cortisol, and free cortisol levels in outpatients attending a lipid disorders clinic: A cross-sectional study of 1137 subjects. *Horm Metab Res.* 2010. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243260>
- Schlechte JA, Hamilton D. The effect of glucocorticoids on corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb01145.x>
- Underhill DA, Hammond GL. Organization of the Human Corticosteroid Binding Globulin Gene and Analysis of Its 5'-Flanking Region. *Mol Endocrinol.* 1989;3(9):1448-1454. doi: <https://doi.org/10.1210/mend-3-9-1448>
- Hammond GL. Molecular Properties of Corticosteroid Binding Globulin and the Sex-Steroid Binding Proteins*. *Endocr Rev.* 1990;11(1):65-79. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-65>
- Hammond GL, Smith CL, Goping IS, et al. Primary structure of human corticosteroid binding globulin, deduced from hepatic and pulmonary cDNAs, exhibits homology with serine protease inhibitors. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84(15):5153-5157. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.84.15.5153>
- Torpy DJ, Bachmann AW, Grice JE, et al. Familial Corticosteroid-Binding Globulin Deficiency Due to a Novel Null Mutation: Association with Fatigue and Relative Hypotension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3692-3700. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7724>
- Torpy DJ, Lundgren BA, Ho JT, Lewis JG, Scott HS, Mericq V. CBG Santiago: A Novel CBG Mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E151-E155. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2022>
- Cizza G, Bernardi L, Smirne N, et al. Clinical Manifestations of Highly Prevalent Corticosteroid-Binding Globulin Mutations in a Village in Southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):E1684-E1693. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1321>
- Gulfo J, Ledda A, Serra E, Cabot C, Esteve M, Grasa M. Altered lipid partitioning and glucocorticoid availability in CBG-deficient male mice with diet-induced obesity. *Obesity.* 2016;24(8):1677-1686. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21543>
- Petersen HH, Andreassen TK, Breiderhoff T, et al. Hyporesponsiveness to Glucocorticoids in Mice Genetically Deficient for the Corticosteroid Binding Globulin. *Mol Cell Biol.* 2006;26(19):7236-7245. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.00400-06>
- Perogamvros I, Kayahara M, Trainer PJ, Ray DW. Serum regulates cortisol bioactivity by corticosteroid-binding globulin-dependent and independent mechanisms, as revealed by combined bioassay and physicochemical assay approaches. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04003.x>
- Simard M, Hill LA, Lewis JG, Hammond GL. Naturally Occurring Mutations of Human Corticosteroid-Binding Globulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E129-E139. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3130>
- Van Baelen H, Power SG, Hammond GL. Decreased cortisol-binding affinity of transcortin Leuven is associated with an amino acid substitution at residue-93. *Steroids.* 1993 Jun;58(6):275-7. doi: [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(93\)90072-u](https://doi.org/10.1016/0039-128x(93)90072-u). PMID: 8212073.
- Emptoz-Bonneton A. Novel Human Corticosteroid-Binding Globulin Variant with Low Cortisol-Binding Affinity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):361-367. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.1.361>
- Perogamvros I, Underhill C, Henley DE, et al. Novel Corticosteroid-Binding Globulin Variant That Lacks Steroid Binding Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):E142-E150. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0746>
- Hill LA, Vassiliadi DA, Simard M, et al. Two Different Corticosteroid-Binding Globulin Variants that Lack Cortisol-Binding Activity in a Greek Woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):4260-4267. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2467>
- Bolton JL, Hayward C, Direk N, et al. Genome Wide Association Identifies Common Variants at the SERPINA6/SERPINA1 Locus Influencing Plasma Cortisol and Corticosteroid Binding Globulin. *PLoS Genet.* 2014. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004474>
- Bankier S, Wang L, Crawford A, et al. Plasma cortisol-linked gene networks in hepatic and adipose tissues implicate corticosteroid-binding globulin in modulating tissue glucocorticoid action and cardiovascular risk. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1186252>
- Crawford AA, Bankier S, Altmaier E, et al. Variation in the SERPINA6/SERPINA1 locus alters morning plasma cortisol, hepatic corticosteroid binding globulin expression, gene expression in peripheral tissues, and risk of cardiovascular disease. *J Hum Genet.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s10038-020-00895-6>
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2395>
- Ho JT, Lewis JG, O'Loughlin P, et al. Reduced maternal corticosteroid-binding globulin and cortisol levels in pre-eclampsia and gamete recipient pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02826.x>
- Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, Majzoub JA. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci.* 1988;85(14):5244-5248. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5244>
- Ofstedal A, Bekkhus M, Haugen G, et al. Changes in maternal cortisol, cortisol binding globulin and cortisone levels following diagnosis of fetal anomaly. *Psychoneuroendocrinology.* 2022.

- doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105574>
34. Pofi R, Tomlinson JW. Glucocorticoids in pregnancy. *Obstet Med.* 2020;13(2):62-69. doi: <https://doi.org/10.1177/1753495X19847832>
 35. Benassayag C, Souski I, Mignot TM, et al. Corticosteroid-binding globulin status at the fetomaternal interface during human term pregnancy. *Biol Reprod.* 2001. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod64.3.812>
 36. Lei JH, Yang X, Peng S, et al. Impact of corticosteroid-binding globulin deficiency on pregnancy and neonatal sex. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4254>
 37. Clifton VL. Review: Sex and the Human Placenta: Mediating Differential Strategies of Fetal Growth and Survival. *Placenta.* 2010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.11.010>
 38. Seth S, Lewis AJ, Galbally M. Perinatal maternal depression and cortisol function in pregnancy and the postpartum period: A systematic literature review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0915-y>
 39. Hemmingsen SD, Jensen NA, Larsen PV, Sjögren JM, Lichtenstein MB, Støving RK. Cortisol, Depression, and Anxiety Levels Before and After Short-Term Intensive Nutritional Stabilization in Patients With Severe Anorexia Nervosa. *Front Psychiatry.* 2022. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.939225>
 40. Yavuz A, Küçükbas GN, Hacıoglu Y, Niyazoglu M, Alcalar N, Hatipoglu E. Third trimester physiological hypercortisolemia may protect from postpartum depression and stress. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202304_31935
 41. Brotherton J. Cortisol and transcortin in human seminal plasma and amniotic fluid as estimated by modern specific assays. *Andrologia.* 2009;22(3):197-204. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.1990.tb01966.x>
 42. Scott SM, Wells L. Corticosteroid-binding globulin in preterm infants in an intensive care unit. *Horm Res.* 1995. doi: <https://doi.org/10.1159/000184629>
 43. Mitchell E, Torpy D, Bagley C. Pregnancy-associated Corticosteroid-binding Globulin: High Resolution Separation of Glycan Isoforms. *Horm Metab Res.* 2004;36(06):357-359. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2004-814580>
 44. Strel'chyonok OA, Avvakumov G V, Akhrem AA. Pregnancy-associated molecular variants of human serum transcortin and thyroxine-binding globulin. *Carbohydr Res.* 1984;134(1):133-140. doi: [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(84\)85028-4](https://doi.org/10.1016/0008-6215(84)85028-4)
 45. Avvakumov G V, Hammond GL. Glycosylation of Human Corticosteroid-Binding Globulin. Differential Processing and Significance of Carbohydrate Chains at Individual Sites. *Biochemistry.* 1994. doi: <https://doi.org/10.1021/bi00185a012>
 46. Hodyl NA, Stark MJ, Meyer EJ, Lewis JG, Torpy DJ, Nenke MA. High binding site occupancy of corticosteroid-binding globulin by progesterone increases fetal free cortisol concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.034>
 47. Müssig K, Remer T, Maser-Gluth C. Brief review: Glucocorticoid excretion in obesity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(3-5):589-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.01.008>
 48. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;62:301-318. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.014>
 49. Mårin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Björntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism.* 1992;41(8):882-886. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90171-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90171-6)
 50. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):341-346. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8393881>
 51. Fernández-Real J-M, Grasa M, Casamitjana R, Pugeat M, Barret C, Ricart W. Plasma Total and Glycosylated Corticosteroid-Binding Globulin Levels Are Associated with Insulin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3192-3196. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.5946>
 52. Holt HB, Wild SH, Postle AD, et al. Cortisol clearance and associations with insulin sensitivity, body fat and fatty liver in middle-aged men. *Diabetologia.* 2007;50(5):1024-1032. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0629-9>
 53. Lewis JG, Shand BI, Elder PA, Scott RS. Plasma sex hormone-binding globulin rather than corticosteroid-binding globulin is a marker of insulin resistance in obese adult males. *Diabetes, Obes Metab.* 2004;6(4):259-263. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.00343.x>
 54. Crave JC, Lejeune H, Brébant C, Baret C, Pugeat M. Differential effects of insulin and insulin-like growth factor I on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1283-1289. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.4.7536204>
 55. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes.* 2000. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.517>
 56. Targher G, Seidell J, Tonoli M, Muggeo M, De Sandre G, Cigolini M. The white blood cell count: its relationship to plasma insulin and other cardiovascular risk factors in healthy male individuals. *J Intern Med.* 1996;239(5):435-441. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1996.815000.x>
 57. Ellulu MS, Patimah I, Khaza H, Rahmat A, Abed Y. State of the art paper Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. 2017
 58. Artemniak-Wojtowicz D, Pyrzak B, Kucharska AM. Obesity and chronic inflammation crosslinking. *Cent Eur J Immunol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.5114/CEJ.2020.103418>
 59. Hill LA, Bodnar TS, Weinberg J, Hammond GL. Corticosteroid-binding globulin is a biomarker of inflammation onset and severity in female rats. *J Endocrinol.* 2016. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0047>
 60. Janssen JAMJL. New Insights into the Role of Insulin and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in the Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8178. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158178>
 61. Troshina EA. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Probl Endocrinol (Mosk).* 2021. doi: <https://doi.org/10.14341/PROBL12744>
 62. Emptoz-Bonneton A, Crave JC, Lejeune H, Brébant C, Pugeat M. Corticosteroid-Binding Globulin Synthesis Regulation by Cytokines and Glucocorticoids in Human Hepatoblastoma-Derived (HepG2) Cells 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3758-3762. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4362>
 63. Bartalena L, Hammond GL, Farsetti A, Flink IL RJ. Interleukin-6 inhibits corticosteroid-binding globulin synthesis by human hepatoblastomaderived (HepG2) cells. *Endocrinology.* 1993; 133:291-296
 64. Edwards C. Sixty Years after Hench—Corticosteroids and Chronic Inflammatory Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1443-1451. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2879>
 65. Chrousos GP. The Hypothalamic—Pituitary—Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. *N Engl J Med.* 1995. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199505183322008>
 66. Klieber MA, Underhill C, Hammond GL, Muller YA. Corticosteroid-binding Globulin, a Structural Basis for Steroid Transport and Proteinase-triggered Release. *J Biol Chem.* 2007;282(40):29594-29603. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M705014200>
 67. Gardill BR, Vogl MR, Lin HY, Hammond GL, Muller YA. Corticosteroid-Binding Globulin: Structure-Function Implications from Species Differences. *PLoS One.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052759>
 68. Simard M, Hill LA, Underhill CM, et al. Pseudomonas Aeruginosa Elastase Disrupts the Cortisol-Binding Activity of Corticosteroid-Binding Globulin. *Endocrinology.* 2014;155(8):2900-2908. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1055>
 69. Sumer-Bayraktar Z, Kolarich D, Campbell MP, Ali S, Packer NH, Thaysen-Andersen M. N-Glycans Modulate the Function of Human Corticosteroid-Binding Globulin. *Mol Cell Proteomics.* 2011;10(8):M111.009100. doi: <https://doi.org/10.1074/mcp.M111.009100>
 70. McCarthy C, Saldova R, Wormald MR, Rudd PM, McElvaney NG, Reeves EP. The Role and Importance of Glycosylation of Acute Phase Proteins with Focus on Alpha-1 Antitrypsin in Acute and Chronic Inflammatory Conditions. *J Proteome Res.* 2014;13(7):3131-3143. doi: <https://doi.org/10.1021/pr500146y>

71. Lewis JG, Saunders K, Dyer A, Elder PA. The half-lives of intact and elastase cleaved human corticosteroid-binding globulin (CBG) are identical in the rabbit. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;149:53-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.01.020>
72. Nenke MA, Holmes M, Rankin W, Lewis JG, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin cleavage is paradoxically reduced in alpha-1 antitrypsin deficiency: Implications for cortisol homeostasis. *Clin Chim Acta*. 2016;452:27-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.10.028>
73. Tsigos C, Kyrou I, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Prolonged Suppression of Corticosteroid-Binding Globulin by Recombinant Human Interleukin-6 in Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3379-3379. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5100-5>
74. Bernier J, Jobin N, Emptoz-Bonneton A, Pugeat MM, Garrel DR. Decreased corticosteroid-binding globulin in burn patients. *Crit Care Med*. 1998;26(3):452-460. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-199803000-00014>
75. Dimopoulou I, Tzanela M, Vassiliadi D, et al. Pituitary-adrenal responses following major abdominal surgery. *Hormones*. 2008. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1203>
76. Gibbison B, Spiga F, Walker JJ, et al. Dynamic Pituitary-Adrenal Interactions in Response to Cardiac Surgery*. *Crit Care Med*. 2015;43(4):791-800. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000773>
77. Muller CA, Belyaev O, Vogeser M, et al. Corticosteroid-binding globulin: A possible early predictor of infection in acute necrotizing pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(11):1354-1361. doi: <https://doi.org/10.1080/00365520701416691>
78. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1584-1591. doi: <https://doi.org/10.1007/s001340101073>
79. Nenke MA, Rankin W, Chapman MJ, et al. Depletion of high-affinity corticosteroid-binding globulin corresponds to illness severity in sepsis and septic shock; clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(6):801-807. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12680>
80. Ho JT, Al-Musallhi H, Chapman MJ, et al. Septic Shock and Sepsis: A Comparison of Total and Free Plasma Cortisol Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):105-114. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0265>
81. Lee JH, Meyer EJ, Nenke MA, Falhammar H, Torpy DJ. Corticosteroid-binding globulin (CBG): spatiotemporal distribution of cortisol in sepsis. *Trends Endocrinol Metab*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.01.002>
82. Meyer EJ, Nenke MA, Rankin W, et al. Total and high-affinity corticosteroid-binding globulin depletion in septic shock is associated with mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13844>
83. Doe R.P., Fernandez R, Seal U.S. Measurement of Corticosteroid-Binding Globulin in Man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1964;24:1029-1039. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-24-10-1029>
84. Doe RP, Zinneman HH, Flink EB, et al. Significance of the concentration of nonprotein-bound plasma cortisol in normal subjects, Cushing's syndrome, pregnancy, and during estrogen therapy*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1960;20(11):1484-1492. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-20-11-1484>
85. Murray D. Cortisol binding to plasma proteins in man in health, stress and at death. *The Journal of endocrinology*. 1967;4(39):571-591. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.0390571>
86. Osorio C., Schats D.L. Determination of the Binding Capacity of Corticosteroid-Binding Globulin by Paper Electrophoresis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1964;10(24):1067-1071. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-24-10-1067>
87. De Moor P, Steeno O, Brosens I, Hendriks A. Data on transcortin activity in human plasma as studied by gel filtration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-26-1-71>
88. Panton KK, Mikkelsen G, Irgens WØ, et al. New reference intervals for cortisol, cortisol binding globulin and free cortisol index in women using ethinyl estradiol. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019. doi: <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1622031>
89. Nader N, Raverot G, Emptoz-Bonneton A, et al. Mitotane has an estrogenic effect on sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2157>
90. Lech M, Ranasinghe R, Vincent RP, et al. The impact of mitotane therapy on serum-free proteins in patients with adrenocortical carcinoma. *Endocr Connect*. 2024;13(3), Article e230159. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-23-0159>
91. Pugeat M.M., Dunn J.F., Nisula B.C. Transport of Steroid Hormones : Interaction of 70 Drugs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1980;1(53):69-75
92. Manco M, Fernández-Real JM, Valera-Mora ME, et al. Massive weight loss decreases corticosteroid-binding globulin levels and increases free cortisol in healthy obese patients. An adaptive phenomenon? *Diabetes Care*. 2007. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1353>
93. Samuel AM, Kadival G V., Patel BD, Desai AG. Adrenocorticosteroids and corticosteroid binding globulins in protein calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1976. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/29.8.889>
94. Gewolb IH, Warshaw JB. Fetal and maternal corticosterone and corticosteroid binding globulin in the diabetic rat gestation. *Pediatr Res*. 1986. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-198602000-00012>

Рукопись получена: 03.07.2024. Одобрена к публикации: 03.12.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гаджиева Камила Шамильевна [Kamila Sh. Gadzhieva];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5232-6440>; e-mail: kamila_super9@mail.ru

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

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

Багирова Ханум Вугаровна [Hanum V. Bagirova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0383-5583>; e-mail: hb1998@mail.ru

Эбзеева Аминат Канаматовна [Aminat K. Ebzeeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3951-4338>; e-mail: ebzeeva3007@gmail.com

Романова Алина Николаевна [Alina N. Romanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4994-2456>; e-mail: himmel98@mail.ru

Гаджимурадова Мансурат Мурадовна, аспирант [Mansurat M. Gadzhimuradova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0918-0544>; e-mail: mansurat@mail.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>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Гаджиева К.Ш., Багирова Х.В., Эбзеева А.К., Романова А.Н., Гаджимурадова М.М., Мельниченко Г.А. Факторы и состояния, влияющие на секрецию и функцию транскортина плазмы крови // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 14-24. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13483>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Beltsevich DG, Bagirova HV, Gadzhieva KS, Ebzeeva AK, Romanova AN, Gadzhimuradova MM, Melnichenko GA. The history of the pharmacotherapy of obesity. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):14-24. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13483>

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ МЕДУЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© Н.И. Тимофеева¹, Р.А. Черников¹, И.В. Слепцов¹, В.Ф. Русаков¹, Д.В. Реброва¹, С.Л. Воробьев², Т.С. Придвижкина¹, А.А. Семенов¹, М.А. Алексеев¹, А.Ю. Куликов¹

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

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

Медуллярная карцинома является редким агрессивным видом рака щитовидной железы. Медуллярная карцинома щитовидной железы относится к нейроэндокринным опухолям, в связи с чем может обладать возможностью косекреции различных пептидных субстанций и гормонов. В работе описан уникальный клинический случай пациента с развитием тяжелого эндогенного гиперкортицизма вследствие гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) медуллярной карциномой щитовидной железы. Пациент мужчина, 39 лет, с уровнем кальцитонина более 4000 пг/мл ($<11,8$), с узлом в щитовидной железе и множественными метастазами в центральные и боковые шейные лимфоузлы. Уровень калия составлял 1,34 ммоль/л (3,5–5,1). Отмечалась гиперкортизолемиа до 1613,2 нмоль/л (185–624) при повышенном уровне АКТГ до 24,7 пмоль/л (1,03–10,74). После коррекции водно-электролитных нарушений ему выполнена операция — тиреоидэктомия, центральная и боковая шейная лимфаденэктомия. В послеоперационном периоде кальцитонин снизился до 126 пг/мл ($<11,8$), уровни кальция и паратгормона оставались в норме. Уровень калия нормализовался без дополнительной фармакологической поддержки. В послеоперационном периоде развилась клиническая картина острой надпочечниковой недостаточности с резким снижением уровней кортизола и АКТГ крови, что потребовало назначения заместительной гормональной терапии большими дозами глюкокортикоидов. При морфологическом исследовании подтверждена медуллярная карцинома с множественными метастазами в шейные лимфоузлы, а также с продукцией АКТГ опухолевыми клетками. Таким образом, представлен редкий случай успешного лечения пациента с АКТГ-продуцирующей медуллярной карциномой щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярная карцинома щитовидной железы; эндогенный гиперкортицизм; АКТГ-эктопированный синдром; АКТГ-продуцирующая нейроэндокринная опухоль.

A UNIQUE CASE OF SEVERE ACTH-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME DUE TO ECTOPIC CORTICOTROPIN PRODUCTION BY MEDULLARY THYROID CARCINOMA

© Natalia I. Timofeeva, Roman A. Chernikov, Ilya V. Sleptsov, Vladimir F. Rusakov, Dina V. Rebrova, Sergey L. Vorobyev, Tatjana S. Pridvikhkina, Arseny A. Semenov, Mikhail A. Alexeev, Alexey U. Kulikov

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

²National Center for Clinical Morphological Diagnostics, St. Petersburg, Russia

Medullary thyroid carcinoma is a rare aggressive tumor of thyroid gland. Due to its neuroendocrine origine medullary thyroid carcinoma can be the source of ectopic production of different peptides and hormones. We describe a unique case of severe ACTH-dependent Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin production by medullary thyroid carcinoma in a male patient of 39 years old with calcitonin level more than 4000 pg/ml ($<11,8$), thyroid nodule, multiple neck jugular and central lymphnodes. The potassium level was 1,34 mmol/l (3,5–5,1), hypercortisolemia up to 1613,2 nmol/l (185–624) with elevated level of ACTH up to 24,7 pmol/l (1,03–10,74). After the correction of water and electrolytes disorders an operation was performed — thyroidectomy, central and lateral neck dissection. Postoperative calcitonin decreased to 126 pg/ml ($<11,8$), calcium and parathormone blood levels remained normal. The potassium level didn't decrease without any pharmacological treatment. There was a sharp fall in postoperative blood levels of cortisol and ACTH. The hormonal replacement treatment with hydrocortisone was induced. Morphological examination showed medullary carcinoma with ACTH production in tumor nodule, with metastatic neck lymph nodes. Thus this is a rare case and successful treatment of patient with severe hypercortisolism by thyroidectomy and neck lymphnodes dissection.

KEYWORDS: medullary thyroid carcinoma; Ectopic Cushing's syndrome; corticotropin; ACTH-dependent Cushing's syndrome.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ — адrenoкортикотропный гормон
КТ — компьютерная томография
КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон
МКЩЖ — медуллярная карцинома щитовидной железы
НЭО — нейроэндокринная опухоль
РЭА — раковый эмбриональный антиген
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
ЩЖ — щитовидная железа

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами [1].

Медуллярная карцинома щитовидной железы (МКЩЖ) относится к редким нейроэндокринным опухолям парафолликулярных С-клеток щитовидной железы (ЩЖ). Основными опухолевыми маркерами МКЩЖ являются кальцитонин и раковый эмбриональный антиген (РЭА) [2]. В связи с нейроэндокринным происхождением С-клетки ЩЖ также могут секретировать некоторые другие биоактивные пептиды, что в редких случаях приводит к развитию паранеопластических синдромов.

Эндогенный гиперкортицизм — симптомокомплекс клинических проявлений, отражающий избыточную секрецию кортизола опухолью надпочечника (синдром Иценко-Кушинга) или за счет вторичной стимуляции надпочечника адrenoкортикотропным гормоном (АКТГ) вследствие опухоли гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга) или АКТГ-секретирующей опухоли другой локализации [3]. АКТГ-эктопированный синдром — это симптомокомплекс гиперкортицизма, развивающийся вследствие избыточной продукции АКТГ опухолью внегипофизарной локализации [3]. АКТГ-эктопированный синдром отличается более злокачественным течением и худшим прогнозом в сравнении с болезнью Иценко-Кушинга. Наиболее частая локализация (66%) НЭО — желудочно-кишечный тракт; около 30% НЭО встречаются в бронхопульмональной системе. Еще реже НЭО с гиперпродукцией АКТГ могут быть обусловлены другими опухолями: тимуса, надпочечников, поджелудочной железы, яичников, предстательной железы и почек [4].

Развитие гиперсекреции АКТГ-клетками МКЩЖ ассоциировано с агрессивным течением и худшим прогнозом [5]. Всего, по данным мировой литературы, за последние 65 лет описано около 100 случаев пациентов с диагнозом «АКТГ-эктопированный синдром с эктопической продукцией АКТГ-медуллярной карциномой щитовидной железы» [6, 7, 8], из них в России — 1 случай [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г., 39 лет, обратился для плановой госпитализации в отделение эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университе-

та (КВМТ СПбГУ) с диагнозом «Медуллярная карцинома щитовидной железы» для планового оперативного лечения. В связи с тяжестью состояния находился в инвалидной коляске в силу тетрапареза, доставлен отцом. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную общую и мышечную слабость, онемение конечностей, интенсивный болевой синдром без четкой локализации (таз, спина, шея), светобоязнь. Сбор анамнеза затруднен из-за тяжести состояния и интеллектуально-мнестических нарушений, однако удалось выяснить следующее: около пяти лет назад заметил припухлость в области шеи. За медицинской помощью по этому поводу не обращался. За три года до поступления в клинику неоднократно находился на стационарном лечении по поводу перенесенной закрытой черепно-мозговой травмы, дренирования хронической субдуральной гематомы. За 5 месяцев до поступления в клинику выявлена полисегментарная пневмония на фоне новой коронавирусной инфекции с последующим развитием вторичного гидроторакса. За последние 3 месяца отмечалось быстрое прогрессирование неврологической симптоматики вплоть до развития тетрапареза. Примерно в этот период зафиксирована гипокалиемия до 2,7 ммоль/л (3,5–5,1), однако дальнейшее обследование для установления причин гипокалиемии и лечение с целью коррекции электролитных нарушений не проводились. Выявлен высокий уровень кальцитонина — 4001 пг/мл (<11,8) и РЭА — 70 нг/мл (<5). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализирован узел ЩЖ размером до 5 см. При цитологическом исследовании после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) установлено наличие МКЩЖ. Кроме того, в медицинской документации указано на наличие сахарного диабета 2 типа (СД2), инсулинопотребного, с неизвестной давностью начала и схем сахароснижающей терапии.

Результаты физикального, лабораторных и инструментальных исследований

При объективном осмотре пациента в приемном отделении: рост — 168 см, вес — 56 кг (ИМТ — 20,3 кг/м²). Температура — 35,6. Состояние тяжелое, обусловлено нарушением сознания на уровне сильного оглушения, синдромом системной воспалительной реакции с возможным сепсисом, интоксикацией, паранеопластическим синдромом. Реакция зрачков на свет сохранена. Отмечаются положительные менингеальные симптомы. Сухожильные рефлексы угнетены (тетрапарез). Кожные покровы землистой окраски, сухие. Тургор снижен. Кожа пергаментная, вены не контурируются. Лицо гиперемировано. На бедрах и в нижних отделах живота бледно-фиолетовые стрии. На нижних конечностях отеки, трофические язвы; на крестце — пролежни (рис. 1). Частота сердечного ритма — 84 уд./мин., пульс ритмичный, нитевидный. Артериальное давление 70 и 30 мм рт.ст. Частота дыхательных движений — 22–25 в 1 минуту. Дыхание жесткое, хрипов нет. Перистальтика ослабленная. Информации о стуле и диурезе нет.

По данным срочного анализа крови в приемном отделении: калий — 0,92 ммоль/л (3,5–5,1), ионизированный кальций — 0,84 ммоль/л (1,12–1,32), натрий —

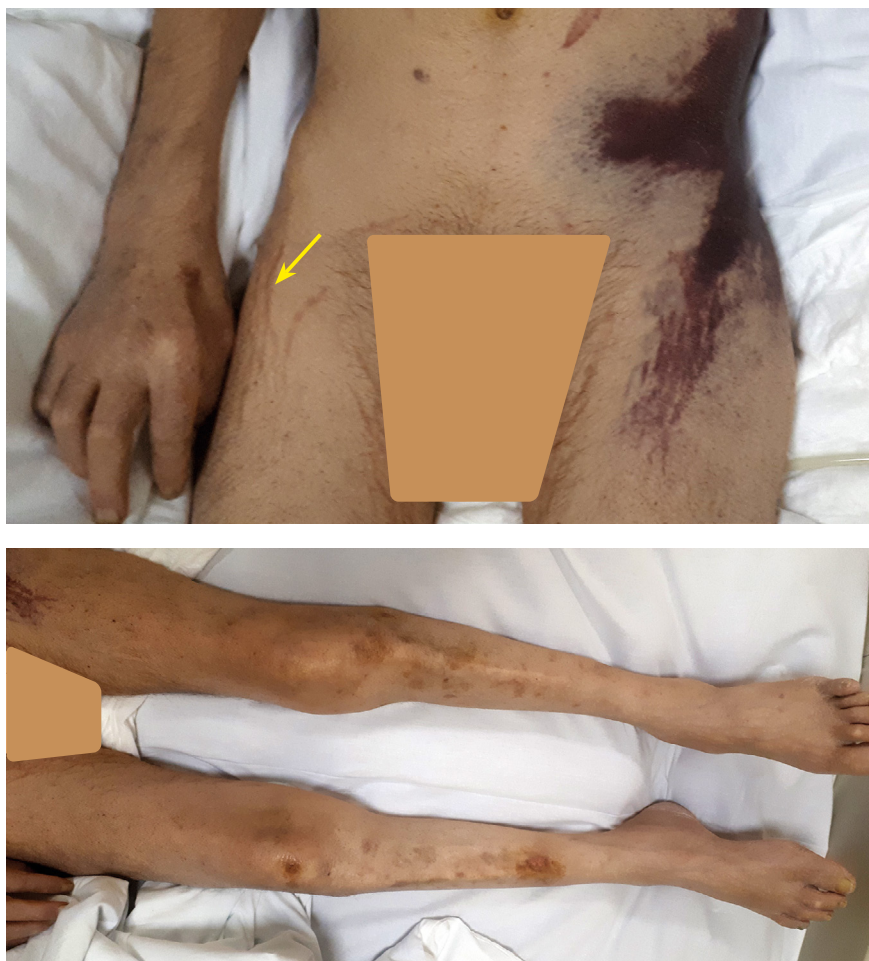


Рисунок 1. Множественные обширные кровоподтеки, подкожные гематомы и стрии.

139 ммоль/л (135–145), хлориды — 96,8 ммоль/л (98–107), кальцитонин — более 2000 пг/мл (<11,8), РЭА — 139,51 нг/мл (<5), прокальцитонин — 73,88 нг/мл (<0,07). Пациент госпитализирован в экстренном порядке в отделение реанимации для проведения интенсивной терапии.

При компьютерной томографии (КТ) шеи с внутривенным контрастированием: правая доля ЩЖ увеличена

в размерах за счет образования до 5 см, нижний полюс опускается до грудинного конца ключицы. Многочисленные увеличенные боковые шейные и паратрахеальные лимфоузлы размером до 2,5 см с патологическим накоплением контраста (рис. 2).

При КТ грудной клетки свежих инфильтративных изменений не выявлено. В S3 левого легкого — уплотнение

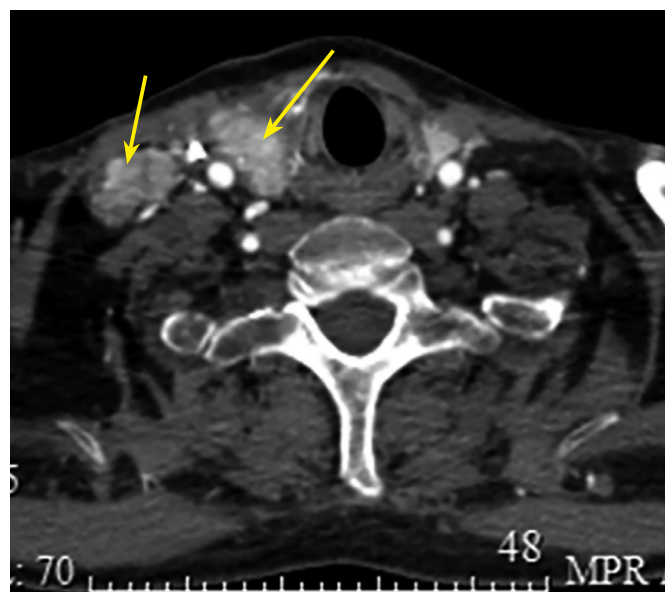


Рисунок 2. КТ шеи с в/в контрастом: образование правой доли ЩЖ — до 5 см, множественные центральные и боковые шейные лимфатические узлы с патологическим накоплением контраста.

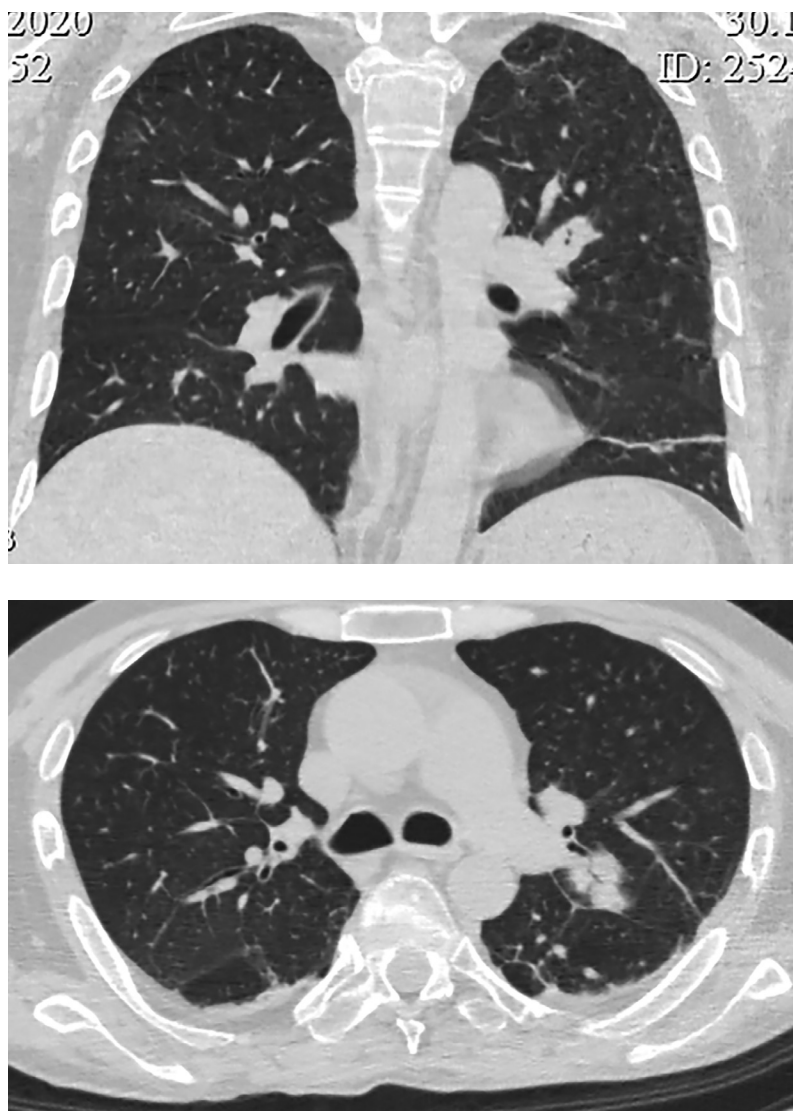


Рисунок 3. КТ органов грудной клетки: в S3 левого легкого уплотнение легочной ткани вытянутой формы — 2,5х1,8 см, накапливающее контрастное вещество.

легочной ткани вытянутой формы — 2,5х1,8 см, накапливающее контрастное вещество (рис. 3). Лимфоузлы легких и корней легких не увеличены, структурно не изменены.

Локальное уплотнение легочной ткани было расценено либо как метастаз опухоли ЩЖ, либо как первичная опухоль легкого. При КТ брюшной полости новообразований не выявлено. Визуализированы признаки пареза кишечника (рис. 4), диффузная гиперплазия обоих надпочечников — толщина правого увеличена до 1,4 см, левого — до 1,6 см (рис. 5). При КТ головного мозга выявлены признаки выраженной атрофии коркового вещества. Область турецкого седла не изменена.

Учитывая гиперплазию обоих надпочечников и рецидивирующую тяжелую гипокалиемию, выполнено обследование гипофизарно-адреналовой оси. Выявлено повышение уровня кортизола до 1613 нмоль/л (185–624) и АКТГ до 24,71 пмоль/л (1,03–10,74). Концентрация альдостерона и ренина, а также их соотношение — в норме. Учитывая интенсивную терапию, потребовавшую внутривенного введения дексаметазона до 32 мг в сутки, повышенный уровень АКТГ на этом фоне, проведение проб с подавлением АКТГ с использованием дексаметазона признано нецелесообразным.

При МРТ хиазмально-селлярной области с контрастированием данных за объемное образование гипофиза не получено.

Диагностирован эндогенный гиперкортицизм, АКТГ-эктопированный синдром. Наиболее вероятным источником избыточной продукции АКТГ признавалось визуализированное при КТ новообразование легкого. Другой возможной причиной гиперкортицизма, предположительно, являлась МКЩЖ.

Тяжелый гиперкортицизм явился причиной иммунодефицита, в первую очередь по клеточному типу, соответствовавший по клинической картине ВИЧ-инфекции 4В, не подтвержденной лабораторно. Выявлены положительные тесты на вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус. Назначена противовирусная терапия (ганцикловир внутривенно капельно).

При контрольной КТ грудной клетки через 20 дней выявлено резкое увеличение размеров новообразования в S3 левого легкого с 2,5 см до 4,4 см, с активным накоплением контрастного вещества. В S3 правого легкого появилось новое образование 2,3х1,2 см со схожими характеристиками (рис. 6).

Через 3 недели от начала интенсивной терапии (инфузионное введение препаратов калия, пероральный



Рисунок 4. КТ брюшной полости: парез кишечника.

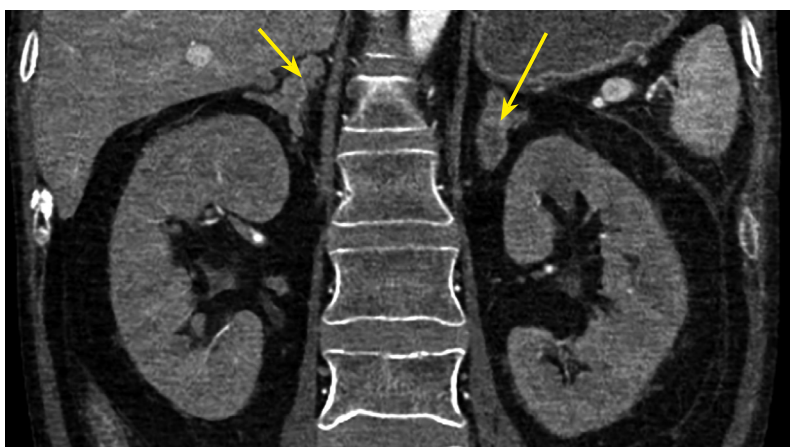


Рисунок 5. КТ брюшной полости: диффузно-гиперплазированные надпочечники: правый — до 1,4 см, левый до — 1,6 см.

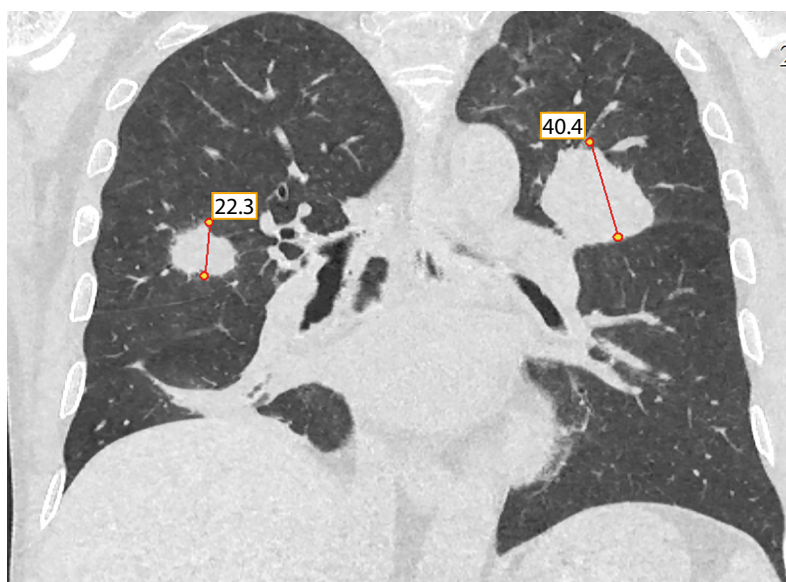


Рисунок 6. Контроль КТ грудной клетки через 20 дней: увеличение размеров новообразования в S3 левого легкого с 2,5 см до 4,4 см, накапливающее контраст, появление нового образования в S3 правого легкого 2,3х1,2 см.

прием спиронолактона до 200 мг в сутки), на фоне стабилизации соматического статуса и после достижения стойкой нормокалиемии проведено оперативное лечение: тиреоидэктомия, центральная и правосторонняя боковая шейная лимфаденэктомия. Послеоперационный период протекал гладко. Голосовые связки после операции при ларингоскопии симметричны, подвижны в полном объеме. На первые сутки после операции уровень паратгормона — 2,4 пмоль/л (1–9), ионизированный кальций — 1,15 ммоль/л (1,12–1,32). Кальцитонин снизился до 126 пг/мл (<11,8). Состояние пациента улучшилось. Калий на фоне отмены препаратов калия и спиронолактона — 3,9 ммоль/л (3,5–5,1). Отмечено резкое снижение уровней кортизола и АКТГ в крови, что подтвердило предположение об эктопической гиперпродукции АКТГ клетками МКЩЖ. На первые сутки после операции уровень кортизола составил 145,85 нмоль/л (185–624), АКТГ — 3,03 пмоль/л (1,03–10,74). Кортизол на 6-е сутки после операции на фоне экзогенного введения 60 мг гидрокортизона — 533,93 нмоль/л (185–624), АКТГ — 3,9 пмоль/л (1,03–10,74), кальцитонин — 135 пг/мл (<11,8). Для профилактики развития надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде проводилась терапия гидрокортизоном 80 мг в сутки (доза подобрана по клиническим и лабораторным показателям)

с постепенным снижением до поддерживающей дозы 30 мг перорально в сутки.

При гистологическом исследовании: МКЩЖ — 5,0 см, солидного строения правой доли ЩЖ с распространенной инвазией капсулы последней, врастанием в окружающую жировую клетчатку, очаговой сосудистой инвазией. Кроме того, выявлена папиллярная микрокарцинома 0,5 см, tall cell вариант, перешейка ЩЖ. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) опухолевые клетки интенсивно экспрессируют кальцитонин, часть клеток слабо и умеренно экспрессируют TTF 1, малая часть клеток экспрессируют цитокератин 19, тиреоглобулин, слабо фокусно экспрессируют АКТГ. Индекс пролиферативной активности Ki 67 — 5%. В центральной и боковой клетчатке шеи в 7 из 19 удаленных лимфоузлов выявлены метастазы МКЩЖ до 2,5 см с субтотальным вытеснением лимфоидной ткани и врастанием в окружающую жировую клетчатку.

Через 5 дней после операции при контрольной КТ грудной клетки в обоих легких визуализированы множественные шаровидные образования с признаками распада по типу абсцедирования, размером до 4,2 см (рис. 7). Рассеянные очаговые образования в обоих легких до 1 см; в S9,10 левого легкого пневмоническая инфильтрация легочной ткани по типу консолидации; в верхних долях диффузная очаговая интерстициальная инфильтрация.

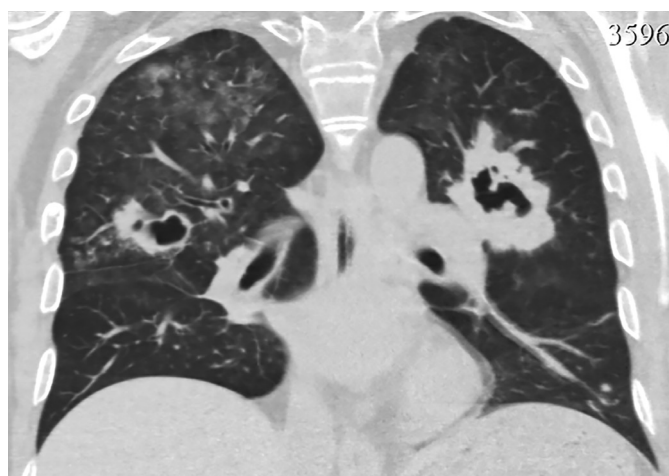


Рисунок 7. Контроль КТ грудной клетки через 5 дней после операции: в обоих легких множественные шаровидные образования с абсцедированием до 4,2 см. Рассеянные очаговые образования в обоих легких до 10 мм. В S9,10 левого легкого пневмоническая инфильтрация.

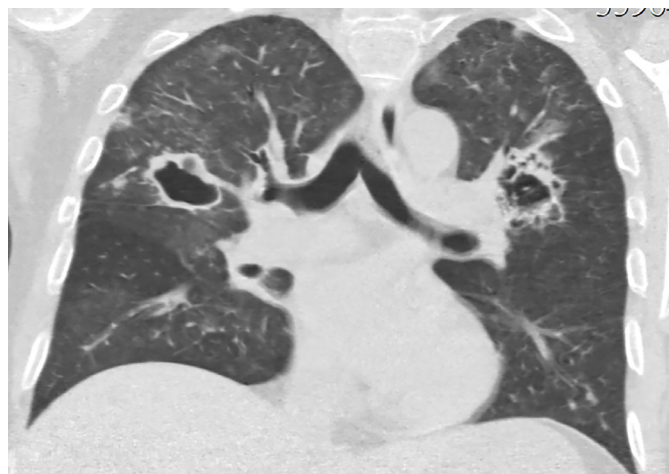


Рисунок 8. КТ грудной клетки через 9 дней после начала антимикотического лечения: регресс воспалительных изменений в легких.

У пациента были взяты посевы, выполнена микроскопия и ПЦР на туберкулез. Все показатели оказались отрицательными. Туберкулез был исключен. По данным микроскопии с окрашиванием калькофлуором белым, теста на галактоманнан, посева на грибы диагностирован инвазивный аспергиллез с поражением обоих легких. Инициирована антимикотическая (вориконазол) и антибактериальная (ванкомицин, левофлоксацин) терапия, продолжена противовирусная терапия, гидрокортизон, отхаркивающая терапия, гепатопротекторная и противоязвенная терапия. На фоне проводимого лечения отмечалась значительная положительная динамика, как клинически, так и при КТ-контроле — через 9 дней отмечен регресс воспалительных изменений в обоих легких (рис. 8).

Окончательный основной диагноз был сформулирован следующим образом: «Первично-множественная карцинома щитовидной железы: медулярная карцинома щитовидной железы pT3aN1b(7/19)M0, стадия IVA. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, tall cell вариант, pT1aN0M0, стадия I. Эндемогенный гиперкортицизм. АКТГ-эктопированный синдром с эктопической продукцией АКТГ медулярной карциномой щитовидной железы. Вторичная хроническая надпочечниковая недостаточность после устранения источника избыточной эктопической продукции АКТГ (тиреоидэктомия, центральная и боковая (справа) шейная лимфаденэктомия от 10.12.2020)».

Сопутствующие заболевания: инвазивный аспергиллез с поражением легких на фоне перенесенной била-теральной пневмонии, коронавирусной инфекции. Вторичный выраженный иммунодефицит. Сахарный диабет типа 2 на инсулинотерапии, компенсированный.

Исход и результаты последующего наблюдения

От дальнейшего лечения в клинике пациент отказался по семейным обстоятельствам (необходимость приезда домой в канун Нового года), получил рекомендации о продолжении лечения в стационарных условиях и благополучно вернулся в родное село. Со слов родственников, в настоящее время явления тетрапареза у пациента регрессировали, ходит самостоятельно, все движения в полном объеме, полностью себя обслуживает, навещает родственников.

Это свидетельствует о функциональном характере тетрапареза вследствие тяжелой гипокалиемии. К сожалению, нет никакой информации о контрольных результатах лабораторно-инструментальных методов обследований (недоступны ввиду отдаленности места жительства пациента).

ОБСУЖДЕНИЕ

Примерно у 0,6% пациентов с МКЩЖ имеется АКТГ-эк-топированный синдром, и на долю МК ЩЖ приходится примерно 2–7,5% случаев АКТГ-эктопированного син-дрома [6]. Согласно описанным в литературе клиниче-ским случаям МКЩЖ с эктопической гиперпродукцией АКТГ, средний возраст пациентов составлял 44 года; преобладают мужчины, соотношение мужчин и жен-щин — 2:1 [7, 8]. У большей части пациентов встречают-ся спорадические случаи МКЩЖ, описаны единичные случаи наследственных форм в рамках синдромов МЭН 2А и МЭН 2В [9]. Прогноз больных с МКЩЖ существенно ухудшается при сочетании с гиперпродукцией АКТГ [10]. Примерно у половины описанных пациентов с МК ЩЖ с эктопической гиперпродукцией АКТГ на момент поста-новки диагноза имеются отдаленные метастазы, у 19% — метастазы в лимфатические узлы шеи. Наиболее часты-ми органами отдаленного метастазирования являются печень, а также легкие и кости. Почти для всех описан-ных больных был характерен тяжелый гиперкортицизм, с подавляемым уровнем кортизола на фоне больших доз дексаметазона, с тяжелой и трудно корригируемой гипокалиемией.

Чаще всего симптомы МКЩЖ предшествуют разви-тию симптоматики эндемического гиперкортицизма на не-сколько месяцев. Описаны случаи возникновения эндо-генного гиперкортицизма через 20 лет после удаления первичной МКЩЖ, что говорит о возможности приоб-ретения опухолевыми клетками способности вырабаты-вать АКТГ или КРГ [6]. У некоторых пациентов гиперкор-тицизм возникал одновременно с развитием метастазов. При МКЩЖ с АКТГ-эктопированным синдромом у 50% пациентов имеются отдаленные метастазы на момент по-становки диагноза, тогда как для МКЩЖ без паранеопла-стического синдрома отдаленные метастазы характерны только в 10–15% случаев.

У большинства пациентов с эктопической секрецией АКТГ МКЩЖ при ИГХ выявляются АКТГ- или КРГ-позитивные клетки в удаленной опухоли. У некоторых все же подобного иммуногистохимического окрашивания не отмечается. Предполагается несколько возможных причин этому: 1) несмотря на повышенную секрецию, концентрация хранящихся запасов АКТГ или КРГ в опухолевой ткани низкая; 2) во внегипофизарных опухолях нарушены транскрипция и процессинг мРНК проопиомеланокортина, в результате чего синтезируются предшественники АКТГ [6]. В силу этого гибридизация *in situ* мРНК проопиомеланокортина предложена в качестве полезного способа выявления источника эктопической продукции АКТГ.

Основными задачами лечения больных с АКТГ-эктопированным синдромом вследствие МКЩЖ являются: лечение первичной опухоли и одновременный контроль эндогенного гиперкортицизма, так как обусловленные им осложнения, включая тяжелую гипокалиемию, существенно ухудшают качество жизни и прогноз пациентов, а также нередко могут служить одной из основных причин летального исхода [11]. При невозможности удаления первичной опухоли вследствие тяжести состояния больного или с целью подготовки к оперативному лечению используют терапию ингибиторами стероидогенеза (метирапон, митотан, кетоконазол, этомидат) [8], в случае распространенного процесса с метастатической МКЩЖ прибегают к двусторонней адреналэктомии. Относительно недавно в лечении стали применять тирозинкиназные ингибиторы (вандетаниб [6], сорафениб, кабозантиниб [2], субитиниб, селперкатиниб [2]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКТГ-эктопированный синдром с эктопической продукцией АКТГ медуллярной карциномой ЩЖ является редким грозным синдромом. Тяжесть течения обуславливает необходимость ранней диагностики с целью улучшения прогноза. К сожалению, в большинстве случаев первичный диагноз устанавливается на этапе, когда уже имеются регионарные и/или отдаленные метастазы МКЩЖ, а также тяжелые проявления гиперкортицизма, в том числе гипокалиемия, общая и проксимальная мышечная слабость вплоть до развития тетрапареза, стероидный сахарный диабет. Накопление и обобщение данных о столь редких случаях позволяет повышать настороженность врачей различных специальностей на выявление возможной эктопической гиперпродукции нейроэндокринных опухолей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли». — Москва: 2020 г.
2. Клинические рекомендации «Медуллярная карцинома щитовидной железы». — Москва: 2020 г.
3. Клинические рекомендации «Болезнь Иценко-Кушинга». — Москва: 2016 г.
4. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-875. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
5. Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Воронкова И.А. и др. АКТГ-продуцирующий медуллярный рак щитовидной железы. Клинический случай. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №4. — С. 45-49. [Marova EI, Rozhinskaya LY, Voronkova IA., et al. ACTH-producing medullary thyroid cancer. Clinical case. *Probl. Endocrinol (Mosk)*. 2016;62(4):45-49]. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662445-49>
6. Choi HS, Kim MJ, Moon CH, et al. Medullary thyroid carcinoma with ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocrinology and Metabolism.* 2014;29:96-100. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.1.96>
7. Corsello A, Ramunno V, Locantore P, et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: a case report and systematic review of detailed cases from the literature. *Thyroid.* 2022;32(11):1281-1298. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0696>
8. Ferreira M, Leal CTS, Ferreira LV, et al. Atypical presentation of a medullary thyroid carcinoma producing ACTH and serotonin. *Case rep Oncol.* 2019;12:742-748. doi: <https://doi.org/10.1159/000502856>
9. Koehler VF, Fuss CT, Berr CM, et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: a multicenter case series. *Clinical Endocrinology.* 2021;96:847-856. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14617>
10. Ragnarsson O, Piasecka M, Hallqvist A. Successful treatment with selpercatinib for ectopic Cushing's syndrome due to medullary thyroid cancer. *Current Oncology.* 2022;29:3494-3498. doi: <https://doi.org/10.3390/curroncol29050282>
11. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1171-1178. [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(10):1171-1178 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201102>

Рукопись получена: 02.09.2024. Одобрена к публикации: 12.09.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Тимофеева Наталья Игоревна, к.м.н., врач-хирург [Natalia I. Timofeeva, MD, PhD, surgeon];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6594-8845>; SPIN-код: 7693-0665; e-mail: natalytim@mail.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD, surgeon];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; SPIN-код: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н. [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>;

SPIN-код: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

Русаков Владимир Федорович, к.м.н. [Vladimir F. Rusakov, MD, PhD, endocrinologist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-778X>; SPIN-код: 1345-3530; e-mail: rusvf@mail.ru

Реброва Дина Владимировна, к.м.н. [Dina V. Rebrova, MD, PhD, endocrinologist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; SPIN-код: 6284-9008; e-mail: endocrinology@list.ru

Воробьев Сергей Леонидович, к.м.н. [Sergey L. Vorobyev, MD, PhD, pathologist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>; SPIN-код: 5920-0603; e-mail: slvorob@gmail.com

Придвижкина Татьяна Сергеевна, к.м.н. [Tatjana S. Pridvizhkina, MD, PhD, Doctor of nuclear medicine];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7056-5977>; SPIN-код: 1559-5114; e-mail: pts1971@mail.ru

Семенов Арсений Андреевич, к.м.н. [Arseny A. Semenov, MD, PhD, surgeon];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6760-0025>; SPIN-код: 6724-2170; e-mail: arseny@thyro.ru

Алексеев Михаил Александрович [Mikhail A. Alexeev, MD, anesthesiologist, anesthesiologist and intensive care specialist]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5643-5204>; SPIN-код: 4342-4590; e-mail: miha_decor@mail.ru

Куликов Алексей Юрьевич [Alexey Yu. Kulikov, MD, anesthesiologist and intensive care specialist];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0130-253X>; SPIN-код: 9238-8750; e-mail: alexeykulikov1987@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тимофеева Н.И., Черников Р.А., Слепцов И.В., Русаков В.Ф., Реброва Д.В., Воробьев С.Л., Придвижкина Т.С., Семенов А.А., Алексеев М.А., Куликов А.Ю. Редкий случай АКТГ-продуцирующей медуллярной карциномы щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 15-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13512>

TO CITE THIS ARTICLE:

Timofeeva NI, Chernikov RA, Sleptsov IV, Rusakov VF, Rebrova DV, Vorobyev SL, Pridvizhkina TS, Semenov AA, Alexeev MA, Kulikov AU. A unique case of severe ACTH-dependent Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin production by medullary thyroid carcinoma. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):15-33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13512>

МИКРОЦЕФАЛЬНАЯ ОСТЕОДИСПЛАСТИЧЕСКАЯ ПРИМОРДИАЛЬНАЯ КАРЛИКОВСТЬ II ТИПА (МОПК II ТИПА): ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Н.А. Макрецкая^{1*}, Н.Ю. Калинин², А.Н. Тюльпаков^{1,3}

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

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

³Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) представляет собой патологическое состояние, характеризующееся низкой массой и/или длиной плода (≤ -2 SD) для данного пола и гестационного возраста. Примерно в 10% случаев ЗВУР не компенсируется в постнатальном периоде, в основе патогенеза данного состояния в таком случае лежат различные моногенные синдромы или хромосомные аномалии. Сложность в постановке патогенетического диагноза в данной группе пациентов обусловлена, с одной стороны, схожестью фенотипических проявлений в структуре ЗВУР, с другой — вариабельностью клинических проявлений в рамках конкретного синдрома. Проведение различных молекулярно-генетических исследований является основным методом диагностики формы ЗВУР. Одним из наиболее распространенных наследственных вариантов задержки внутриутробного развития является микроцефальная остеодиспластическая примордиальная карликовость II типа (МОПК II типа), фенотипическими особенностями которой являются наличие скелетных аномалий и цереброваскулярных изменений. Заболевание обусловлено наличием биаллельных мутаций в гене *PCNT*. В данной работе представлена клиническая характеристика первого пациента с микроцефальной остеодиспластической примордиальной карликовостью II типа в Российской Федерации. Нуклеотидные изменения, выявленные у пациента, ранее не описаны в мировой литературе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроцефальная остеодиспластическая примордиальная карликовость II типа; ЗВУР; низкорослость; *PCNT*.

MICROCEPHALIC OSTEODYSPLASTIC PRIMORDIAL DWARFISM TYPE II (MOPD II): CLINICAL CASE

© Nina A. Makretskaya^{1*}, Natalya Y. Kalinchenko², Anatoly N. Tiulpakov^{1,3}

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Small for gestational age (SGA) refers to the size of an infant at birth, and is defined as a birth weight and/or birth length below the -2.0 SDS for the gestational age. In approximately 10% of cases, SGA is not compensated for in the postnatal period, with the pathogenesis of this condition being attributed to various monogenic syndromes or chromosomal abnormalities. The difficulty in making a pathogenetic diagnosis in this group of patients is due, on the one hand, to the similarity of phenotypic manifestations in the structure of the disease, on the other hand, to the variability of clinical manifestations within a specific syndrome. Conducting various molecular genetic studies is the main method of diagnosing the form of SGA. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) is one of the most common genetic variants of SGA, with its phenotypic features including skeletal anomalies and cerebrovascular changes. The disease is caused by biallelic mutations in *PCNT* gene. This study presents the clinical characteristics of the first patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II in the Russian Federation. The nucleotide changes detected in the patient have not been previously described in the world literature.

KEYWORDS: microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II; SGA; *PCNT*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) — состояние, характеризующееся отставанием в массе и/или длине плода на два и более стандартных отклонений (SD) (или ниже 3-го перцентиля) для данного гестационного возраста и пола [1]. Причины развития ЗВУР многофакторны и включают образ жизни матери, акушерские нарушения, эпигенетические и генетические нарушения. Примерно в 10% случаев у детей, рожденных со ЗВУР,

не происходит нормализации показателей роста и веса к возрасту 2–3 лет [1, 2]. В таких случаях важнейшим шагом в диагностике становится установка патогенетического диагноза для определения дальнейшей тактики лечения и наблюдения за данными пациентами. В частности, решение вопроса о целесообразности назначения терапии гормоном роста. Различные методы молекулярно-генетических исследований на сегодняшний день вышли на первый план в диагностике причин развития ЗВУР.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Среди моногенных вариантов ЗВУР отдельно выделена группа генетических дефектов, приводящих к нарушению фундаментальных клеточных процессов, которые затрагивают не только зоны роста, но и множество других тканей по всему организму. Одним из вариантов, входящих в данную группу, является микроцефальная остеодиспластическая примордиальная карликовость II типа (МОПК II типа) (OMIM #210720). Заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, характерными проявлениями которого являются тяжелая задержка внутриутробного и постнатального развития с микроцефалией, костными аномалиями, а также сосудистыми изменениями ЦНС у ряда пациентов, обуславливающими ранние инсульты. Молекулярный механизм, приводящий к формированию МОПК II типа, — патогенные варианты в гене *PCNT* [3–5].

В настоящей работе представлено первое описание клинического случая микроцефальной остеодиспластической примордиальной карликовости II типа в Российской Федерации.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мальчик от второй беременности (1-я — медикаментозный аборт), протекавшей на фоне носительства вируса простого герпеса, цитомегаловируса, наличие вредных привычек мать отрицает. Возраст матери на момент беременности — 29 лет. Во второй половине беременности диагностирована ЗВУР плода. Роды самостоятельные на 36-й неделе, при рождении масса — 1500 г (–3,3 SD), длина — 41 см (–3,1 SD), масса-ростовой коэффициент — 37 (N: 60–80), оценка по шкале Апгар 5/6. Наследственность не отягощена, близкородственный брак родители отрицают, этническая принадлежность — русские. Рост матери — 167 см, отца — 180 см, целевой рост — 180 см (0,8 SD), рассчитан с помощью приложения Aukology.

В возрасте 1 года рост ребенка составлял 61,5 см (–5,5 SD), исследован гормональный профиль: ИФР-1 — 159 нг/мл (N: 17,0–95,0), ТТГ — 1,4 мМЕ/мл (N: 0,5–5,0), свТ4 — 18,6 пмоль/л (N: 11,4–19,5), кортизол — 350,8 нмоль/л (N: 77,0–630,0), пролактин — 1158 мМЕ/л (N: 60,0–510,0). По данным МРТ головного мозга диагностирована наружная гидроцефалия.

В 3,8 года пациент впервые обследован в отделении эндокринологии: рост — 82 см (–4,3 SD), клинически отмечается микроцефалия, клювовидный нос, монголоидный разрез глаз, низкопосаженные уши, микрогнатия, гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком» в области груди и шеи. Уровень ИФР-1 составил 172,3 нг/мл (N: 31–175). Учитывая выраженное отставание в росте, принято решение о проведении СТГ-стимуляционной пробы с клонидином: максимальный выброс СТГ составил 10,1 нг/мл, что исключает наличие у ребенка СТГ-дефицита [6]. В возрасте 6 лет: рост — 97 см (–4,1 SD), окружность головы — 43,5 см (–5,9 SD), по данным МРТ головного мозга патологических изменений не выявлено. Динамически ребенок обследован в возрасте 10 лет: рост — 111,5 см (–4,2 SD), вес — 20 кг (SDS IMT –0,5), верхний сегмент — 59 см (–4,7 SD), нижний сегмент — 52,5 см (–2,8 SD). Скорость роста — 4,3 см/год. Данные динамики роста представлены на рисунке 1. Половое развитие — Таннер 2: G2P1, яички в мошонке d=s по 3 мл.

В общем анализе крови диагностирован тромбоцитоз до 382×10^9 кл/л (N: $148\text{--}339 \times 10^9$ кл/л). В гормональном профиле уровень ИФР-1 — 316,8 нг/мл (N: 23,0–459,0), ЛГ — 0,4 Ед/л (N: 0–1,5), ФСГ — 2,4 Ед/л (N: 0–2,0), тестостерон — 0,7 нмоль/л (N: 0,3–2,3). Костный возраст соответствует 10,5 года по атласу TW20. Проведена проба с аналогами гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) с целью подтверждения дебюта пубертата, максимальный выброс ЛГ составил 18,3 Ед/л, что соответствует пубертатным значениям. У офтальмолога диагностирован смешанный астигматизм. Нарушений со стороны других органов и систем не выявлено. Учитывая клинические данные пациента, проведено молекулярно-генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования, в гене *PCNT* (NM_006031.5) выявлено два варианта нуклеотидной последовательности: p.Asp2452fs (c.7354delG) и c.3464+5G>A.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые МОПК II типа описана в 1982 г. Majewski Ranke и Schinze у 3 неродственных sibсов как новый вариант примордиальной карликовости [3]. Отличительной особенностью данного варианта было наличие костных аномалий: диспропорциональные укорочения предплечий и нижних конечностей в раннем возрасте; брахимезофалангия; брахиметакарпия; V-образное расширение дистальных метафизов и треугольная форма дистальных эпифизов бедренной кости; проксимальный эпифизеолиз бедренной кости и тазобедренного сустава.

Только в 2008 г. одновременно двумя коллективами Rauch и соавт. и Griffith и соавт. установлено, что биаллельные мутации в гене *PCNT* являются причиной развития МОПК II типа [4, 5]. Ген картирован на хромосоме 21q22.3 и содержит 47 экзонов [4]. Белок PCNT является высококонсервативным, состоит из 3336 аминокислотных остатков и встречается в тканях человека повсеместно [7]. Данный белок является основным компонентом перичентриолярного вещества и играет ключевую роль в структуре и функции центросом. Дефицит белка PCNT приводит к аномалии центросом, приводящей к нарушению сборки и дезориентации веретена, неправильной сегрегации хромосом, митотической недостаточности и нарушению прогрессирования клеточного цикла [8–9].

Анализ литературы с клиническими данными пациентов позволил систематизировать фенотипические особенности заболевания. Для пренатального периода характерно формирование ранней ЗВУР, примерно между 12-й и 14-й неделями. Масса новорожденных варьировала от 450 до 1600 г, при этом стоит отметить, что средний срок родов составлял 35 недель. Также отмечались низкие показатели длины при рождении от 30 до 40 см. Окружность головы при рождении колебалась от 22 до 29 см, что соответствовало микроцефалии, однако визуально голова выглядела пропорционально размерам тела. В постнатальном периоде отмечается нарастание диспропорций относительно окружности головы и длины тела. Костный возраст как правило отстает от паспортного на 2–5 лет. При этом авторы работ уточняют, что наличие скелетной дисплазии может исказить истинные показатели данного параметра, в частности возраст прорезывания зубов свидетельствует

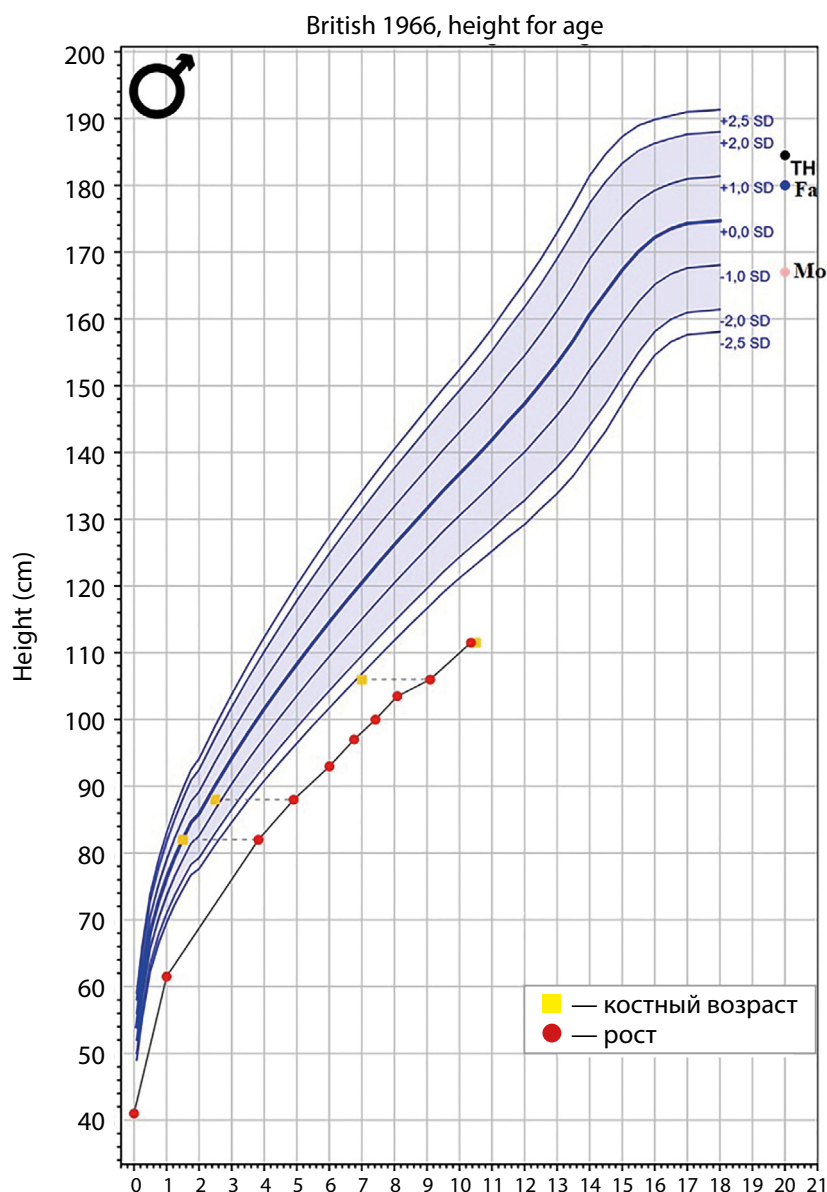


Рисунок 1. Кривая роста пациента с указанием данных роста и костного возраста.

Примечания: ось абсцисс — возраст пробанда, года; ось ординат — рост пробанда, см; Fa — рост отца; Mo — рост матери; TH — целевой рост пробанда (рассчитан в программе Growth analyser).

об ускорении созревания костной ткани [10]. Кроме того, для пациентов с МОПК II типа характерно развитие преждевременного полового развития, особенно у девочек (средний возраст телархе — 7 лет, менархе — 9 лет). Медиана конечного роста данных пациентов составила 100 см, а остановка роста в среднем приходится на паспортный возраст 12 лет. Около 50% пациентов получали терапию рекомбинантным гормоном роста, однако эффекта получено не было [10, 11].

Черепно-лицевые особенности, отличающие МОПК II типа от других синдромов со ЗВУР, это выступающий нос с широкой переносицей и корнем; низкосожаженные уши, часто без мочки, пропорциональные размерам головы; мелкие зубы с гипоплазированной эмалью, в ряде случаев отмечается гипоплазия/аплазия корней [10, 12]. Кроме того, для данных пациентов характерно развитие дальнозоркости или астигматизма в возрасте от 3 до 5 лет [10]. Важным диагностическим критерием является формирование пятен цвета «кофе

с молоком» в среднем к возрасту двух лет. К 5 годам описано усиление пигментации в области шеи и подмышек [10]. Учитывая наличие характерных для резистентности к инсулину гиперпигментаций, в 2011 году Huang-Doran и соавт. обследован 21 пациент с МОПК II типа: в 81% случаев (18/21) диагностирована инсулинорезистентность, а в 48% — сахарный диабет (средний возраст дебюта — 15 лет (5–28)) [13].

Главным жизнеугрожающим состоянием, характерным для МОПК II типа, являются сосудистые изменения. В 20–59% случаев диагностированы изменения ЦНС, такие как болезнь мойя-мойя или множественные церебральные аневризмы, которые могут приводить к ранним инсультам [10, 11, 14–16]. У 17% пациентов отмечались ранние инфаркты миокарда (Me 24 года), в 28% случаев выявлены ДМПП, ДМЖП или открытое овальное окно [14]. Аномалии почечных артерий выявлены в 32% случаев: 28% — добавочные почечные артерии, 4% — аневризмы [14].

В общем анализе крови у пациентов с МОПК II типа диагностирован бессимптомный тромбоцитоз, лейкоцитоз и/или анемия [17, 18].

В настоящей работе впервые для российской литературы представлены данные пациента с МОПК II типа. У пациента выявлены две не описанные ранее мутации в гене *PCNT* (NM_006031.5): вариант в экзоне 34 p.Asp2452fs, приводящий к сдвигу рамки считывания, начиная с кодона 2452, и вариант в интроне 17 c.3464+5G>A. Алгоритм предсказания влияния мутаций SpliceAI расценивает последний вариант как вызывающий нарушение сплайсинга. Данные варианты нуклеотидной последовательности отсутствуют в базе популяционных частот gnomAD. В соответствии с критериями, используемыми для интерпретации результатов секвенирования [19, 20], оба варианта оценены как вероятно патогенные (PM2, PVS1, PP3, PP4). Важно отметить, что клинически у нашего пациента не диагностировано фенотипических особенностей, характерных для МОПК II типа, в частности сосудистых изменений и нарушений углеводного обмена, что может быть связано, во-первых, с вариабельностью данных признаков, во-вторых, с возрастом пробанда.

Представленное описание клинического случая демонстрирует сложность проведения дифференциальной диагностики в структуре патологии. Согласно международному консенсусу выделяют 13 нозологических форм ЗВУР с микроцефалией и 29 генов-кандидатов, лежащих в основе их патогенеза [1]. Таким образом, молекуляр-

но-генетическая диагностика является основополагающим этапом постановки диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлено первое для отечественной литературы описание клинического случая микроцефальной остеодиспластической примордиальной карликовости II типа. Результаты настоящей работы демонстрируют важность проведения молекулярно-генетических исследований пациентам из данной группы заболеваний. Определение молекулярной природы позволяет скорректировать тактику наблюдения и обследования пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev.* 2023;44(3):539-565. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad002>
- Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl.* 1997;423:193-5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb18413.x>
- Majewski F, et al. Studies of microcephalic primordial dwarfism II: the osteodysplastic Type II of primordial dwarfism. *Am J Med Genet.* 1982;12(1):23-35. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320120104>
- Rauch A, Thiel CT, Schindler D, Wick U, Crow YJ, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science.* 2008;319(5864):816-9. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1151174>
- Griffith E, Walker S, Martin CA, Vagnarelli P, Stiff T, et al. Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. *Nat Genet.* 2008;40(2):232-6. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2007.80>
- Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Тюльпаков А.Н., и др. Российский национальный консенсус. Диагностика и лечение гипопитуитаризма у детей и подростков. // *Проблемы Эндокринологии.* 2018. — Т. 64. — №6. — С. 402-411. [Nagaeva EV, Shiryayeva TY, Peterkova VA, Bezlepina OB, Tiulpakov AN, et al. Russian national consensus. Diagnostics and treatment of hypopituitarism in children and adolescences. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(6):402-411. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl10091>
- Mennella V, Keszthelyi B, McDonald KL, Chhun B, Kan F, et al. Subdiffraction-resolution fluorescence microscopy reveals a domain of the centrosome critical for pericentriolar material organization. *Nat Cell Biol.* 2012;14(11):1159-68. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb2597>
- Barbelanne M, Tsang WY. Molecular and cellular basis of autosomal recessive primary microcephaly. *Biomed Res Int.* 2014;2014:547986. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/547986>
- Chen CT, Hehnlly H, Yu Q, Farkas D, Zheng G, et al. A unique set of centrosome proteins requires pericentrin for spindle-pole localization and spindle orientation. *Curr Biol.* 2014;24(19):2327-2334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.029>
- Hall JG, Flora C, Scott CI Jr, Pauli RM, Tanaka KI. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): natural history and clinical findings. *Am J Med Genet A.* 2004;130A(1):55-72. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30203>
- Bober MB, Niiler T, Duker AL, Murray JE, Ketterer T, et al. Growth in individuals with Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II caused by pericentrin mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(11):2719-25. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35447>
- Kantaputra P, Tanpaiboon P, Porntaveetus T, Ohazama A, Sharpe P, et al. The smallest teeth in the world are caused by mutations in the PCNT gene. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(6):1398-403. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33984>
- Huang-Doran I, Bicknell LS, Finucane FM, Rocha N, Porter KM, et al; Majewski Osteodysplastic Primordial Dwarfism Study Group. Genetic defects in human pericentrin are associated with severe insulin resistance and diabetes. *Diabetes.* 2011;60(3):925-35. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1334>
- Duker AL, Kinderman D, Jordan C, Niiler T, Baker-Smith CM, et al. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II is associated with global vascular disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):231. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01852-y>
- Nishimura G, Hasegawa T, Fujino M, Hori N, Tomita Y. Microcephalic osteodysplastic primordial short stature type II with cafe-au-lait spots and moyamoya disease. *Am J Med Genet A.* 2003;117A(3):299-301. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10230>
- Perry LD, Robertson F, Ganesan V. Screening for cerebrovascular disease in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): an evidence-based proposal. *Pediatr Neurol.* 2013;48(4):294-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.010>

17. Waldron JS, Hetts SW, Armstrong-Wells J, Dowd CF, Fullerton HJ, et al. Multiple intracranial aneurysms and moyamoya disease associated with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II: surgical considerations. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(5):439-44. doi: <https://doi.org/10.3171/2009.6.PEDS08137>
18. Unal S, Alanay Y, Cetin M, Boduroglu K, Utine E, et al. Striking hematological abnormalities in patients with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): a potential role of pericentrin in hematopoiesis. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(2):302-5. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.24783>
19. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
20. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). // *Медицинская генетика.* 2019. — Т. 18. — № 2. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data from massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 revision, version 2). *Medical Genetics.* 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>

Рукопись получена: 11.09.2024. Одобрена к публикации: 03.12.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Макрецкая Н.А., Калинченко Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Микроцефальная остеодиспластическая примордиальная карликовость II типа (МОПК II типа): описание клинического случая // *Проблемы эндокринологии.* — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 34-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13517>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makretskaya NA, Kalinchenko NY, Tiulpakov AN. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): clinical case. *Problems of Endocrinology.* 2025;71(3):34-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13517>

ДИСТАНЦИОННОЕ УПРАВЛЕНИЕ ГЛИКЕМИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ УСТРОЙСТВ ДЛЯ БЕСПРОВОДНОЙ ПЕРЕДАЧИ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ



© Д.Н. Лаптев¹, А.О. Емельянов^{1*}, Е.С. Демина², И.Л. Никитина³, Г.А. Галкина⁴, А.А. Воропай⁴, Е.С. Малышева⁵, Ю.Г. Самойлова⁶, В.А. Петеркова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

⁵Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

⁶Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

Несмотря на заметное улучшение показателей гликемического контроля за последние годы, многие пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) не достигают целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Учитывая необходимость регулярного взаимодействия между врачом и пациентом с СД1 и принимая во внимание географические особенности Российской Федерации, использование телемедицины может способствовать повышению эффективности проводимого лечения.

ЦЕЛЬ: Оценка клинической эффективности дистанционного управления гликемией с применением устройств для беспроводной передачи данных у детей с сахарным диабетом 1 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Критерии включения: возраст от 1 до 18 лет, диагноз «СД1», инсулинотерапия в интенсифицированном режиме (путем множественных инъекций инсулина или непрерывной подкожной инфузии инсулина). Продолжительность исследования составляла 12 месяцев, в течение которых у каждого участника проведено не менее 5 очных консультаций и не менее 8 дистанционных консультаций. Дистанционное наблюдение осуществляли с использованием мобильного приложения OneTouch Reveal (OT Reveal).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Всего в исследование было включено 58 пациентов с СД1 в возрасте от 1 до 18 лет. Уровень HbA_{1c} за период исследования снизился с 7,6% [7,0; 8,7] исходно до 7,2% [6,5; 8,2] к концу исследования, через 12 месяцев наблюдения ($p=0,025$). Следует отметить, что наилучший гликемический контроль отмечался через 3 месяца наблюдения (HbA_{1c} — 7,2% [6,5; 8,5], число детей с HbA_{1c} <7,0% — 44% (31–59)). Медиана % измерений в целевом диапазоне от 3,9 до 10,0 ммоль/л увеличилась с 51,1% [38,9; 63,6] исходно до 59,6% [46,9; 69,8] ($p=0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Использование глюкометра в комбинации с программным обеспечением для управления сахарным диабетом и возможностью дистанционной передачи данных сопровождается существенным улучшением гликемического контроля у детей с СД1. Дальнейшие результаты клинической апробации позволят детальнее оценить эффективность такого подхода, однако уже сейчас можно сказать, что более широкое использование этих возможностей позволит повысить доступность медицинской помощи и добиться лучшей компенсации у многих пациентов с СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа у детей и подростков; СД1; телемедицина; дистанционное наблюдение; дистанционное консультирование; глюкометры с беспроводной передачей данных.

REMOTE GLYCEMIC CONTROL USING DEVICES FOR WIRELESS DATA TRANSMISSION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: INTERIM RESULTS OF CLINICAL APPROBATION

© Dmitry N. Laptev¹, Andrey O. Emelyanov^{1*}, Elena S. Demina², Irina L. Nikitina³, Galina A. Galkina⁴, Angelina A. Voropay⁴, Ekaterina S. Malysheva⁵, Yulia G. Samoylova⁶, Valentina A. Peterkova¹

¹I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

⁴The Institute of obstetrics and gynecology of Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russia

⁵Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

⁶Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Despite marked improvements in glycemic control in recent years, many patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) do not achieve glycated hemoglobin (HbA_{1c}) targets. Considering the need for regular interaction between a doctor and a

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

patient with T1DM, and taking into account the geographical features of the Russian Federation, the use of telemedicine can help improve the effectiveness of treatment.

OBJECTIVE: To evaluate the clinical effectiveness of remote glycemic control using devices for wireless data transmission in children with type 1 diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: Inclusion criteria: Age from 1 to 18 years, diagnosis of T1DM, intensive insulin therapy (through multiple insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion). The duration of the study was 12 months, during which each participant had at least 5 face-to-face consultations and at least 8 remote consultations. Remote monitoring was performed using the OneTouch Reveal (OT Reveal) mobile application.

RESULTS: A total of 58 patients with T1DM aged 1 to 18 years were included in the study. The HbA_{1c} level during the study period decreased from 7.6% [7.0; 8.7] at baseline to 7.2% [6.5; 8.2] by the end of the study, after 12 months of follow-up ($p=0.025$). It should be noted that the best glycemic control was observed after 3 months of observation (HbA_{1c} — 7.2% [6.5; 8.5], number of children with HbA_{1c} < 7.0% — 44% (31–59)). The median % of measurements in the target range from 3.9 to 10.0 mmol/L increased from 51.1% [38.9; 63.6] at baseline to 59.6% [46.9; 69.8] ($p=0.03$).

CONCLUSION: Using a glucose meter in combination with diabetes management software and remote data transfer capabilities is associated with significant improvements in glycemic control in children with T1DM. Further results of clinical testing will allow a more detailed assessment of the effectiveness of this approach, but it can already be said that wider use of these opportunities may improve the availability of medical care and achieve better compensation for many patients with T1DM.

KEYWORDS: diabetes mellitus, type 1; T1D; telemedicine; remote consultation; wireless technology.

Несмотря на заметное улучшение показателей гликемического контроля за последние годы, многие пациенты с сахарным диабетом 1 типа (СД1) не достигают целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Так, по данным Федерального регистра сахарного диабета, лишь 33% детей и 20% подростков с СД1 имеют показатели HbA_{1c} менее 7%, при этом у более чем 20% пациентов регистрируется HbA_{1c} более 9% [1]. Превышение целевых показателей гликемического контроля значительно повышает риск развития и прогрессирования хронических осложнений СД1.

Учитывая необходимость регулярного взаимодействия между врачом и пациентом с СД1 и принимая во внимание географические особенности Российской Федерации (РФ), использование телемедицины может способствовать повышению эффективности проводимого лечения. В последние годы информационные технологии в секторе здравоохранения стали более доступными. И несмотря на то, что телемедицина в РФ имеет ограниченное распространение, из этого способа предоставления медицинских услуг можно извлечь много дополнительной потенциальной выгоды, как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом. Телемедицина может помочь устранить ряд проблем в системе здравоохранения, таких как своевременное предоставление медицинских ресурсов (например, специалистов), минимизировать ограничения, связанные с перемещением пациентов, обеспечить экономию времени и средств.

На сегодняшний день получены и представлены отдельные результаты клинического использования телемедицины у детей с СД1 [2–7]. Вместе с тем остаются не ясными результаты системного применения данного подхода в рамках оказания медицинской помощи.

В работе представлены промежуточные результаты клинической апробации метода дистанционного управления гликемией с применением устройств для беспроводной передачи данных у детей с СД1.

ЦЕЛЬ

Оценка клинической эффективности дистанционного управления гликемией с применением устройств для беспроводной передачи данных у детей с СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование выполнено с января 2022 по декабрь 2023 гг. на базе следующих клинических центров: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО НИИАП РостГМУ Минздрава России, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Дизайн исследования

Проспективное, многоцентровое, сравнительное исследование.

Изучаемые популяции и способ формирования выборки

Отбор пациентов осуществлялся из лиц, обратившихся в вышеуказанные центры, на основании установленных критериев включения, невключения и исключения.

Критерии включения: возраст от 1 до 18 лет, диагноз «СД1», инсулинотерапия в интенсифицированном режиме (путем множественных инъекций инсулина или непрерывной подкожной инфузии инсулина), полученное письменно информированное согласие родителей на участие в исследовании.

Критерии невключения: отсутствие возможности самостоятельно (пациентом или родителем ребенка с СД1) проводить самоконтроль гликемии с помощью выдаваемого в рамках исследования индивидуального глюкометра с необходимой частотой; отсутствие технической возможности дистанционной передачи результатов измерений (проживание в зоне устойчивого покрытия сети

Интернет, отсутствие совместимого с программным обеспечением смартфона и др.); наличие у пациента форм и/или особенностей течения заболевания, при которых достоверную информацию о состоянии его здоровья невозможно получить при дистанционном наблюдении.

Критерии исключения: показатель HbA_{1c} на момент скрининга $<7\%$ или $>12\%$; невозможность следовать требованиям протокола клинической апробации, отзыв информированного добровольного согласия; неустраняемые технические проблемы, связанные с оборудованием для проведения дистанционного мониторинга или с его использованием пациентом; отсутствие фактического проведения измерений пациентом в течение 7 дней или более 20% дней в календарном месяце; отсутствие возможности дистанционного контакта с пациентом; невыполнение пациентом рекомендаций, полученных в ходе дистанционного наблюдения.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Изменение HbA_{1c} к концу исследования по сравнению с исходным уровнем и доля пациентов, достигших HbA_{1c} менее 7,0% к концу исследования.

Дополнительные показатели исследования

Изменение к концу исследования по сравнению с исходным уровнем: 1) показателей гликемического контроля: процент измерений в диапазоне от 3,9 до 10,0, менее 3,9 и более 10,0 ммоль/л.

Описание медицинского вмешательства

Продолжительность исследования составляла 12 месяцев, в течение которых у каждого участника проведено не менее 5 очных консультаций и не менее 8 дистанционных консультаций. Дистанционное наблюдение осуществляли с использованием мобильного приложения OneTouch Reveal (OT Reveal).

Пациенту или его законному представителю было рекомендовано выполнять измерения глюкозы крови с частотой не менее 4 раз в сутки (перед едой, через 2 часа после еды, перед сном, периодически ночью) с помощью совместимого с программным обеспечением индивидуального глюкометра OneTouch Verio Reflect. Лечащий врач пациента через свою учетную запись в программном обеспечении не реже одного раза в месяц просматривал и анализировал отчеты. На основании полученных данных проводилось дистанционное консультирование и при необходимости корректировалась проводимая терапия. Дистанционное консультирование в зависимости от полученных данных отчета могло проводиться в режиме отложенных консультаций (без видеоконференцсвязи) или в режиме «реального времени» с видеоконференцсвязью.

Частота просмотра/анализа данных отчетов и дистанционного консультирования могла определяться лечащим врачом индивидуально, но не реже одного раза в месяц.

Методы

Всем пациентам на очном визите проводили стандартный осмотр и антропометрию, осуществляли исследо-

вание уровня HbA_{1c} , регистрацию и анализ показателей гликемии и суточных доз инсулина, оценку и коррекцию проводимого лечения, давали рекомендации по дальнейшему самоконтролю и наблюдению.

OneTouch Reveal (OT Reveal)

Методика дистанционного наблюдения с мобильным приложением подробно описана нами ранее [4]. Вкратце: мобильное приложение OT Reveal представляет собой дневник самоконтроля в электронном формате с автоматическим построением структурированных отчетов и возможностью направлять их в электронном виде лечащему врачу. Также лечащий врач имел доступ к данным пациента через профессиональное приложение с веб-интерфейсом. На основании отчетов врачи проводили дистанционное консультирование с коррекцией проводимой терапии, обучение по самоконтролю.

Методы измерения целевых показателей

HbA_{1c}

Исследование уровня HbA_{1c} проводили методом реакции агглютинации моноклональных антител на анализаторе DCA Vantage Analyzer (Siemens, Германия) или методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе BioRad D10 (BioRad, США). Регистрацию показателей гликемии осуществляли по данным, полученным с помощью мобильного приложения OT Reveal.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывали.

Пропущенные значения

Пропущенные значения заполняли на основании медианы по каждой выделенной группе отдельно.

Статистические методы

Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки SciPy 1.11.3 [8].

Совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Различия между количественными признаками в зависимых выборках оценивали с помощью критерия Фридмана. Номинативные данные описывались в виде абсолютной (n) и относительной частоты (%). Доверительный интервал (ДИ) для биномиальных пропорций (частот) рассчитывался методом Уилсона с поправкой на непрерывность [9]. Для сравнения частот в изучаемых группах использовали таблицу кросстабуляции и статистика χ^2 с поправкой на непрерывность, когда это необходимо (количество ожидаемых наблюдений в любой из ячеек <5). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Вариабельность гликемии оценивали по коэффициенту вариации — CV (отношение стандартного отклонения к среднему).

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

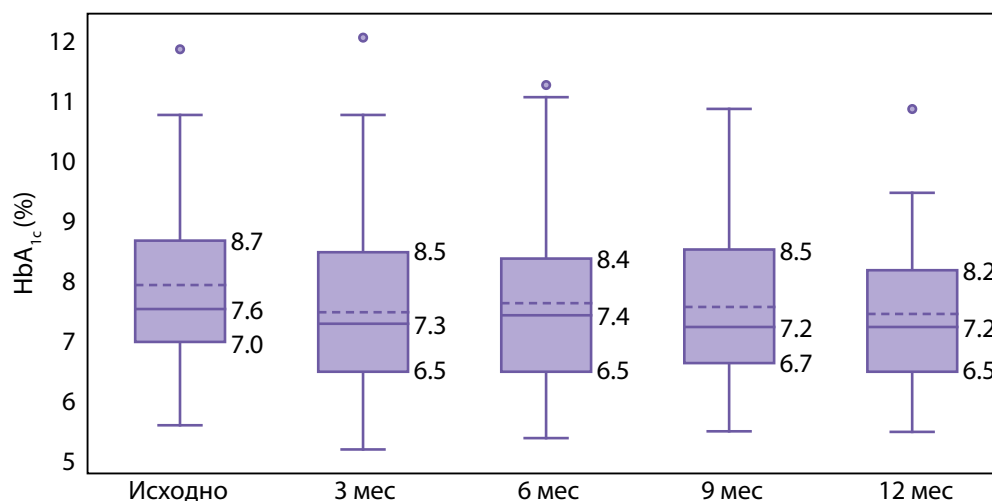


Рисунок 1. Показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в течение исследования.

Данные на графике: медиана (—), среднее (---), интерквартильный диапазон (□). Для сравнения HbA_{1c} использован критерий Фридмана: статистическая величина = 11,2, $p=0,025$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике. До включения в исследование законные представители пациентов, а с 15-летнего возраста и пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 58 пациентов с СД1 в возрасте от 1 до 18 лет. Во всей выборке медиана возраста составила 11,8 года [10,0; 13,2], длительности заболевания — 4,9 года [2,3; 7,6], уровня гликированного гемоглобина — 7,6 % [7,0; 8,7].

Показатели HbA_{1c} за весь период исследования

Уровень HbA_{1c} за период исследования снизился с 7,6% [7,0; 8,7] исходно до 7,2% [6,5; 8,2] к концу исследования, через 12 месяцев наблюдения ($p=0,025$) (рис. 1). Снижение уровня HbA_{1c} сопровождалось увеличением числа пациентов, достигших компенсации заболевания: доля пациентов с HbA_{1c} <7,0% увеличилась с 19%

(10–32) до 35% (17–57) ($\chi^2=9,5$; $p=0,049$), в то же время доля пациентов с HbA_{1c} >9,0% снизилась с 29% (16–39) до 12% (3–31) ($\chi^2=11$; $p=0,027$). Следует отметить, что наилучший гликемический контроль отмечался через 3 месяца наблюдения: число детей с HbA_{1c} <7,0% — 44% (31–59)).

Распределение показателей гликемии по диапазонам

Параллельно со снижением уровня гликированного гемоглобина отмечалось увеличение % измерений в целевом диапазоне от 3,9 до 10,0 ммоль/л, что в основном достигалось за счет снижения % измерений выше целевого диапазона более 10,0 ммоль/л (рис. 2).

Медиана % измерений в целевом диапазоне от 3,9 до 10,0 ммоль/л увеличилась с 51,1% [38,9; 63,6] исходно до 59,6% [46,9; 69,8] ($p=0,03$). При этом медиана % измерений выше целевого диапазона более 10,0 ммоль/л значимо не изменилась: исходно — 35,5% [23,5; 45,8], через 12 месяцев — 30,9% [21,9; 51,1] ($p=0,2$), как и медиана % измерений менее 3,9 ммоль/л: исходно — 5,0 [2,1; 20,1], через 12 месяцев — 5,1 [2,0; 8,0] ($p=0,5$).

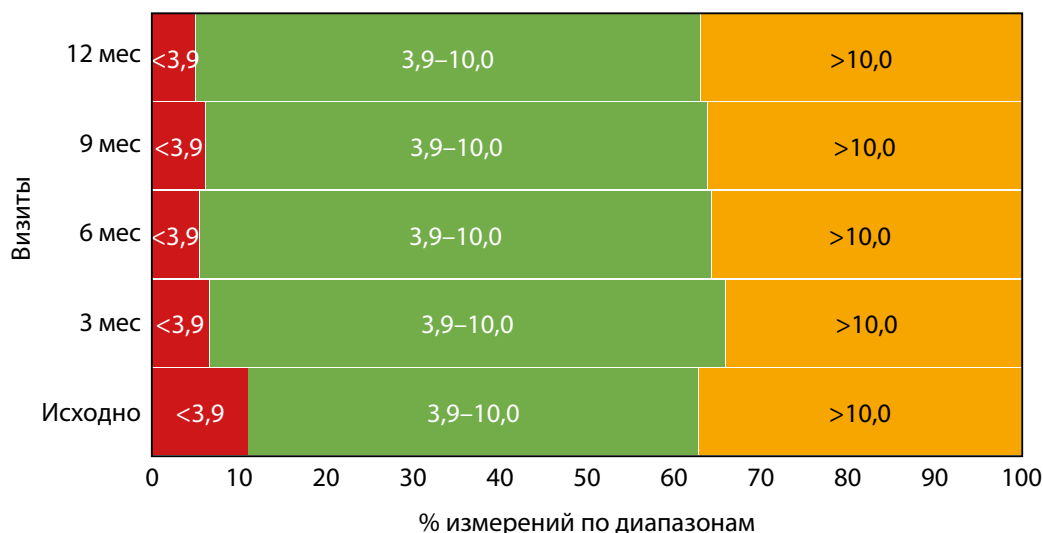


Рисунок 2. Распределение показателей глюкозы по диапазонам в зависимости от визита (средние значения).

Другие показатели

Показатели вариабельности гликемии, определяемые по показателю коэффициента вариации (CV), статистически значимо не изменились за время исследования и составили: 39,2% [32,5; 46,1] исходно и 36,5% [31,2; 44,6] по окончании исследования ($p=0,8$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дистанционные методы взаимодействия врача и пациента (телемедицинские технологии) в последние годы стали значительно шире использовать во всех странах, включая Россию. Результаты многих исследований показывают, что использование средств телемедицины в лечении сахарного диабета позволяет эффективнее достигать терапевтических целей лечения большему числу пациентов, а также существенно оптимизирует работу врача (более обоснованные изменения терапевтической схемы лечения, более частая коррекция схемы лечения, меньше времязатрат и трудозатрат на выработку правильной терапевтической тактики в отношении каждого пациента) [2–4].

«Облачное» программное обеспечение собирает данные из глюкометров и предоставляет проанализированные показатели, помогающие как пациентам, так и лечащему врачу принимать более информированные решения в отношении лечения и образа жизни.

Так, в недавно опубликованном исследовании [10] проанализировали обезличенные показатели гликемии, выгруженные с сервера мобильного приложения для контроля диабета, более чем 55 000 больных с СД. Пациенты проводили самоконтроль с помощью глюкометра, совместимого с данным приложением, с частотой в среднем не реже 1 раза в сутки на протяжении 180 дней. Данные каждого субъекта, полученные в первые 14 дней использования приложения с глюкометром, попарно сравнили с данными того же субъекта, полученными за последние 14 дней перед окончанием 180-дневного периода использования приложения. У пациентов с СД1 и СД2 через 180 дней % измерений в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л увеличился с 57,9% до 65,7% и с 72,8% до 84,8%, средний уровень глюкозы уменьшился на -0,8 ммоль/л и -1,1 ммоль/л соответственно по сравнению с исходным уровнем без клинически значимых изменений количества эпизодов гипогликемии. Среди пациентов с СД1, проводивших от двух до четырех сеансов или от 10 до 20 минут в неделю в приложении, % измерений в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л улучшился на 7,0 и 8,2 процентного пункта соответственно. Среди пациентов с СД2, проводивших от двух до четырех сеансов или от 10 до 20 минут в неделю в приложении, % измерений в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л улучшился на 12,6 и 12,1 процентного пункта соответственно. Все изменения гликемии были статистически значимыми ($p<0,0005$). Безусловно, данные, полученные в условиях реальной клинической практики, часто имеют ограничения, связанные с осведомленностью об анамнезе пациентов, приверженности лечению, коррекции терапии сахарного диабета в течение периода исследования, индивидуальных целях гликемического контроля и другие. Тем не менее исследователи установили клинически значимое улучшение % измерений в целевом

диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л с пропорциональным и клинически значимым снижением % измерений в диапазоне гипергликемии среди тех пациентов, кто начал использовать мобильное приложение для контроля диабета и совместимый с ним глюкометр.

«Облачное» программное обеспечение для контроля диабета (cloud-connected diabetes application) позволяет лечащему врачу наблюдать за течением заболевания у пациентов и создает возможность дистанционного консультирования.

В нашем исследовании показано, что наблюдение детей с СД1 с использованием мобильного приложения для дистанционного контроля за гликемией позволяет улучшить и поддерживать на этом уровне в течение длительного времени показатели гликемического контроля, включая уровень HbA_{1c} и % измерений в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л.

Схожие результаты были получены и в других исследованиях с использованием «облачного» программного обеспечения для контроля диабета и дистанционной передачи данных.

Например, в сравнительном исследовании [11] было рандомизировано 120 пациентов с СД1 и СД2 с исходным средним уровнем HbA_{1c} 9,6% для использования обычного глюкометра без беспроводной передачи данных (контрольная группа) или глюкометра с беспроводной передачей данных в сочетании с приложением (группа наблюдения) в течение 12 недель. Через 12 недель пациентам из контрольной группы было предложено использовать глюкометр с беспроводной передачей данных в сочетании с приложением еще в течение 12 недель; пациенты из группы наблюдения продолжили использовать глюкометр и приложение, чтобы оценить устойчивость результата. Пациентам из группы «глюкометр + приложение» было запланировано получение текстовых сообщений, касающихся сахарного диабета, от лечащих врачей каждые 2 недели. Клинические показатели и регистрируемые самими пациентами параметры оценивались в ходе непосредственных визитов в клинику во время общения между участником и лечащим врачом исходно, через 12 и 24 недели. Снижение уровня HbA_{1c} через 12 недель по сравнению с исходным уровнем имело место как в контрольной группе (обычный глюкометр) ($n=36$) (-0,63%, $P<0,01$), так и в группе наблюдения («глюкометр + приложение») ($n=74$) (-0,99%, $P<0,001$). Разность в снижении HbA_{1c} между двумя группами через 12 недель была статистически значимой (-0,36%, $P=0,045$). После того, как на 12-й неделе пациенты из контрольной группы были переведены на «глюкометр + приложение», в течение следующих 12 недель наблюдалось дальнейшее весьма значимое снижение уровня HbA_{1c} на -0,55% ($P<0,001$). В то же время у пациентов из группы наблюдения произошло дополнительное снижение HbA_{1c} на -0,16%, однако эта разница не была статистически значимой ($P>0,05$).

В ряде исследований у детей с СД1 также показана успешность использования «облачного» программного обеспечения для дистанционной оценки гликемических профилей и телемедицинского наблюдения [2–4]. По данным этих работ, использование «облачного» программного обеспечения для дистанционного наблюдения позволяет добиться снижения

уровня HbA_{1c} (в зависимости от критериев включения, от 0,5% до 5,0%), увеличения числа пациентов, достигнувших компенсации заболевания (в зависимости от критериев включения, от 16 до 60%), увеличения % измерений в целевом диапазоне (в зависимости от критериев включения, от 57,2 до 83,6%), а также улучшения качества жизни и удобства самоконтроля у детей с СД1. В то же время многие из этих работ были направлены на целевые популяции (например, впервые выявленный СД1, подростки и др.), что осложняло распространение результатов на всех детей с СД1. Проведение клинической апробации у детей с СД1 в возрасте от 1 до 18 лет с использованием «облачного» программного обеспечения позволит получить необходимые данные для подтверждения ранее полученных результатов для дальнейшего внедрения в практическое здравоохранение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование глюкометра в комбинации с программным обеспечением для управления сахарным диабетом и возможностью дистанционной передачи данных сопровождается существенным улучшением гликемического контроля у детей с СД1. Дальнейшие результаты клинической апробации позволят детальнее оценить эффективность такого подхода, однако уже сейчас мож-

но сказать, что более широкое использование данных возможностей может позволить повысить доступность медицинской помощи и добиться лучшей компенсации у многих пациентов с СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование проекта. Работа выполнена в рамках клинической апробации метода дистанционного управления гликемией с применением устройств для беспроводной передачи данных у детей с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с традиционным диспансерным наблюдением.

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

Участие авторов. Петеркова В.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования; Лаптев Д.Н. — выгрузка данных из регистра, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста; Емельянов А.О. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра, написание и редактирование текста; Демина Е.С. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Никитина И.Л. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Галкина Г.А. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Воропай А.А. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Малышева Е.С. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Самойлова Ю.Г. — научное руководство, дизайн и планирование исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Петрайкина Е.Е. и др. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков г. Москвы. Данные Московского сегмента Федерального регистра больных сахарным диабетом 2015–2020 гг. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. Т. 67. — № 6. — С. 113–123. [Petraykina EE, et al. Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents in Moscow. Data from the Moscow Segment of the Federal Register of Diabetic Patients 2015–2020. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):113-123. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12795>
- Лаптев Д.Н. и др. Возможности применения телемедицинских технологий при наблюдении детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1-го типа // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2022. — Т. 101. — № 5. — С. 8–14. [Laptev DN, et al. Features of telemedicine in monitoring of pediatric patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(5):8-14 (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-5-8-14>
- Лаптев Д.Н. и др. Оценка эффективности модели медицинской помощи детям с сахарным диабетом 1 типа, проводимой с применением мобильного приложения и дистанционных консультаций: адресная помощь детям-инвалидам с сахарным диабетом и их семьям в рамках программы «Альфа-Эндо» // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. — 2023. — Т. 102. — № 4. — С. 159–165. [Laptev DN, et al. Evaluation of the medical care model for children with type 1 diabetes mellitus carried out using mobile app and remote consultations. Targeted assistance to disabled pediatric patients with diabetes mellitus and their families under the «Alfa-Endo» Charity Program for children with endocrine diseases. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(4):159-165 (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-4-159-165>
- Лаптев Д.Н. и др. Дистанционное наблюдение подростков с сахарным диабетом 1 типа с использованием мобильного приложения // *Сахарный Диабет*. — 2021. — Т. 24. — № 5. — С. 404–413. [Laptev DN, et al. Remote monitoring of adolescents with type 1 diabetes mellitus using a mobile application. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):404-413. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12776>
- Kaushal T, Tinsley LJ, Volkeneing LK, Turcotte C, Laffel LM. Improved CGM Glucometrics and More Visits for Pediatric Type 1 Diabetes Using Telemedicine During 1 Year of COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac476>
- Shah AC, Badawy SM. Telemedicine in Pediatrics: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *JMIR Pediatr Parent*. 2021;4(1):e22696. doi: <https://doi.org/10.2196/22696>
- Лаптев Д.Н. и др. Дистанционное наблюдение и лечение детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — № 4. — С. 50–60. [Laptev DN, et al. Remote monitoring and treatment of children and adolescents with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):50-60. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12201>
- Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
- Shan G, Lou X, Wu SS. Continuity Corrected Wilson Interval for the Difference of Two Independent Proportions. *J Stat Theory Appl*. 2023;22(1-2):38-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s44199-023-00054-8>
- Grady M, Cameron H, Holt E. Sustained Improvements in Readings in-Range Using an Advanced Bluetooth® Connected Blood Glucose Meter and a Mobile Diabetes App: Real-World Evidence from more than 55,000 People with Diabetes. *Diabetes Ther*. 2023;14(6):1023-1035. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01415-3>
- Katz LB, Aparicio M, Cameron H, Ceppa F. Use of a Meter With Color-Range Indicators and a Mobile Diabetes Management App Improved Glycemic Control and Patient Satisfaction in an Underserved Hispanic Population: “Tu Salud”—A Randomized Controlled Partial Cross-Over Clinical Study. *Diabetes Spectr*. 2022. doi: <https://doi.org/10.2337/ds20-0101>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Емельянов Андрей Олегович**, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, PhD]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; SPIN-код: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

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

Демина Елена Степановна, к.м.н. [Elena S. Demina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3335-1902>; SPIN-код: 8235-4652; e-mail: demina_elena72@mail.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор [Irina L. Nikitina, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; SPIN-код: 7707-4939; e-mail: nikitina0901@gmail.com

Галкина Галина Александровна, к.м.н. [Galina A. Galkina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6809-0995>; SPIN-код: 8516-2645; e-mail: gaikina.g.a@bk.ru

Воропай Ангелина Александровна, к.м.н. [Angelina A. Voropay, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8525-8534>; SPIN-код: 1376-0646; e-mail: nvgalkin@rambler.ru

Малышева Екатерина Сергеевна [Ekaterina Malysheva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6588-1011>; SPIN-код: 6756-4301; e-mail: kayash3@yandex.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор [Yulia Samoylova, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; SPIN-код: 8644-8043; e-mail: samoilova_y@inbox.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Демина Е.С., Никитина И.Л., Галкина Г.А., Воропай А.А., Малышева Е.С., Самойлова Ю.Г., Петеркова В.А. Дистанционное управление гликемией с применением устройств для беспроводной передачи данных у детей с сахарным диабетом 1 типа: промежуточные результаты клинической апробации // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 39-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13492>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Emelyanov AO, Demina ES, Nikitina IL, Galkina GA, Voropay AA, Malysheva ES, Samoylova YuG, Peterkova VA. Remote glycemic control using devices for wireless data transmission in children with type 1 diabetes mellitus: interim results of clinical approbation. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):39-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13492>

DICER1-СИНДРОМ С ДЕБЮТОМ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ ГЕНИТАЛИЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© И.Г. Сичинава^{1*}, Е.С. Дёмина^{1,2}, Е.М. Шарибжанова², Ф.К. Исмаилова¹, А.Г. Гвоздкова¹, Д.О. Коростин³, Е.Е. Петряйкина^{1,2}, А.Н. Тюльпаков^{2,4}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

³Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, Москва, Россия

⁴Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

DICER1-синдром — редкое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Белок DICER1 участвует в регуляции экспрессии генов при помощи микроРНК, и нарушение его функции может приводить к возникновению опухолей различной локализации. Представлен клинический случай эмбриональной рабдомиосаркомы (ЭРМС) матки и влагалища, дебютировавшей у пациентки в возрасте 6 мес с последующим развитием фолликулярной узловой болезни щитовидной железы (ФУБЩЖ) в 13 лет 9 мес. При проведении молекулярно-генетического обследования выявлен гетерозиготный патогенный вариант p.Arg1003Ter в гене *DICER1* (NM_030621.4). Настоящее наблюдение подчеркивает важность соблюдения четкого диагностического алгоритма при ведении пациентов с ФУБЩЖ и злокачественными новообразованиями в анамнезе, а именно проведения своевременной молекулярно-генетической диагностики DICER1-синдрома. ЭРМС гениталий следует рассматривать как вероятный компонент DICER1-синдрома, после подтверждения которого необходим скрининг других проявлений синдрома (заболевания).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: DICER1-синдром; эмбриональная рабдомиосаркома матки и влагалища; фолликулярная узловая болезнь щитовидной железы.

DICER1-SYNDROME WITH MANIFESTATION OF GENITAL EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA IN THE FIRST YEAR OF LIFE: CASE REPORT

© Irina G. Sichinava^{1*}, Elena S. Demina^{1,2}, Evgeniya M. Sharibzhanova², Fariza K. Ismailova¹, Anastasia G. Gvozdkova¹, Dmitry O. Korostin³, Elena E. Petryaykina^{1,2}, Anatoly N. Tiulpakov^{2,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Moscow, Russia

⁴Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

DICER1 syndrome is a rare monogenic disease with autosomal dominant inheritance. DICER1 protein is involved in the regulation of gene expression by microRNAs. Changes in the expression of DICER1 can be associated with various cancers. A 13.8-year-old girl with a history of embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS) of uterine cervix and vagina excised at 6 months of age is presented with a thyroid follicular nodular disease (TFND). Molecular genetic examination revealed a heterozygous pathogenic variant p.Arg1003Ter in the *DICER1* gene (NM_030621.4). The presented case emphasizes the importance of molecular genetic diagnosis of DICER1 syndrome in a diagnostic algorithm in the management of patients with TFND and history of malignancy. Considering ERMS of genital tract as a probable component of DICER1 syndrome it is necessary to screen for other manifestations of the disease as well.

KEYWORDS: DICER1-syndrome; embryonal rhabdomyosarcoma of uterine cervix and vagina; thyroid follicular nodular disease.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Онкопатология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности во всем мире, что делает чрезвычайно актуальным изучение молекулярных механизмов развития опухолей, открывающее перспективы для совершенствования ранней диагностики и создания новых подходов к лечению. Особое место в структуре онкологических болезней занимают наследственные синдромы, компонентом которых нередко являются эндокринные опухоли. К числу таких состояний

относится DICER1-синдром — редкое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое обусловлено мутациями в одноименном гене. Белок DICER1 участвует в регуляции экспрессии генов при помощи микроРНК, нарушение его функции может приводить к неконтролируемой пролиферации и возникновению опухолей различной локализации. Самым частым проявлением DICER1-синдрома является фолликулярная узловая болезнь щитовидной железы (ФУБЩЖ), которая может быть единственным проявлением синдрома, а также сочетаться с другими его компонентами. В настоящей

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

публикации нами представлено описание случая ФУБЦЖ у 13-летней пациентки, у которой DICER1-синдром манифестировал в возрасте 6 мес эмбриональной рабдомиосаркомой (ЭРМС) матки и влагалища.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Р. поступила в эндокринологическое отделение РДКБ в возрасте 14 лет 9 мес с направляющим диагнозом: «Нетоксический многоузловой зоб».

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии, третьих своевременных оперативных родов (КС). Вес ребенка при рождении — 3200 г, длина — 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На первом году жизни наблюдалась неврологом с диагнозом: «Перинатальное поражение ЦНС».

Наследственный анамнез отягощен: заболевание щитовидной железы у матери — точные данные отсутствуют, принимает левотироксин натрия; у тети по материнской линии тиреоидэктомия по поводу доброкачественного узла; брат и сестра, со слов матери, здоровы.

В возрасте 6 мес впервые мамой обнаружено опухолевидное образование в области наружных половых органов, которое было удалено; по данным гистологии — капиллярная гемангиома. В возрасте 8 мес в связи с задержкой мочеиспускания девочка была госпитализирована в хирургическое отделение, где в области половой щели обнаружено опухолевидное образование, сдавливающее окружающие ткани. Часть опухоли удалена, по результатам гистологического исследования — ботриоидная рабдомиосаркома. После 4 курсов ПХТ в возрасте 11 мес была проведена лапаротомия, экстирпация матки и влагалища с опухолью. В гистопрепаратах тела матки и стенок влагалища определяется опухолевая ткань, имеющая строение ботриоидной рабдомиосаркомы с явлениями терапевтического патоморфоза 2 степени. В гистопрепаратах яичника опухолевых клеток не выявлено. В послеоперационном периоде дополнительно проведено 5 курсов ПХТ и курс лучевой терапии.

В 13 лет 9 мес впервые при УЗИ щитовидной железы были выявлены множественные узлы (единичное узловое образование в правой доле 12,0х6,0х8,0 мм, а также два образования в левой доле 10,0х7,5х11,0 мм и 12,0х8,5х9,5 мм) общий объем железы — 7,7 см³, TIRADS-III. Региональные лимфатические узлы не изменены. В гормональном профиле: ТТГ — 1,3 мЕд/л (норма 0,4–4,0); свТ4 — 11,0 пмоль/л (норма 10,48–17,29); свТ3 — 5,4 пмоль/л (3,34–5,79); кальцитонин <2 пг/мл (норма <11,5); тиреоглобулин — 23,39 нг/мл (норма 1,59–50,0). При исследовании онкомаркеров патологии выявлено не было.

При поступлении: состояние удовлетворительное. SDS роста=–3,49; SDS ИМТ=+2,1. Послеоперационный рубец на передней брюшной стенке — без признаков келоида. Нарушение осанки по сколиотическому типу. По внутренним органам — без особенностей. Щитовидная железа пальпаторно — 1 степень по ВОЗ, клинически: эутиреоз. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Таннер 4. Менструации отсутствуют.

При УЗИ щитовидной железы размеры не увеличены, объем — 7,7 см³. Перешеек — 2 мм. Правая доля

40х12х19 мм (4,4 см³), левая доля 36х12х16 мм (3,3 см³). Контуры неровные, четкие. Эхогенность паренхимы не изменена, структура однородная. Васкуляризация при ЦДК не изменена. В центре и в верхнем полюсе по задней поверхности правой доли визуализируется эхонегативное кистозное образование 24х8х15 мм и 5х4х8 мм без эффекта усиления УЗ-сигнала, с однородным содержимым и ровными четкими контурами, множество мелких кист. В левой доле кисты размерами 10х7х9 мм и 8,5х4,5х7 мм, множество мелких кист. В проекции паращитовидных желез патологических эхо-сигналов не выявлено. Регионарные лимфатические узлы не изменены. Заключение: множественные кистозные образования (коллоидные) обеих долей щитовидной железы, TIRADS II.

УЗИ органов малого таза: матка и влагалище удалены; правый яичник 21х10х18 мм с фолликулами до 3 мм, левый яичник не визуализируется. Свободная жидкость и дополнительные образования в малом тазу не выявлены, выраженный спаечный процесс. Регионарные лимфатические узлы не изменены. Заключение: состояние после экстирпации матки и влагалища.

Гормональный профиль: ЛГ — 2,08 МЕ/л (норма 0,5–13,1); ФСГ — 6,36 МЕ/л (норма 0,3–7,8); тестостерон — 0,64 нмоль/л (норма 0,49–1,7); эстрадиол — 164,16 пмоль/л (норма 0–936); ТТГ — 1,29 мЕд/л (норма 0,4–4,0); свТ4 — 11,48 пмоль/л (10,48–17,29); свТ3 — 4,63 пмоль/л (3,34–5,79); АТ-ТПО — 0,39 МЕ/мл (0–5,61); кальцитонин — 1,10 пг/мл (норма 0,50–6,40); тиреоглобулин — 23,71 нг/мл (норма 3,50–77,0).

Для уточнения диагноза проведена молекулярно-генетическая диагностика. Полноэкзомное секвенирование осуществлялось на приборе G-400 (MGI Tech) с использованием ранее описанного лабораторного протокола [1]. Интерпретация клинической значимости выявленных вариантов производилась в соответствии с критериями ACMG [2, 3] с использованием баз данных вариантов и литературных источников.

В результате ДНК-анализа у пациентки обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 21 гена *DICER1* (chr14:95572101G>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в кодоне 1003 (p.Arg1003Ter, NM_030621.4). При обследовании матери данный вариант обнаружен не был.

Выявленный нами вариант p.Arg1003Ter был ранее описан у пациентки, у которой было диагностировано 3 компонента DICER1-синдрома: ФУБЦЖ и плеврорегочная бластома (в возрасте 16 лет) и эндометриальная аденосаркома (в 27 лет) [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *DICER1* ген локализован на длинном плече 14 хромосомы (14q32.13) и кодирует 1922-аминокислотный белок DICER1, также известный как рибонуклеаза класса 3 (RNase III) [5]. В состав белка входят несколько функциональных доменов, в том числе: хеликазные домены DExD/Hbox и HELICc; домен TRBP-BD, отвечающий за связывание РНК-связывающего белка в ответ на транскрипцию; рибонуклеазные домены RNase IIIa и RNase IIIb; и домен dsRBD, отвечающий за связывание двухцепочечной РНК [6].

Белок играет одну из ключевых ролей в так называемой РНК-интерференции — процессе подавления экспрессии гена при помощи малых молекул РНК. DICER1 отвечает за процессинг кодируемых таргетными генами молекул предшественников микроРНК (премикроРНК) в зрелые микроРНК, превращении двухцепочечных РНК в малые интерферирующие РНК, а также участвует в сборке и функционировании РНК-белковых комплексов RISC [6].

Впервые пациенты с DICER1-синдромом были описаны O'Brien и Wilansky [7], которые заподозрили наследственный механизм развития опухолей при сочетании многоузловой зоба (в соответствии с новой классификацией [8], фолликулярная узловатая болезнь щитовидной железы, ФУБЩЖ) и опухолей из клеток Сертоли-Лейдига. Между тем герминальные мутации в гене *DICER1* как доказанная причина наследственной опухоли были впервые выявлены при другой патологии — плевральной бластоме (ПЛБ) [9]. Hill с соавт. при обследовании семей, для которых ранее было описано сочетание ПЛБ с другими опухолями [10], используя метод позиционного клонирования, установили связь патологии с локусом гена *DICER1* и выявили гетерозиготные герминальные мутации в данном гене во всех семьях, включенных в исследование [9]. ПЛБ относится к частым проявлениям DICER1-синдрома, как и опухоли яичников из клеток Сертоли-Лейдига, ФУБЩЖ и кистозная нефрома [6, 11]. К более редким компонентам синдрома относятся эмбриональная рабдомиосаркома (ЭРМС) с различной локализацией, дифференцированная тиреокарцинома, опухоль Вильмса, ювенильный гамартоматозный полипоз кишечника, медуллоэпителиома цолиарного тела, назальная хондромезинхимальная гамартома, бластома гипофиза и пинеобластома [6]. Распространенность DICER1-синдрома точно неизвестна, однако показано, что популяционная частота патогенных вариантов в гене *DICER1* составляет 1:10600 [12]. Как и при других наследственных опухолевых синдромах, риск развития опухолей при DICER1-синдроме увеличивается с возрастом и составляет в 10 и 60 лет 5,3 и 31,5% в сравнении с общепопуляционным риском для данных возрастных групп 0,17% и 6,6% соответственно [13, 14].

ЭРМС как компонент DICER1-синдрома впервые был упомянут Foulkes с соавт. при описании 7 семей, в 3 из которых было отмечено сочетание ЭРМС шейки матки и ФУБЩЖ, диагностированных в возрасте 14–17 лет и 14–19 лет соответственно [15]. Возраст дебюта ЭРМС различной локализации значительно варьирует. Показано, что ботриоидная ЭРМС с влагалищной локализацией выявляется преимущественно у детей раннего возраста (0–9 лет, медиана — 21 мес), тогда как опухоли с цервикальной локализацией характерны для более старшей возрастной группы (11–19 лет, медиана — 15 лет) [16, 17]. Следует также отметить, что вагинальные ЭРМС крайне редко ассоциируют с DICER1-синдромом. Так, в обзоре Apellaniz-Ruiz с соавт. приводятся данные по 46 случаям ЭРМС генитального тракта, ассоциированным с DICER1-синдромом, среди которых было только 3 пациента с опухолью влагалища в возрасте 5, 13 и 14 лет [18]. В доступных научно-медицинских источниках мы не нашли описания DICER1-ассоциированных ЭРМС влагалища у детей первого года жизни. Именно ботриоидная ЭРМС была выяв-

лена у нашей пациентки в возрасте 6 мес. Данная форма заболевания, как правило, сопровождается вагинальным кровотечением, болью и опухолевым разрастанием, что и было причиной первого экстренного обращения родителей пациентки к врачам.

ФУБЩЖ является самым частым проявлением DICER1-синдрома [11], которое обычно манифестирует в возрасте от 10 до 30 лет и чаще наблюдается у женщин [6, 11]. Сама по себе ФУБЩЖ не является специфичной для DICER1-синдрома, но выявление ее в детском возрасте и в сочетании с любым другим компонентом синдрома с большой вероятностью указывает на связь с *DICER1* [19]. К более редким вариантам тиреоидной патологии, ассоциированной с DICER1-синдромом, относятся фолликулярная аденома с папиллярной архитектурой, фолликулярная карцинома щитовидной железы и папиллярная карцинома щитовидной железы [20, 21]. Несмотря на то, что при DICER1-синдроме риск развития тиреокарциномы увеличивается в 16–24 раза [22], большинство экспертов считают, что тактика наблюдения пациентов не должна отличаться от таковой при других узловых образованиях щитовидной железы, и сам факт выявления герминальной мутации в гене *DICER1* не является показанием для тиреоидэктомии [22, 23]. У пациентов с ФУБЩЖ предлагается проводить УЗИ щитовидной железы 1 раз в 6 мес, по результатам которого определяются показания к ТАБ и дальнейшим вмешательствам [22, 23]. Рекомендуемая тактика также была выбрана для наблюдения за пациенткой, описанной в данной статье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен клинический случай, описывающий пациентку с двумя опухолевыми заболеваниями: ЭРМС матки и влагалища и ФУБЩЖ, манифестировавшие в возрасте 6 мес и 13 лет 9 мес соответственно. Сочетание указанных опухолей с выявленной у пациентки герминальной мутацией в гене *DICER1* с высокой вероятностью позволяет расценивать их как проявление DICER1-синдрома. Представленное наблюдение свидетельствует о том, что ЭРМС гениталий следует рассматривать как вероятный компонент DICER1-синдрома, что требует проведения соответствующей молекулярной диагностики и, в случае подтверждения, скрининга других проявлений синдрома, в том числе эндокринных опухолей.

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. Сичинава И.Г. — анализ данных, интерпретация результатов, подготовка финальной версии статьи; Дёмина Е.С., Шарибжанова Е.М. — получение и анализ данных, редактирование текста; Исмаилова Ф.К., Гвоздкова А.Г. — сбор и подготовка данных, написание первичного варианта статьи; Коростин Д.О. — проведение молекулярно-генетического исследования; Петрайкина Е.Е. — редактирование текста, внесение ценных замечаний; Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, внесение существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Belova V, Pavlova A, Afasizhev R, et al. System analysis of the sequencing quality of human whole exome samples on BGI NGS platform. *Sci Rep.* 2022;12(1):609. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04526-8>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). // *Медицинская генетика*. 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Kononov FA, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data from massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 revision, version 2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Mullen MM, Divine LM, Hagemann IS, Babb S, Powell MA. Endometrial adenocarcinoma in the setting of a germline *DICER1* mutation: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;20:121-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2017.04.004>
- Matsuda S, Ichigotani Y, Okuda T, Irimura T, Nakatsugawa S, Hamaguchi M. Molecular cloning and characterization of a novel human gene (HERNA) which encodes a putative RNA-helicase. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1490(1-2):163-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-4781\(99\)00221-3](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(99)00221-3)
- Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF. *DICER1*: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(10):662-72. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3802>
- O'Brien PK, Wilansky DL. Familial thyroid nodulation and arrhenoblastoma. *Am J Clin Pathol.* 1981;75(4):578-81. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/75.4.578>
- Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2022;30(2):e220293. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0293>
- Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, Gurnett CA, Dehner LP, et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science.* 2009;325(5943):965. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1174334>
- Priest JR, Watterson J, Strong L, Huff V, Woods WG, et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr.* 1996;128(2):220-4. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70393-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70393-1)
- Rio Frio T, Bahubeshi A, Kanellopoulou C, Hamel N, Niedziela M, et al. *DICER1* mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *JAMA.* 2011;305(1):68-77. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1910>
- Kim J, Schultz KAP, Hill DA, Stewart DR. The prevalence of germline *DICER1* pathogenic variation in cancer populations. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(3):e555. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.555>
- Stewart DR, Best AF, Williams GM, Harney LA, Carr AG, et al. Neoplasm Risk Among Individuals With a Pathogenic Germline Variant in *DICER1*. *J Clin Oncol.* 2019;37(8):668-676. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4678>
- White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley SJ. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med.* 2014;46(3 Suppl 1):S7-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>
- Foulkes WD, Bahubeshi A, Hamel N, Pasini B, Asioli S, et al. Extending the phenotypes associated with *DICER1* mutations. *Hum Mutat.* 2011;32(12):1381-4. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21600>
- Martelli H, Oberlin O, Rey A, Godzinski J, Spicer RD, et al. Conservative treatment for girls with nonmetastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: A report from the Study Committee of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2117-22. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.7.2117>
- Kirsch CH, Goodman M, Esiashvili N. Outcome of female pediatric patients diagnosed with genital tract rhabdomyosarcoma based on analysis of cases registered in SEER database between 1973 and 2006. *Am J Clin Oncol.* 2014;37(1):47-50. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31826b98e4>
- Apellaniz-Ruiz M, McCluggage WG, Foulkes WD. *DICER1*-associated embryonal rhabdomyosarcoma and adenocarcinoma of the gynecologic tract: Pathology, molecular genetics, and indications for molecular testing. *Genes Chromosomes Cancer.* 2021;60(3):217-233. doi: <https://doi.org/10.1002/gcc.22913>
- Rath SR, Bartley A, Charles A, Powers N, Baynam G, et al. Multinodular Goiter in children: an important pointer to a germline *DICER1* mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1947-8. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3932>
- Бабинская С.А., Калинин Н.Ю., Ильин А.А., Северская Н.В., Чеботарева И.В., и др. Клинический случай наследственной формы папиллярного рака щитовидной железы, ассоциированного с дефектом гена *DICER1*. // *Проблемы эндокринологии*. 2017. — Т. 63. — № 5. — С. 320-324. [Babinskaya SA, Kalinchenko NYu, Ilyin AA, Severskaya NV, Chebotareva IV, et al. A clinical case of hereditary papillary thyroid carcinoma associated with a germline *DICER1* gene mutation. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):320-324. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017635320-324>
- Riascos MC, Huynh A, Faquin WC, Nosé V. Expanding Our Knowledge of *DICER1* Gene Alterations and Their Role in Thyroid Diseases. *Cancers (Basel).* 2024;16(2):347. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16020347>
- Khan NE, Bauer AJ, Schultz KAP, Doros L, Decastro RM, et al. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the *DICER1* Syndrome: A Family-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1614-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2954>
- Niedziela M, Muchantef K, Foulkes WD. Ultrasound features of multinodular goiter in *DICER1* syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):15888. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19709-0>

Рукопись получена: 12.08.2024. Одобрена к публикации: 08.10.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сичинава Ирина Григорьевна**, к.м.н. [Irina G. Sichinava, PhD]; адрес: 117513, Москва, улица Островитянова, д. 1, [address: 1 Ostrovityanova street, 117513 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3723-8765>; SPIN-код: 9330-4698; e-mail: irinasichinava@mail.ru

Дёмина Елена Степановна, к.м.н. [Elena S. Demina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4396-1245>; SPIN-код: 8235-4652; e-mail: demina_elena72@mail.ru

Шарибжанова Евгения Мнировна [Evgenia V. Sharibzhanova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6659-5600>; e-mail: evgenia.sha@gmail.com

Исмаилова Фариза Куватовна [Fariza K. Ismailova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9887-0321>;

SPIN-код: 1065-0078; e-mail: fariza.ismailova@mail.ru

Гвоздкова Анастасия Геннадьевна [Anastasia G. Gvozdkova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9455-830X>;
e-mail: anastaendo@gmail.com

Петряйкина Елена Ефимовна, д.м.н., профессор [Elena E. Petryaykina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Коростин Дмитрий Олегович, к.б.н. [Dmitriy O. Korostin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1343-2550>;

SPIN-код: 3010-6036; e-mail: d.korostin@gmail.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Сичинава И.Г., Дёмина Е.С., Шарибжанова Е.М., Исмаилова Ф.К., Гвоздкова А.Г., Петряйкина Е.Е., Коростин Д.О., Тюльпаков А.Н. DICER1-синдром с дебютом эмбриональной рабдомиосаркомы гениталий на первом году жизни: описание клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 46-50. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13501>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sichinava IG, Demina ES, Sharibzhanova EM, Ismailova FK, Gvozdkova AG, Petryaykina EE, Korostin DO, Tiulpakov AN. DICER1-syndrome with manifestation of genital embryonal rhabdomyosarcoma in the first year of life: case report. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):46-50. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13501>

ДВА СЛУЧАЯ ВРОЖДЕННОГО ИЗОЛИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ *TBX19*



© Ю.Л. Скородок¹, А.В. Кожевникова^{1*}, Е.В. Плотникова¹, И.Ю. Иоффе¹, А.Н. Тюльпак²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

Врожденный изолированный дефицит аденокортикотропного гормона (ВИДА) — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *TBX19* (1q24.2). В статье представлено описание двух клинических случаев с классической манифестацией ВИДА в неонатальном периоде, подтвержденного генетически, причем в одном из них выявлен впервые описанный вариант в гене *TBX19*. Диагноз установлен на 8-м и 22-м месяцах жизни, несмотря на появление клинически значимых симптомов в периоде новорожденности у обеих пациенток. Клинические проявления гипогликемии присутствовали у обеих пациенток: у пациентки №2 — с первых суток жизни (эпизод апноэ), у пациентки №1 — с 7 месяцев (судороги). У пациентки №1 основными проявлениями заболевания были холестатическая желтуха, гепатомегалия, признаки цитолиза гепатоцитов, нарушение белковосинтетической функции печени, что может свидетельствовать о развитии неинфекционного холестатического гепатита. Связь поражения печени с гипокортизолемией подтверждают улучшение и постепенная нормализация клинико-лабораторных изменений на фоне терапии гидрокортизоном. У пациентки №2 признаки холестаза отсутствовали. Лабораторно отмечались низкие уровни кортизола при сниженном или низконормальном — аденокортикотропного гормона (АКТГ), что подтверждает центральный гипокортицизм. При молекулярно-генетическом исследовании у обеих пациенток обнаружены патогенные варианты в гене *TBX19* в гомозиготном состоянии: у пациентки №1 c.82C>T(p.Q28X), у пациентки №2 — c.469-1G>A, ранее не описанный.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипокортицизм; изолированный дефицит АКТГ; *TBX19*; гипогликемия; холестаз.

TWO CASES OF CONGENITAL ISOLATED ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE DEFICIENCY DUE TO PATHOGENIC VARIANTS IN *TBX19*

© Yulia L. Skorodok¹, Anzhelika V. Kozhevnikova^{1*}, Elena V. Plotnikova¹, Irina Y. Ioffe¹, Anatoly N. Tiulpakov²

¹Saint-Petersburg state pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia

²The academician N.P. Bochkov medical and genetic scientific center, Moscow, Russia

Congenital isolated ACTH deficiency (CIAD) is an orphan autosomal recessive disease caused by *TBX19* (1q24.2) gene pathogenic variants. The article presents two cases with a classic manifestation of the CIAD in neonatal period which were confirmed genetically, one of cases revealed the first described *TBX19* gene variant. Despite the appearance of significant symptoms in the newborn period in both patients diagnoses were established at the 8th and 22nd months of life. Clinical manifestations of hypoglycemia were present in both patients: from the 1st day of life (episode of apnoea) in patient № 2 and from 7 months (seizures) in patient № 1. Cholestatic jaundice, hepatomegaly, signs of hepatocyte cytolysis, impaired protein-synthetic liver function were the main manifestations of the disease in 1st patient. This may indicate non-infectious cholestatic hepatitis. Improvement and gradual normalization of clinical and laboratory symptoms during hydrocortisone therapy confirmed the association of liver damage with hypocortisolemia. 2nd patient had no signs of cholestasis. Low cortisol levels were observed with reduced or low-normal ACTH, which confirmed central hypocorticism. Genetic study in both patients revealed *TBX19* gene pathogenic variants in a homozygous state: c.82C>T(p.Q28X) in patient №1, not previously described variant c.469-1G>A in patient №2.

KEYWORDS: hypocorticism; isolated ACTH deficiency; *TBX19*; hypoglycemia; cholestasis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденный изолированный дефицит АКТГ (ВИДА) — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *TBX19* (MIM 604614), 1q24.2. Фактор транскрипции T-box (TRIT), кодируемый *TBX19*, необходим для терми-

нальной дифференцировки клеток гипофиза, продуцирующих проопиомеланокортин, а также экспрессии гена *POMC* [1]. Заболевание с одинаковой частотой поражает мальчиков и девочек, в 40–42% отмечаются близкородственные браки [2, 3]. В большинстве случаев ВИДА манифестирует в неонатальном периоде тяжёлыми гипогликемиями, часто с приступами судорог

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

и обструктивной желтухой [4]. Неспецифичность симптомов и низкая частота заболевания могут привести к поздней диагностике ВИДА [5, 6], в связи с чем риск летального исхода в неонатальном периоде достигает 20–25% [3, 7].

Представляем двух пациенток с ВИДА с классической манифестацией в неонатальном периоде (желтухой у первой, гипогликемией и апноэ у второй), подтвержденным генетически, причем у одной из них выявлен впервые описанный вариант в гене *TBX19*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка №1

Ребенок от второй физиологической беременности (1 беременность — медицинский аборт), родилась доношенной с массой тела 3750 г, длиной 52 см, малыми аномалиями развития: кранио-фациальные дисморфии и левосторонняя косопласть. Брак близкородственный: родители — двоюродные брат и сестра.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз, врожденную гиперплазию коры надпочечников, галактоземию, фенилкетонурию, муковисцидоз — отрицательный.

В возрасте 1,5 месяца обследована в связи с затяжной желтухой и плохой прибавкой массы тела; отмечалась гипербилирубинемия (общий билирубин — 91 мкмоль/л; норма 8,5–20,5), гиперферментемия (АЛТ — 182,2 Ед/л; норма 5–30, АСТ — 144,5 Ед/л; норма 8–40, ГГТП — 80,8 Ед/л; норма 10–60), гипогликемия без клинических проявлений (глюкоза крови 2,2–2,7 ммоль/л; норма 3,3–5,5). При УЗИ выявлена гепатомегалия, при эластографии — фиброз печени легкой степени. Подтверждено наличие цитомегаловирусной инфекции (повышенный уровень Anti-CMV-IgG, положительная ПЦР на CMV), проведена противовирусная терапия без существенного эффекта.

Пациентка в 7 месяцев экстренно госпитализирована в связи с судорогами. Наблюдались нарушение сознания (сопор), мышечная гипотония, брадикардия (ЧСС 110 уд./мин.) и брадипноэ (ЧД 10 в 1 мин), артериальная гипотония (АД 65/40 мм рт.ст.), иктеричность кожных покровов, гепатоспленомегалия (печень +5,0 см, селезенка +2,0 см из-под реберной дуги), ахоличный стул, темная моча. Отмечалась высокорослость (длина тела — 73 см; SDS 2,03) при дефиците веса (масса тела — 7300 г, SDS ИМТ -2,38). В ходе обследования выявлены тяжелая гипо-

гликемия (глюкоза крови — 0,6 ммоль/л; норма 3,3–5,5), гиперферментемия (АЛТ — 400 Ед/л; норма 5–30, АСТ — 180 Ед/л; норма 8–40), гипербилирубинемия (общий билирубин — 200 мкмоль/л; норма 8,5–20,5, непрямой — 142 мкмоль/л; норма 3,4–12), гипопропротеинемия (общий белок — 53 г/л; норма 56–79), анемия (Hb — 97 г/л; норма 114–140, эритроциты — $3,69 \times 10^{12}/л$; норма 4–5,3), гипокоагуляция (коагиновое время — 97 сек.; норма 50–70, тромбиновое время — 20 сек; норма — 15–18, ПТИ — 63,2%; норма — 78–142, МНО — 1,45; норма — 0,85–1,25, АПТВ — 74 сек.; норма 35–45). Исключено инфицирование *Toxoplasma*, *H. simplex* 1, 2, *Mycoplasma hominis/pneumoniae*, *Chlamidia trachomatis/pneumoniae*, HBV, HCV, VІН (методом ИФА), EBV, CMV, HHV (ПЦР), наследственные болезни обмена: аминокислотопатии, органические ацидемии, дефекты β -окисления жирных кислот (тандемная масс-спектрометрия).

При УЗИ подтверждена гепатоспленомегалия на фоне диффузных изменений паренхимы печени, холестаза.

В процессе дифференциальной диагностики сочетания персистирующей гипогликемии и неинфекционной желтухи выявлены сниженный уровень кортизола (15,9 нмоль/л; норма 138–635) при низком АКГГ (4,99 пг/мл; норма 8,17–46,32). Гиперинсулинизм, нарушение других тропных функций аденогипофиза и гипотиреоз исключены (табл. 1). Это позволило диагностировать ВИДА. Учитывая тяжесть состояния, назначена интенсивная терапия гидрокортизоном парентерально в дозе 75 мг/м²/сут. с последующим постепенным снижением под контролем клинических симптомов и гликемии до поддерживающей 10 мг/м²/сут. в таблетированном виде.

При МРТ визуализированы арахноидальная киста левых отделов цистерны продолговатого мозга, диффузная корково-подкорковая атрофия больших полушарий головного мозга.

Для установления причины заболевания проведено секвенирование по Сэнгеру гена *TBX19*: у пациентки обнаружен ранее описанный [8] патогенный вариант (NM_005149.2.): с.82С>Т(р.Q28Х) в гомозиготном состоянии, у матери — в гетерозиготном состоянии (рис. 1 б, в).

На 5-й день терапии устранена гипогликемия (глюкоза — 4,1 ммоль/л), через 2 месяца разрешилась желтуха, снизилась активность ферментов печени (АЛТ=125 Ед/л, АСТ=93,3 Ед/л, ГГТП=65,1 МЕд/л), через 3 месяца сохранялись ускоренные темпы роста на фоне нормализации массы тела (длина тела — 79 см, SDS +2,57, масса тела — 9200 г, SDS по росту +0,16).

Таблица 1. Уровни гормонов и глюкозы крови пациентки №1 в 7 месяцев

Показатель	Результат	Норма
ТТГ, мМЕ/л	3,52	0,62–8,0
свТ ₄ , пмоль/л	12,9	10–26
СТГ, нг/мл	3,5	1,3–9,1
ИФР-1, нг/мл	29,2	28–131
Инсулин, мкЕд/мл	0,2	2,3–26
С-пептид, нг/мл	0,1	0,36–3,6
Глюкоза, ммоль/л	0,6	3,3–5,5

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон, свТ₄ — свободный Т₄, СТГ — соматотропный гормон, ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста — 1.

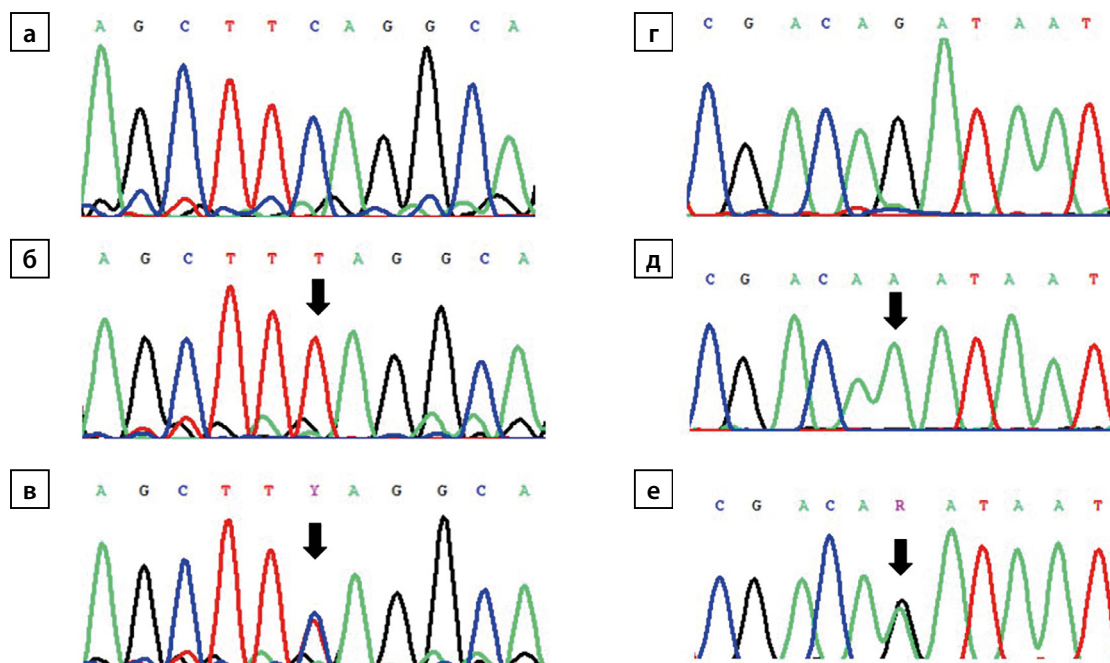


Рисунок 1. Хроматограммы с фрагментами сиквенса гена *TBX19* (позиции с выявленным вариантом указаны стрелкой):

а) фрагмент экзона 1 NM_005149.2:c.79_87 (последовательность дикого типа); б) гомозиготная транзикация C>T в положении NM_005149.2:c.82 (пациентка 1); в) гетерозиготная транзикация C>T в положении NM_005149.2:c.82 (мать пациентки 1); г) фрагмент стыка интрон 2/экзон 3 NM_005149.2:c.469-6_473 (последовательность дикого типа); д) гомозиготная транзикация G>A в положении NM_005149.2:c.469-1 (пациентка 2); е) гетерозиготная транзикация G>A в положении NM_005149.2:c.469-1 (отец пациентки 2).

Пациентка №2

Пациентка родилась от пятой беременности, протекавшей на фоне токсикоза и хронической фетоплацентарной недостаточности (старший брат 11 лет — здоров), вторых родов на 38-й неделе с массой тела 3340 г, длиной 52 см. Браки неродственные. В первые сутки отмечался эпизод апноэ, на вторые двукратно выявлена гипогликемия (глюкоза крови — 1,1 и 2,4 ммоль/л). В 2,5 месяца госпитализирована в неврологическое отделение в связи с повторным эпизодом апноэ и гипогликемическими судорогами (гликемия — 2,0 ммоль/л). Проведена КТ головного мозга, выявлены признаки смешанной гидроцефалии, субатрофии вещества головного мозга. Причина гипогликемии не установлена. Рекомендована вальпроевая кислота. В 3,5 месяца при плановом обследовании выявлены гипокортизолемиа (кортизол — 27,6 нмоль/л; норма 138–635), умеренные гипертиреотропин- и гипотироксинемия (ТТГ — 8,9 мМЕ/л; норма 0,62–8,0, свТ₄ — 9,05 пмоль/л; норма 11,5–20,4). В 4 месяца отмечалась высокорослость (длина тела — 68 см; SDS 3,1) при дефиците веса (масса тела — 6400 г, SDS ИМТ -2,6). В 7,5 месяцев госпитализирована в неврологическое отделение в связи с приступом тонико-клонических судорог на фоне поствакцинальной лихорадки. В ходе обследования неоднократно отмечалась гипогликемия (минимальная глюкоза крови — 0,59 ммоль/л). Диагностированы инфекционно-аллергический энцефалит (тяжелая форма), симптоматическая эпилепсия. В возрасте 1 года 9 месяцев повторно выявлена гипокортизолемиа (кортизол — 24,4 нмоль/л) при низконормальном АКТГ 3,68 пг/мл (норма 0–30), диагностирован центральный гипокортицизм, начата терапия гидрокортизоном 15 мг/м²/сут. Подтвержден субклинический гипотиреоз (ТТГ — 16,3 мМЕ/л, свТ₄ — 14,3 пмоль/л), назначен левотироксин — 12,5 мкг/сут.

В 2 года 1 месяц госпитализирована для контроля терапии и уточнения диагноза с жалобами на задержку психомоторного развития: начала ходить после года, не произносит слов. На фоне терапии гидрокортизоном в прежней дозе сохраняется высокорослость (рост — 98 см, SDS 3,8) и высокая скорость роста (19,1 см/год; SDS 3,9), масса тела нормализовалась (вес — 17 кг, SDS ИМТ 0,9); достигнута нормогликемия (глюкоза — 3,66–4,01 ммоль/л). Несмотря на нерегулярный прием левотироксина в минимальной дозе субклинический гипотиреоз не прогрессирует (ТТГ — 10,6 мМЕ/л; норма 0,64–5,76, свТ₄ — 13,2 пмоль/л; норма 11,5–20,4). Проведено секвенирование по Сэнгеру гена *TBX19*, у пациентки обнаружен ранее не описанный в HGMD патогенный вариант (NM_005149.2): c.469-1G>A в гомозиготном состоянии, у обоих родителей — в гетерозиготном состоянии (рис. 1 д, е).

ОБСУЖДЕНИЕ

ВИДА вследствие патогенных вариантов в гене *TBX19* крайне редкое заболевание, данные по заболеваемости и распространенности ограничены. В мировой литературе в основном освещаются единичные клинические случаи, которых насчитывается не более 80. Впервые доказательства связи ВИДА с дефектами в гене *TBX19* были представлены в 2001 г. Lamolet с соавт., показавшими коэкспрессию генов *Tpit* и *Pomc* в клеточных линиях гипофиза мыши, и выявившими мутации в гене *TPIT* (*TBX19*) у 2 пациентов с вторичной надпочечниковой недостаточностью [9]. Abali Z.Y. и соавт. (2019 г.) обобщили данные о 66 ранее описанных пациентах, среди которых у большинства симптомы развивались в неонатальном периоде и заболевание диагностировалось до 2 лет [2, 3, 8].

Первые симптомы заболевания неспецифичны, что значительно затрудняет диагностику ВИДА [8]. Наиболее частыми симптомами считают гипогликемию (100%), в том числе симптоматическую (судороги, 53%), холестатическую желтуху (62%), а также гипотермию или лихорадку, шок [3]. По данным ряда авторов, один из первых симптомов — приступ апноэ на 1–11-й дни жизни [1, 10, 11]. У некоторых пациентов развивается особая форма гепатита — неонатальный неинфекционный гепатит, связанный с гипокортизолемией; диагноз подтверждается при биопсии почти в каждом втором случае сочетания холестатической желтухи и гепатомегалии [8, 11].

И в наших случаях диагноз установлен только на 8-м и 22-м месяцах жизни, несмотря на появление клинически значимых симптомов в периоде новорожденности у обеих пациенток, хотя гипогликемические судороги у пациентки №1 развились лишь к 7 месяцам, а у пациентки №2 отсутствовали признаки холестаза. Эпизод апноэ в первые сутки жизни у пациентки №2 следует расценить как результат гипогликемии. У пациентки №1 основными проявлениями заболевания были холестатическая желтуха (ахоличный стул, темная моча, гипербилирубинемия), признаки цитолиза гепатоцитов (гиперферментемия), нарушение белковосинтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипокоагуляция), гепатомегалия. И хотя биопсию печени не проводили, данные изменения и отсутствие эффекта от противовирусной терапии могут свидетельствовать о развитии неинфекционного холестатического гепатита. Связь поражения печени с гипокортизолемией подтверждают улучшение и постепенная нормализация клинико-лабораторных изменений на фоне терапии гидрокортизоном. Учитывая вышесказанное, целесообразно при наличии гипогликемии ± холестаза у новорожденного или младенца исключить гипокортицизм.

Данные о росте пациентов с ВИДА вследствие патогенных вариантов в гене *TBX19* противоречивы. Некоторые авторы описывают высокорослость на фоне нормального или сниженного ИФР-1 с нормализацией темпов роста на фоне заместительной терапии глюкокортикоидами [2, 4, 6]. Другие исследователи не выявили изменений антропометрических показателей у пациентов [12, 13]. У обеих описываемых пациенток отмечалась высокорослость на фоне дефицита веса: умеренной степени к 7 месяцам (пациентка №1) и тяжелой в возрасте 4 месяцев (пациентка №2). Нормальный уровень СТГ и низконормальный — ИФР1 у пациентки №1 исключают связь высокорослости с нарушением в системе ГР-ИФР1. В отличие от литературных данных, высокие темпы роста на фоне терапии в течение 3–4 месяцев сохранялись при нормализации массы тела. Ввиду невозможности исследования уровня ИФР1-связывающего белка 5 подтвердить или опровергнуть гипотезу о связи высокорослости с отсутствием ингибирования этого белка при дефиците глюкокортикоидов, обусловленном ВИДА, не удалось [2].

Ряд авторов сообщали о различных дисморфологических признаках у пациентов с ВИДА, таких, как порок Арнольда-Киари 1-го типа и черепно-лицевые малые аномалии [3, 4, 6]. У пациентки №1 отмечались тригоцефалия, скошенный затылок, узкие глазные щели, эпикант, антимоноголоидный разрез глаз, широкая плоская переносица, микростомия, готическое небо, низко посаженные уши, левосторонняя косоплоскость. У паци-

ентки №2 подобные аномалии не наблюдались. Установить связь фенотипа с патогенным вариантом гена *TBX19* не представляется возможным. У обеих пациенток при визуализации выявлена диффузная атрофия/субатрофия вещества головного мозга, у пациентки №1 дополнительно — арахноидальная киста, у пациентки №2 — гидроцефалия. Подобных изменений ЦНС в литературе не описано, хотя в некоторых случаях отмечали умственную отсталость. Исключить связь субатрофии/атрофии вещества головного мозга у наших пациенток с тяжелыми гипогликемиями не представляется возможным.

Для ВИДА характерны резко сниженный уровень кортизола при сниженном [2, 3, 4, 7, 8, 10, 12] или нормальном [1, 6] АКТГ. Следует отметить, что оценка уровня АКТГ зависит от чувствительности тест-систем. У наших пациенток отмечались аналогичные результаты: низкие уровни кортизола при сниженном или низконормальном АКТГ.

Среди пациентов с ВИДА описано несколько случаев идиопатического субклинического гипотиреоза [5, 6, 7, 9]. В последующем уровни ТТГ нормализовались, в том числе спонтанно или на фоне лечения левотироксином в минимальных дозах. У пациентки №2 также была выявлена гипертиреотропинемия (в 3,5 месяца), сохраняющаяся в 2 года 1 месяц на фоне нерегулярного приема левотироксина 12,5 мкг/сут.

По данным на 2021 г., в HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) включены 29 патогенных вариантов в гене *TBX19*: ряд миссенс-мутаций, большие и малые делеции, четыре мутации в пределах сайта сплайсинга и новая синонимичная мутация NM_005149.3:c.288G>A (p.T96=) [1].

У пациентки №1 обнаружен патогенный вариант c.82C>T(p.Q28X) в гомозиготном состоянии, ранее выявленный Vallette-Kasic S и соавт., 2005 [8], что позволило подтвердить диагноз «ВИДА». Авторы описали сходные проявления у родных брата и сестры с данной мутацией: гипогликемию с судорогами, холестатическую желтуху, однако гепатит подтвержден не был и не отмечены какие-либо малые аномалии развития.

У пациентки №2 выявлен ранее не описанный вариант в гене *TBX19* c.469-1G>A в гомозиготном состоянии. Хотя в настоящее время данный вариант отсутствует в референтных популяционных базах данных (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), он может быть расценен как патогенный и каузный, так как относится к влияющим на сплайсинг и присутствует в гомозиготном состоянии у пациента с классической клинико-лабораторной картиной ВИДА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами клинические случаи подчеркивают, что при наличии персистирующей гипогликемии, особенно в сочетании с холестазом, у новорожденного или младенца необходимо исключить гипокортицизм.

Выявление врожденного изолированного дефицита АКТГ (двукратно низкий уровень кортизола в сочетании с неповышенным АКТГ при отсутствии нарушения других функций аденогипофиза) требует молекулярно-генетического исследования.

В одном из представленных в настоящей публикации случаев выявлен ранее не описанный вариант в гене *TBX19* (NM_005149.2.): c.469-1G>A.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Молекулярно-генетическое исследование выполнено при частичном содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все

аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

Благодарности. Выражаем благодарность Иванову Дмитрию Владимировичу, врачу педиатру, за своевременный диагностический поиск и оказание квалифицированной экстренной врачебной помощи пациентке №1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Maudhoo A, Maharaj A, Buonocore F, et al. Missplicing due to a synonymous, T96= exonic substitution in the T-box transcription factor TBX19 resulting in isolated ACTH deficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2021;2021. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0128>
2. Abali ZY, Yesil G, Kirkgoz T, et al. Evaluation of growth and puberty in a child with a novel TBX19 gene mutation and review of the literature. *Hormones (Athens)*. 2019;18(2):229-236. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00096-7>
3. Couture C, Saveanu A, Barlier A, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):E486-E495. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1659>
4. Kardelen AI AD, Poyrazoğlu Ş, Aslanger A, et al. A Rare Cause of Adrenal Insufficiency - Isolated ACTH Deficiency Due to TBX19 Mutation: Long-Term Follow-Up of Two Cases and Review of the Literature. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(6):395-403. doi: <https://doi.org/10.1159/000506740>
5. Vieira IH, Mourinho Bala N, Ramos F, et al. A serious and unusual presentation of congenital isolated ACTH deficiency due to TBX19 mutation, beyond the neonatal period. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-22-0277>
6. Weijing K, Liping Z, Tiantian Z, et al. A Case of Congenital Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Caused by Two Novel Mutations in the TBX19 Gene. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:251. 2019. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00251>
7. Peng C, Sun G, Tang Z, Hou X. Congenital Isolated ACTH Deficiency Caused by TBX19 Gene Mutation: A Family Report. *Front Pediatr*. 2020;7:546. 2020. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00546>
8. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1323-1331. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1300>
9. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T, et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell*. 2001;104(6):849-859. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00282-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00282-3)
10. Li SJ, Hu LY, Zhang R, et al. 新生儿急性心功能不全1例 [Acute heart failure in a neonate]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2024;26(3):321-324. doi: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2311087>
11. Alsaleem M, Saadeh L, Misra A, Madani S. Neonatal isolated ACTH deficiency (IAD): a potentially life-threatening but treatable cause of neonatal cholestasis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215032. 2016. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215032>
12. Akcan N, Serakinci N, Turkgenç B, et al. A Novel TBX19 Gene Mutation in a Case of Congenital Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Presenting with Recurrent Respiratory Tract Infections. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:64. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00064>
13. Unal E, Yildirim R, Taş FF, et al. A rare cause of neonatal hypoglycemia in two siblings: TBX19 gene mutation. *Hormones (Athens)*. 2018;17(2):269-273. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0028-2>

Рукопись получена: 13.09.2024. Одобрена к публикации: 08.10.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кожевникова Анжелика Владимировна [Anzhelika V. Kozhevnikova, MD];** адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Peterburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8784-5224>; SPIN-код: 2131-7627; e-mail: end_arestova@mail.ru

Скородок Юлия Леонидовна, к.м.н. [Yulia L. Skorodok, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7906-7408>; SPIN-код: 8111-3632; e-mail: end_arestova@mail.ru

Плотникова Елена Валерьевна, к.м.н. [Elena V. Plotnikova, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-7368>; SPIN-код: 1494-3559; e-mail: end_arestova@mail.ru

Иоффе Ирина Юрьевна, к.м.н. [Irina Y. Ioffe, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5409-234X>; SPIN-код: 4686-9440; e-mail: ioffe.i@bk.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Скородок Ю.Л., Кожевникова А.В., Плотникова Е.В., Иоффе И.Ю., Тюльпак А.Н. Два случая врожденного изолированного дефицита адренотропного гормона вследствие патогенных вариантов в гене TBX19 // Проблемы эндокринологии. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 51-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13519>

TO CITE THIS ARTICLE:

Skorodok YL, Kozhevnikova AV, Plotnikova EV, Ioffe IY, Tiulpakov AN. Two cases of congenital isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency due to pathogenic variants in TBX19. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):51-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13519>

КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРИИ СЛУЧАЕВ СИНДРОМА ФЛОАТИНГ-ХАРБОР



© Н.А. Макрецкая^{1*}, О.Р. Исмагилова¹, Е.А. Шестопалова¹, М.В. Шарова¹, О.А. Левченко¹, А.В. Болмасова², М.В. Булах¹, В.В. Забненкова¹, А.А., Орлова¹, А.А. Колодкина², О.П. Рыжкова¹, А.В. Поляков¹, А.Н. Тюльпак^{1,3}

¹Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

³Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

Синдром Флоатинг-Харбор — аутосомно-доминантное заболевание, входящее в группу наследственных вариантов низкорослости. Клиническая картина заболевания включает в себя задержку роста, речевого развития и специфические лицевые аномалии: лицо треугольное с узким подбородком, глаза глубоко посаженные, фильтр короткий, макростомия, тонкая верхняя губа, нос с узкой переносицей и широкими основанием и кончиком, свисающая колумелла. Формирование синдрома ассоциировано с гетерозиготными патогенными вариантами в 33 и 34 экзонах гена *SRCAP*, приводящие к укорочению длины белка. Гетерогенность и отсутствие специфических клинических проявлений зачастую усложняет постановку данного диагноза, чем обусловлена необходимость в молекулярно-генетической верификации. В настоящей работе нами представлено первое в Российской Федерации описание 6 пациентов с доказанным синдромом Флоатинг-Харбор.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: низкорослость; лицевой дисморфизм; синдром Флоатинг-Харбор; *SRCAP*.

CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF CASES OF FLOATING-HARBOR SYNDROME

© Nina A. Makretskaya^{1*}, Olga R. Ismagilova¹, Elena A. Shestopalova¹, Margarita V. Sharova¹, Olga A. Levchenko¹, Anna V. Bolmasova², Maria V. Bulakh¹, Viktoriya V. Zabnenkova¹, Anna A. Orlova¹, Anna A. Kolodkina², Oksana P. Ryzhkova¹, Alexandr V. Poliakov¹, Anatoly N. Tiulpakov^{1,3}

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

Floating-Harbor syndrome is an autosomal dominant genetic disorder that is part of a group of growth retardation. The main clinical features of syndrome are short stature, delayed speech development and peculiar facial features: triangular face with a narrow chin, deeply set eyes, a short filter, a macrostomy, a nose with a narrow bridge and wide base and tip, a drooping columella. The syndrome is associated with heterozygous pathogenic variants were truncating and occurred in 33 and 34 exons of *SRCAP*. Heterogeneity and the absence of specific clinical features complicates the formulation of this diagnosis, which necessitates molecular genetic verification. In this paper, we present the first description of 6 patients with proven Floating-Harbor syndrome in the Russian Federation.

KEYWORDS: short stature; facial dysmorphia; Floating-Harbor syndrome; *SRCAP*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Флоатинг-Харбор (СФХ) (OMIM #136140) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся выраженным отставанием роста, задержкой речевого развития, скелетными аномалиями и лицевыми дисморфиями: треугольное лицо с узким подбородком, глубоко посаженные глаза, короткий фильтр, макростомия, тонкая верхняя губа, нос с узкой переносицей и широкими основанием и кончиком, выступающая колумелла [1]. На сегодняшний день в мировой литературе описано более 100 клинических случаев СФХ [1–5]. Несмотря на то, что клиническая картина заболевания хорошо изучена, большинство проявлений, в частности низкорослость и особенности лица, не яв-

ляются специфическими. Дифференциальная диагностика в данном случае проводится с другими наследственными вариантами задержки роста, такими как синдром Рубинштейна-Тейби, Сильвера-Рассела, 3М и другими. Единственным достоверным способом постановки диагноза является проведение молекулярно-генетического исследования.

Причиной развития заболевания являются гетерозиготные нуклеотидные варианты в 33 и 34 экзонах гена *SRCAP*, которые приводят к образованию преждевременного стоп-кодона или сдвигу рамки считывания [6]. Данный ген кодирует связанную с SNF2 хроматин-ремоделирующую АТФ-азу, которая служит коактиватором для CREB-связывающего белка, более известного как CBP [7]. Механизм заболевания при СФХ связан с укорочением

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

С-концевой части белка, содержащей ДНК-связывающие мотивы, что приводит к потере основной функции SRCAP активировать транскрипцию [6].

В настоящей работе приведены клинические и молекулярно-генетические характеристики 6 пациентов с синдромом Флоатинг-Харбор в Российской Федерации.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

В исследование включено 6 пациентов с диагнозом «синдром Флоатинг-Харбор» (мальчики, n=4 и девочки, n=2), проходивших обследование в ФГБНУ «МГНЦ» и ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2017 по 2024 гг. Медиана возраста на момент

обращения составила 2,9 года [1,7; 7,0 лет]. Основными жалобами при первичном обследовании являлись задержка роста и речевого развития. Ме роста на момент обследования составила -3,2 SD [-3,9; -2,7], Ме ИМТ — -2,2 SD [-3,2; -2,0] (табл. 1). В двух случаях диагностирована задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (N1, N4), при этом все пациенты были от доношенной беременности, Ме 39,5 недели [38; 40 недель]. Из анамнеза жизни известно, что у всех пациентов отмечалась задержка речевого развития: первые слова после двух лет. В одном случае диагностирована задержка и моторного развития (N2): начало самостоятельной ходьбы с 2 лет 2 мес.

При осмотре у всех обследуемых обращал на себя внимание ряд лицевых фенотипических особенностей:

Таблица 1. Клинические и молекулярно-генетические данные пациентов с синдромом Флоатинг-Харбор

N	1	2	3	4	5	6
Пол	муж	муж	жен	муж	муж	жен
Возраст на момент обращения	11 мес	8 лет	1,8 года	1,6 года	11,5 года	4,0 года
Роды, неделя	41	40	37	39	40	37
Длина, SD	-1,3	-0,4	N/A	-2,3	0,2	-0,5
Масса, SD	-2,8	-1,3	-1,1	-2,9	-1,1	-1,6
Окружность головы, SD	-6,9	-3,2	-1,1	-3,6	-0,7	N/A
Рост, SD	-5,7	-2,4	-2,6	-3,2	-3,1	-4,1
ИМТ, SD	3,4	-3,4	-2	-2,4	-3,6	-2
Характерные черты лица	+	+	+	+	+	+
Скелетные аномалии	Широкие кисти, стопы	Клинодактилия мизинцев	Закрытый эпифизиолиз бедренной кости	Лункообразные ногти на ногах	Клинодактилия мизинцев, вороонкообразная грудная клетка	Брахидактилия дистальной фаланги мизинцев
Речевое развитие	-	Слоги с 4 лет, короткие фразы с 8 лет	С задержкой, после 2 лет	С задержкой, после 2 лет	Первые слова в 2 года	Речь отсутствует
Моторное развитие	Грубая задержка	Сидит с 9 мес, ходит с 2 лет 2 мес	С задержкой	Ползает с 10 мес, ходит с 1 года 4 мес	Ходит с 1 года 4 мес	Ходит с 1,5 лет
Другие фенотипические особенности	Двусторонний крипторхизм, скрытый половой член	Пролапс митрального клапана	Пупочная грыжа	-	-	-
Наследственность	не отягощена	не отягощена	не отягощена	не отягощена	не отягощена	не отягощена
Вариант в SRCAP	c.7330C>T; p.Arg2444*	c.7330C>T; p.Arg2444*	c.7285dup; p.Cys2429Leufs*14	c.7274dup; p.Pro2426Thrfs*17	c.7917_7924del; p.Glu2640Alafs*6	c.7330C>T; p.Arg2444*

треугольное лицо, короткий фильтр, тонкая верхняя губа, нос с тонким основанием и широким кончиком, низко посаженные большие уши. Микроцефалия выявлена в трех случаях: N1, N2, N4. Костные аномалии выявлены в четырех случаях: клинодактилия мизинцев выявлена в двух случаях (N2, N5), брахидактилия в одном (N7) и закрытый эпифизиолиз бедренной кости так же в одном случае (N4). К другим аномалиям развития относились: пролапс митрального клапана (N2), двусторонний крипторхизм (N1) и пупочная грыжа (N3). Семейный анамнез не был отягощен ни в одном из случаев.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом полноэкзомного секвенирования. У 6 обследованных пациентов выявлено 4 различных нуклеотидных варианта в гене *SRCAP* (NM_006662.3) (рис. 1), все в гетерозиготном состоянии: в трех случаях (N1, N2, N6) с.7330C>T (p.Arg2444*), в остальных — варианты с.7285dup (p.Cys2429Leufs*14) (N3), с.7274dup (p.Pro2426Thrfs*17) (N4), с.7917_7924del, (p.Glu2640Alafs*6) (N5). Кровь родителей была доступна в 4 случаях (N1–4), аналогичных изменений нуклеотидной последовательности выявлено не было, что указывало на происхождение вариантов *de novo*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Свое название синдром Флоатинг-Харбор получил благодаря двум больницам Boston Floating Hospital и Harbor General Hospital, в которых описаны два первых наблюдения заболевания [2, 8]. Отличительными чертами данного синдрома является лицевой дисморфизм, задержка роста, скелетные аномалии и задержка речевого развития. Черепно-лицевые аномалии включают треугольную форму лица, глубоко посаженные глаза с длинными ресницами, тонкую верхнюю губу с красной каймой, макростомию, нос с узкой переносицей, широким основанием и кончиком, выступающую калумеллу, короткий фильтр, низко посаженные уши [3]. Скелетные аномалии затрагивают в основном область верхних и нижних конечностей, возможны такие изменения, как брахидактилия, клинодактилия, широкие кончики пальцев («барабанные палочки»), дисплазия тазобедренных суставов, односторонняя или двусторонняя деформация ключиц [3]. Задержка речевого развития является важной отличительной чертой заболевания, у ряда пациентов также была

диагностирована легкая умственная отсталость и синдром дефицита внимания [3].

Антропометрические показатели пациентов с синдромом Флоатинг-Харбор оценены в исследовании Nikkel с соавт. (n=49): конечный рост женщин варьировал от -4 SD до -2 SD, мужчин — -4,5 SD – -2 SD; ИМТ имел выраженную вариабельность, что не позволило определить характерные для заболевания показатели. В 26% случаев диагностирована ЗВУР, микроцефалия выявлена в 14% [3]. На сегодняшний день остается открытым вопрос о причине формирования низкорослости, существуют единичные публикации о диагностике СТГ-дефицита у данных пациентов [9, 10]. Между тем делаются попытки лечения гормоном роста, окончательные данные об эффективности которого пока отсутствуют. Во с соавт. проанализировали литературные данные с результатом лечения 22 пациентов с СФХ. На фоне терапии, длительность которой составляла от 1 до 9 лет (медиана: 3,2 года), Δ SDS роста варьировал от -0,4 до 2,1 (медиана: 1,2), при этом никто из пациентов не достиг конечного роста [11].

Помимо основных клинических проявлений синдрома, в различных исследованиях у пациентов диагностированы нарушения со стороны офтальмологии (косоглазие, дальновзоркость, нистагм), оториноларингологии (рецидивирующий средний отит, кохлеарная аномалия, дефекты твердого и мягкого неба, атрезия хоан), стоматологии (маленькие зубы, кариес), сердечно-сосудистой системы (пороки развития сердца), ЖКТ (целиакия, грыжи) и мочеполовой системы (крипторхизм, аномалии почечной системы) [3]. Частота данных проявления не позволяет включить их в основной симптомокомплекс, однако требует более тщательного обследования пациентов с СФХ.

Молекулярная основа синдрома Флоатинг-Харбор была определена в 2012 году. В работе Hood с соавт. у 5 неродственных пробандов с фенотипом заболевания проведен поиск редких вариантов нуклеотидной последовательности методом секвенирования экзона, и во всех случаях идентифицированы изменения в экзоне 34 гена *SRCAP* [6]. Важно отметить, что все выявленные варианты приводили к укорочению длины белка (нонсенс-мутации или варианты со сдвигом рамки считывания) и были сгруппированы между кодонами 2407 и 2517. Позднее, благодаря новым исследованиям, ассоциированная область была расширена, и сейчас располагается между кодонами 2329 и 2748 (<http://www.hgmd.org>) (рис. 1). Позднее было

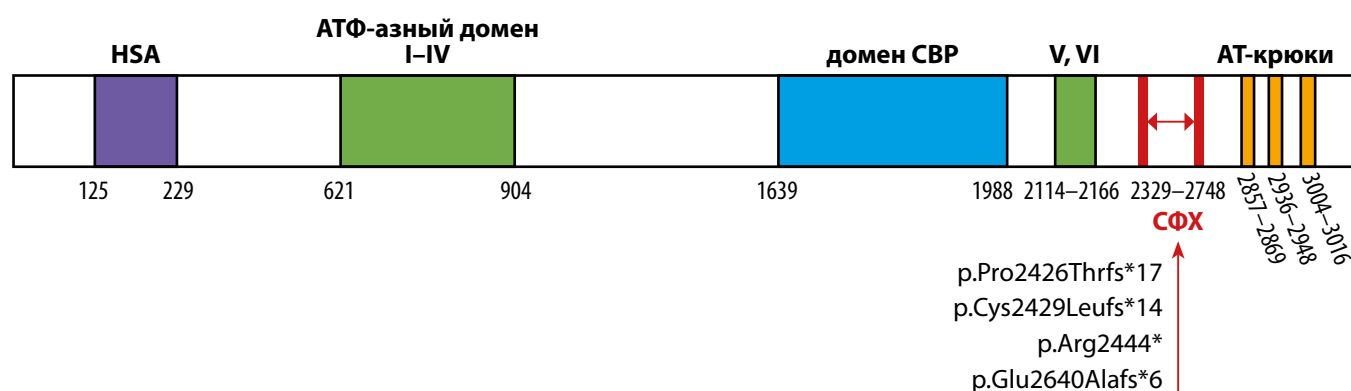


Рисунок 1. Схематическое изображение белка SRCAP с указанием аминокислотных границ доменов и области, ассоциированной с синдромом Флоатинг-Харбор; нуклеотидные изменения, выявленные у пациентов в настоящем исследовании.

обнаружено, что миссенс-варианты в гене *SRCAP* ассоциированы с болезнью Альцгеймера — с поздним началом и, реже, психиатрическими нарушениями, такими как расстройство аутистического спектра [12, 13]. В то же время приводящие к синтезу укороченного белка варианты, рассеянные на всем протяжении гена строго проксимально и дистально относительно локуса СФХ, ассоциированы с нарушением развития нервной системы, не имеющим каких-либо специфических признаков, которое характеризуется умственной отсталостью в сочетании с психиатрической симптоматикой и в настоящее время идентифицируется как «не-СФХ нарушение развития нервной системы» [14].

Ген *SRCAP* (SNF2-related CBP activator protein) расположен на коротком плече хромосомы 16 (16p11.2) и кодирует одноименный белок, обладающий АТФ-азной активностью и являющийся одним из основных компонентов мультисубъединичного комплекса ремоделирования хроматина SRCAP-C [7].

Белок SRCAP как функциональная единица впервые выявлен в ходе исследования взаимодействий N-концевого домена активации транскрипции белка CBP [15]. Более детальный анализ аминокислотной последовательности обнаруженного белка показал наличие АТФ-азного домена, который оказался высоко гомологичен аналогичному домену белков семейства ремоделлеров хроматина Snf2. Доменная структура белка SRCAP включает N-концевой домен HSA (Helicase-SANT-associated), домен взаимодействия с CBP и три C-концевых «АТ-крюка» [6]. АТ-крюки представляют из себя высококонсервативные положительно заряженные палиндромные мотивы Аргинин-Глицин-Аргинин, которые, предположительно, отвечают за связывание с АТ-богатыми участками ДНК посредством контактов с малой бороздкой двойной спирали [16].

Основной функцией белка SRCAP считается его участие во включении в нуклеосомы димеров гистонов H2A.Z-H2B. H2A.Z — консервативный вариант гистона H2A, играющий важную роль в процессах ремоделирования хроматина для репарации ДНК и регуляции транскрипционной активности, а также в репликации ДНК и стабилизации состояния хроматина при расхождении хромосом [17]. Истощение H2A.Z приводит к глобальному изменению регуляции транскрипции в клетках.

Комплекс SRCAP-C также является важным звеном в CBP-опосредованной активации транскрипции, будучи непосредственным коактиватором CBP [15]. Белок CBP и его гомолог p300 являются ацетилтрансферазами, имеющими широкую сеть взаимодействия с различными транскрипционными факторами и регуляторными белками. CBP/p300 участвуют в активации цАМФ-опосредованной транскрипции, напрямую ремоделируют хроматин, благодаря способности ацетилировать, в частности гистоновые белки, а также активируют транскрипцию как напрямую, так и через кофакторы, физически связывая и стабилизируя белки в комплексах инициации транскрипции [18]. Авторы также установили выраженный доминантно-негативный эффект с подавлением активаторной функции при использовании фрагмента SRCAP, имеющего только домен взаимодействия с CBP без дистальных ДНК-связывающих мотивов, что может иметь

значение при сопоставлении этих данных с известным спектром патогенных вариантов, выявляемых у пациентов с СФХ. Функциональная связь с CBP/p300 интересна также в плане некоторого фенотипического сходства пациентов с СФХ и синдромом Рубинштейна-Тейби, за развитие которого ответственны дефекты в генах, кодирующих эти белки [18].

В настоящее время описано около ста патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *SRCAP*, но с клиническим фенотипом СФХ ассоциированы примерно 30 из них. Выделяют два часто повторяющихся среди пациентов с СФХ варианта — с.7330C>T p.Arg2444* и с.7303C>T, p.Arg2435*, определяющих «горячие точки» в экзоне 34. Все описанные варианты приводят к формированию преждевременного стоп-кодона вследствие однонуклеотидных замен или небольших делеций и инсерций со сдвигом рамки считывания. Таким образом, во всех случаях предполагается потеря ДНК-связывающих мотивов, расположенных в дистальной части гена, и нарушение взаимодействия ДНК с комплексами регуляторных белков, вследствие чего по доминантно-негативному механизму субстрат, связываемый укороченным белком с нарушенной функцией, блокируется от взаимодействия с белком дикого типа. Экспериментальных доказательств этого механизма на настоящий момент не получено, однако обсуждается также вероятность изменения локализации укороченного белка с ядерной на цитоплазматическую, что было выявлено при исследовании эмбриональных клеток нервного гребня человека [7].

Все нуклеотидные изменения, выявленные в ходе настоящего исследования, также расположены в области между кодонами 2329 и 2748 и приводят к укорочению длины белка. Два из выявленных изменения в гене *SRCAP* ранее описаны как патогенные: с.7330C>T p.Arg2444* и с.7274dup p.Pro2426Thrfs*17, вероятно, также отмечая горячие точки. Два не описанных ранее варианта с.7285dup p.Cys2429Leufs*14 и с.7917_7924del p.Glu2640Alafs*6 также приводят к укорочению белкового продукта и в соответствии с критериями, используемыми для интерпретации результатов секвенирования, оценены как вероятно патогенные [19, 20]. Клинически у пациентов диагностирован классический фенотип синдрома Флоатинг-Харбор. Интересно, что в случае N2 зарегистрирована также задержка моторного развития, о чем ранее не сообщалось. Однако учитывая, что это единичный случай, нельзя исключить другие причины формирования данного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые для Российской Федерации описана серия клинических случаев синдрома Флоатинг-Харбор. Полученные нами данные указывают на необходимость проведения дифференциального диагноза СФХ с другими наследственными синдромальными формами низкорослости. Проведение молекулярно-генетического исследования является единственным способом установки патогенетического диагноза. Полученные результаты важны для дальнейшего медико-генетического консультирования семьи и решения вопроса о тактике наблюдения и ведения пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lacombe D, Patton MA, Elleau C, Battin J. Floating-Harbor syndrome: description of a further patient, review of the literature, and suggestion of autosomal dominant inheritance. *Eur J Pediatr*. 1995;154(8):658-61. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02079072>
- Pelletier G, Feingold M. Case report 1. *Syndrome Identification J*. 1973;1:8-9
- Nikkel SM, Dauber A, de Munnik S, Connolly M, Hood RL, Caluseriu O, et al. The phenotype of Floating-Harbor syndrome: clinical characterization of 52 individuals with mutations in exon 34 of SRCAP. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:63. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-63>
- Seifert W, Meinecke P, Krüger G, Rossier E, Heinritz W, Wüsthof A, Horn D. Expanded spectrum of exon 33 and 34 mutations in SRCAP and follow-up in patients with Floating-Harbor syndrome. *BMC Med Genet*. 2014;15:127. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0127-0>
- Kehrer M, Beckmann A, Wyduba J, Finckh U, Dufke A, Gaiser U, Tzschach A. Floating-Harbor syndrome: SRCAP mutations are not restricted to exon 34. *Clin Genet*. 2014;85(5):498-9. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12199>
- Hood RL, Lines MA, Nikkel SM, Schwartzentruber J, Beaulieu C, Nowaczyk MJ, et al. Mutations in SRCAP, encoding SNF2-related CREBBP activator protein, cause Floating-Harbor syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90(2):308-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.12.001>
- Messina G, Prozzillo Y, Delle Monache F, Santopietro MV, Attarrato MT, Dimitri P. The ATPase SRCAP is associated with the mitotic apparatus, uncovering novel molecular aspects of Floating-Harbor syndrome. *BMC Biol*. 2021;19(1):184. doi: <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01109-x>
- Leisti J, Hollister DW, Rimoin DL. The Floating-Harbor syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975;11(5):305
- Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Emmanouilidou E, Maggana I, Kotanidou E, Kokka P, Stylianou C. Growth hormone deficiency: an unusual presentation of floating harbor syndrome. *Hormones (Athens)*. 2011;10(3):236-40. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1314>
- Homma TK, Freire BL, Honjo R, Dauber A, Funari MFA, et al. Growth and Clinical Characteristics of Children with Floating-Harbor Syndrome: Analysis of Current Original Data and a Review of the Literature. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(2):115-123. doi: <https://doi.org/10.1159/000503782>
- Bo H, Jiang L, Zheng J, Sun J. Floating-Harbor Syndrome treated with recombinant human growth hormone: a case report and literature review. *Front Pediatr*. 2021;9:747353. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.747353>
- Vardarajan BN, Tosto G, Lefort R, Yu L, Bennett DA, et al. Ultra-rare mutations in SRCAP segregate in Caribbean Hispanic families with Alzheimer disease. *Neurol. Genet*. 2017;3(5):e178. doi: <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000178>
- Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014;515(7526):216-21. doi: <https://doi.org/10.1038/nature13908>
- Rots D, Chater-Diehl E, Dingemans AJ, Goodman SJ, Siu MT, et al. Truncating SRCAP variants outside the Floating-Harbor syndrome locus cause a distinct neurodevelopmental disorder with a specific DNA methylation signature. *AJHG*. 2021;108(6):1053-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.04.008>
- Johnston H, Kneer J, Chackalaparampil I, Yaciuk P, Chrivia J. Identification of a novel SNF2/SWI2 protein family member, SRCAP, which interacts with CREB-binding protein. *J Biol Chem*. 1999;274(23):16370-6. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.23.16370>
- Zhao J, Favero DS, Qiu J, Roalson EH, Neff MM. Insights into the evolution and diversification of the AT-hook Motif Nuclear Localized gene family in land plants. *BMC Plant Biol*. 2014;14:266. doi: <https://doi.org/10.1186/s12870-014-0266-7>
- Yu J, Sui F, Gu F, Li W, Yu Z, Wang Q, He S, Wang L, Xu Y. Structural insights into histone exchange by human SRCAP complex. *Cell Discov*. 2024;10(1):15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00640-1>
- Park E, Kim Y, Ryu H, Kowall NW, Lee J, Ryu H. Epigenetic mechanisms of Rubinstein-Taybi syndrome. *Neuromolecular Med*. 2014;16(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-013-8285-3>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). // *Медицинская генетика*. 2019. — Т. 18. — №2. — С.3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data from massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 revision, version 2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>

Рукопись получена: 24.10.2024. Одобрена к публикации: 23.11.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Исмаилова Ольга Раисовна [Olga R. Ismagilova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-9758>; SPIN-код: 2395-2126; e-mail: ismolga.mg@gmail.com

Шестопалова Елена Андреевна [Elena A. Shestopalova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-6025>; SPIN-код: 5852-3561; e-mail: elshest@mail.ru

Шарова Маргарита Викторовна [Margarita V. Sharova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3148-6915>; SPIN-код: 1154-9401; e-mail: sharova@med-gen.ru

Левченко Ольга Александровна [Olga A. Levhenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9465-4213>; SPIN-код: 3625-4111; e-mail: olevchenko@med-gen.ru

Болмасова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Bolmasova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-5974>;

SPIN-код: 7843-1604; e-mail: anna_bolmasova@mail.ru

Булах Мария Васильевна, к.м.н. [Maria V. Bulakh, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8674-7230>;

SPIN-код: 6379-9751; e-mail: mariya.bulakh@gmail.com

Забненкова Виктория Владимировна, к.м.н. [Viktoriia V. Zabnenkova, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0649-5062>; SPIN-код: 6101-0180; e-mail: zabnenkova.vv@gmail.com

Орлова Анна Александровна [Anna A. Orlova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8831-1844>; SPIN-код: 9044-1030;

e-mail: annaf-orlova@yandex.ru

Рыжкова Оксана Петровна, к.м.н. [Oksana P. Ryzhkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>;

SPIN-код: 8146-7111; e-mail: ryzhkova@dnalab.ru

Колодкина Анна Александровна, к.м.н., с.н.с. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD, senior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., зав. лаб. [Aleksandr V. Poliakov];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>; SPIN-код: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Макрецкая Н.А., Исмагилова О.Р., Шестопалова Е.А., Шарова М.В., Левченко О.А., Болмасова А.В., Булах М.В., Забненкова В.В., Орлова А.А., Рыжкова О.П., Колодкина А.А., Поляков А.В., Тюльпаков А.Н. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика серии случаев синдрома Флоатинг-Харбор // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 56-61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13530>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makretskaya NA, Ismagilova OR, Shestopalova EA, Sharova MV, Levchenko OA, Bolmasova AV, Bulakh MV, Zabnenkova VV, Orlova AA, Kolodkina AA, Ryzhkova OP, Poliakov AV, Tiulpakov AN. Clinical and molecular genetic features of cases of Floating-Harbor syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):56-61. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13530>

СЛУЧАЙ СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ ВСЛЕДСТВИЕ РАНЕЕ НЕ ОПИСАННОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *THRA*



© Ю.Л. Скородок, Т.С. Грабчак*, Е.В. Плотникова, Е.Н. Суспицын, И.Ю. Иоффе, А.В. Кожевникова, В.Д. Забинский, Д.О. Иванов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) характеризуется пониженной чувствительностью периферических тканей к активным формам тиреоидных гормонов. В данной статье описан клинический случай пациента с симптомами гипотиреоза, но с низконормальным уровнем свТ₄ при нормальных ТТГ и общего Т₃. Использование метода массового параллельного секвенирования позволило выявить ранее не описанный гетерозиготный вариант в гене *THRA* с.1198C>G (p.Leu400Val). Сопоставление результатов молекулярно-генетического исследования и фенотипа пациента позволило верифицировать диагноз: «СРТГ типа α». Данный клинический случай является первым описанием этой патологии в России. Заместительная терапия левотироксином не сопровождалась значимым улучшением клинической картины, а использование супрафизиологических доз привело к улучшению липидограммы, однако сопровождалось появлением некоторых симптомов тиреотоксикоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз; резистентность; тиреоидные гормоны; *THRA*; мутация.

A CASE OF THYROID HORMONE RESISTANCE SYNDROME DUE TO PREVIOUSLY UNDESCRIBED MUTATION IN THE *THRA* GENE

© Yulia L. Skorodok, Tatyana S. Grabchak*, Elena V. Plotnikova, Evgeny N. Suspitsin, Irina Y. Ioffe, Anzhelika V. Kozhevnikova, Vadim D. Zabinsky, Dmitriy O. Ivanov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Thyroid hormone resistance (THR) syndrome is characterized by decreased sensitivity of peripheral tissues to active forms of thyroid hormones. We present a clinical case of a patient, demonstrating symptoms of hypothyroidism while having sub-normal FT₄ and normal TSH and total T₃ levels. Massive parallel sequencing allowed us to identify a previously undescribed heterozygous *THRA* c.1198C>G (p.Leu400Val) variant that arose de novo. The results of genetic testing corresponded well with the patient's phenotype that made it possible to verify the diagnosis of THR. Levothyroxine replacement therapy did not resulted in a significant clinical improvement; the use of supraphysiological doses led to refinement of the lipid profile but was accompanied by the appearance of some symptoms of thyrotoxicosis.

KEYWORDS: hypothyroidism; resistance; thyroid hormones; *THRA*; mutation.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) — наследственное заболевание, характеризующееся пониженной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы (ГЩЖ) [1]. Действие ГЩЖ реализуется преимущественно через Т₃-рецепторы, которые, в свою очередь, взаимодействуют с ядерными рецепторами тиреоидных гормонов, кодируемыми генами *THRA* и *THRB*. РНК-продукт каждого из генов подвергается альтернативному сплайсингу для создания подтипов рецепторов (TRα1, TRα2, TRβ1, TRβ2 и TRβ3) с различным распределением в тканях. TRα1 является преобладающей изоформой в мозге, костях, сердце, кишечнике и печени, а подтип TRβ1 — в головном мозге, печени и почках [2]. Экспрессия подтипа TRβ2 ограничивается в основном гипоталамусом и тиреотрофами гипофиза [2, 3]. Подтип TRα2 недостаточно изучен, идентифицирован в мозге и сердце, однако его способность связывать ГЩЖ сомнительна [4]. Экспрес-

сия подтипа TRβ3 описана только в почках, печени, селезенке и легких крыс [5].

Тяжесть клинического фенотипа пациентов с СРТГ, обусловленным дефектами *THRA*, связана, по-видимому, с местоположением и типом мутации [6, 7, 8]. Наиболее часто наблюдаемые проявления заболевания: анемия, запоры, задержка роста и психомоторного/психоречевого развития. Уровни свободного Т₃ (свТ₃) могут быть от нормальных до высоких, свободного Т₄ (свТ₄) и реверсивного Т₃ (pТ₃) — от низконормальных до низких при нормальном ТТГ.

Впервые СРТГ, обусловленный *de novo* нонсенс-мутацией *THRA*, был описан в 2012 г. [8]; с тех пор идентифицировано более 30 различных мутаций в этом гене. Большинство пациентов имели задержку роста, специфические черты лица, легкую или умеренную умственную отсталость, нормохромную анемию, брадикардию, запоры, дислипидемию [8, 9, 10, 11]. Эти симптомы отражают характер экспрессии *THRA* преимущественно в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

сердечной и мышечной ткани, а также в костях и печени. Мутации располагались в 8 и 9 экзонах *THRA*, кодирующих лиганд-связывающий домен С-конца рецептора, что приводило к нарушению связывания T_3 с рецепторами, в результате вызывая клинические симптомы гипотиреоза. Большинству пациентов была рекомендована терапия левотироксином в стандартных дозах, которая не привела к улучшению. У отдельных пациентов на фоне терапии высокими дозами левотироксина удавалось добиться нормализации спектра липидов, снижения тяжести запоров, ускорения линейного роста, увеличения расхода энергии в покое для ограничения набора веса и улучшения самочувствия [12]. Однако этот терапевтический подход потенциально может быть связан с тиреотоксическими побочными эффектами, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [13]. В нескольких экспериментальных разработках специфической терапии CPTG (мутации в *THRA*) была показана эффективность агониста TR α 1 (CO24) и гистонацетилаз, однако дальнейшие исследования на людях не проводились [14, 15].

Предлагаемый клинический случай является первым описанием данной патологии в России.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент в возрасте 1 года 1 месяца обратился с жалобами на задержку психомоторного развития, отечность лица, запоры.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности путем ЭКО (1-я беременность замершая, у плода трисомия по 16-й хромосоме) на фоне анемии легкой степени, маловодия, миопии слабой степени. Роды первые, на 41-й неделе, со стимуляцией. При рождении масса — 3610 г (SDS +0,53), длина — 54 см (SDS +2,17), 9/10 баллов по шкале Апгар. Успешно прошел неонатальный скрининг (ТТГ — 2,64 мМЕ/л), находился на грудном вскармливании до 1 года.

Наследственность: рост матери — 175 см, отца — 185 см. У бабушки по линии матери гиперхолестеринемия; у бабушки по отцовской линии и прабабушки по материнской линии острые нарушения мозгового кровообращения и острый коронарный синдром.

С рождения у ребенка темповая задержка психомоторного развития, синдром диффузной мышечной гипотонии, в связи с чем наблюдается неврологом. Стоит на учете у офтальмолога: стеноз носослезного канала слева, осложненный дакриоциститом. Отмечается склонность к запорам (стул 1 раз в 2–3 дня). В 10 месяцев выявлены анемия легкой степени (Hb 104 г/л; норма 105–135), повышение АСТ (90 ЕД/л; норма 15–60), КФК (390 ЕД/л; норма <228), холестерина (7,37 ммоль/л; норма <5,2). При УЗИ органов брюшной полости — умеренная гепатомегалия. В 1 год ТТГ — 2,39 мМЕ/л (норма 0,6–10,0), свТ₄ — 0,73 нг/дл (норма 0,7–1,48). При обследовании в гастроэнтерологическом отделении в 1 год 1 мес лабораторные изменения сохраняются, дополнительно обнаружены повышение КФК-МВ (48 ЕД/л; норма 0–25) и ЛПНП (4,32 ммоль/л; норма <4). Отмечается брадикардия 110 уд./мин. (норма 120–125). ТТГ — 3,1 мМЕ/л (норма 0,6–10,0), свТ₄ — 10,0 пмоль/л (норма 10,0–23,0), общий Т₃ — 1,3 нмоль/л (норма 0,6–3,9). При УЗИ щитовидная железа в типичном месте, зоба нет (общий



Рисунок 1. Пациент в возрасте 1 г. 1 мес.

объем — 1,05 см³). Параллельно пациент консультирован генетиком, в ходе биохимического, электрофоретического и молекулярно-генетического исследований включены болезни накопления (болезнь Помпе, Краббе, Фабри, Гоше, Нимана-Пика, мукополисахаридоз 1 типа), органические ацидурии, аминокислотопатии, дефект лизосомальной кислой липазы, моногенная дислипидемия. Между тем методом электрофореза выявлена дислипидемия типа 2а. Генез гиперхолестеринемии, гиперферментемии оставался неясным, пациент направлен к эндокринологу.

Осмотр эндокринолога в 1 год 1 мес (рис. 1): в контакт вступает неохотно, эмоциональный тонус снижен. Длина тела — 80 см (SDS +0,71), масса — 13,2 кг, ИМТ — 20,6 кг/м² (SDS +2,54). Отмечаются большая голова, плоская широкая переносица, гипертелоризм, выраженный поясничный лордоз, относительное укорочение конечностей, «утиная» походка. Лицо отечное, рот приоткрыт, макроглоссия. Большой родничок 2,5–3×2,5 см. Кожные покровы иктеричные. Мышечная гипотония. Щитовидная железа не увеличена, однородная. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 108 уд./мин. Наружные гениталии сформированы правильно по мужскому типу, половое развитие I степени по Tanner. На основании клинической картины и дважды низконормального уровня свТ₄ при нормальных ТТГ и общего Т₃ диагностирован гипотиреоз, предположительно, центрального генеза, начата заместительная терапия левотироксином в дозе 12,5 мкг/сут.

Для уточнения причины гипотиреоза выполнено массовое параллельное секвенирование, панель «Эндом»: в 9 экзоне *THRA* (NM_199334.5) выявлен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr17:40089421C>G, c.1198C>G) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.(Leu400Val). Проведена верификация мутации у родителей методом секвенирования по Сэнгеру: у матери и отца проба вариант не обнаружен.

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований до и на фоне терапии

Показатель	1 год	1 год 1 месяц	1 год 2 месяца	1 год 2 месяца 21 день	1 год 3 месяца	1 год 4 месяца	1 год 7 месяцев	1 год 10 месяцев	Референсный интервал
Примечание						Жалобы: раздра- жителен, плохо засыпает			
ТТГ, мМЕ/л	2,39	3,1	-	0,436	0,0500	-	<0,005	<0,0083	0,7–4,17
свТ ₄ , пмоль/л	9,4	10	10,63	10,59	11,2	16,02	16,59	13,01	10–14,29
Т ₃ общий, нмоль/л		1,3							0,6–3,9
свТ ₃ , пмоль/л	-	-	-	-	-	-	8,2	6,42	4,3–6,8
гТ ₃ , пг/мл								71	83–229
Триглицериды, ммоль/л		1,02		0,83		0,67		0,72	0,34–1,13
Холестерин общий, ммоль/л	7,5	7,6		7,04		5,53		7,78	2,95–5,25
Холестерин- ЛПВП, ммоль/л		1,71		1,64		1,52		1,82	0,78–1,68
Холестерин- ЛПНП, ммоль/л		4,32		5,02		3,71		5,63	1,76–3,36
АЛТ, Ед/л	12	14			10	12	15	9	<33
АСТ, Ед/л	91	92			65		84	61	<48
Нб, г/л; ЦП		103,3; 0,82	105; 0,8		102; 0,81	110; 0,84			105–130; 0,85–1,15
Ферритин, мкг/л						11		10	12–100
Левотироксин, мкг/сут	-	-	12,5	25	37,5	50	50	37,5	

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; свТ₄ — свободный тироксин; свТ₃ — свободный трийодтиронин; гТ₃ — реверсивный трийодтиронин; Нб — гемоглобин; ЦП — цветовой показатель.

При осмотре в 1 год 10 мес на фоне терапии левотироксином 37,5 мкг/сут: длина тела — 89,5 см (SDS +0,89). Скорость роста — 13 см/год (SDS +1,6). Масса тела — 16,15 кг, ИМТ — 20,2 кг/м² (SDS +2,87). Окружность головы — 50,5 см (SDS +1,86). Зубы 8/6. Ходит самостоятельно, но испытывает затруднение при вставании. Интересуется предметами, произносит отдельные слоги, понимает обращенную речь. Реакция замедленная. Голос не грубый. Сохраняется отечность лица и шеи. Тоны сердца отчетливые, ЧСС 102–106 уд./мин. Щитовидная железа в условиях затрудненного доступа не увеличена. На фоне 50 мкг/сут левотироксина (с 1 года 3 мес до 1 года 7 мес) наблюдалось незначительное смягчение клинических симптомов (запоров, отечности лица и шеи), улучшение показателей липидограммы, что сочеталось с гипертироксинемией и некоторыми проявлениями тиреотоксикоза, в связи

с чем дозу препарата пришлось снизить (табл. 1). Результаты лабораторных исследований до и на фоне терапии представлены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента отмечалось множество признаков гипотиреоза: задержка психомоторного развития, запоры, избыток массы тела, отечность лица и шеи, макроглоссия, гиперхолестеринемия, гепатомегалия, гипохромная анемия, особенности внешности (большая голова, широкая плоская переносица, гипертелоризм), относительное укорочение конечностей, гиперлордоз, брадикардия, снижение мышечного тонуса, мышечная слабость. Эти симптомы могут объясняться преимущественной экспрессией подтипа TRα1 в головном мозге (нарушение

дифференцировки нейронов [16]), костной ткани (замедление пролиферации и дифференцировки остеобластов, хондроцитов [17]), кишечнике (укорочение ворсинок, нарушение дифференцировки клеток крипт, снижение пролиферации стволовых клеток, повышение парасимпатической активности [18]), в ткани скелетных мышц (снижение скорости обмена жирных кислот, оборота митохондриального пула и потока цикла Кребса) и печени (нарушение процессов аутофагии и липофагии, β -окисления жирных кислот) [19]).

Клинические проявления, наблюдаемые у представленного пациента, совпадают с ранее описанными другими авторами [3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Наиболее постоянными симптомами были особенности внешности, брадикардия и ЗГМР. Отечный синдром и избыточная масса тела отмечались у 14 из 19 пациентов, описанных в литературе. Задержка роста выявлена только у 8 пациентов, включая 3 с нонсенс- и 5 — с миссенс-мутацией. Кроме того, у одной пациентки с нонсенс-мутацией и одной обладательницы мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания [3], наряду с признаками гипотиреоза отмечались аномалии развития костной системы (врожденный вывих бедра, дисгенезия эпифиза бедренной кости). В нашем случае (миссенс-мутация) задержка роста и патология тазобедренных суставов (УЗИ) отсутствуют.

Результаты лабораторных исследований (низконормальный уровень свT_4 при нормальных ТТГ и общего T_3) не соответствовали выраженной клинике гипотиреоза, что совпадает с описаниями подобных случаев в литературе [7, 10], в части из которых в связи с подозрением на центральный гипотиреоз определение T_3 не проводили. Другие авторы указывают на высокий уровень свT_3 и низкий гT_3 до начала терапии [3, 6, 11]. У пациентов с СРТГ вследствие мутации в *THRA* отсутствуют изменения концентрации ТТГ в крови (поскольку TR α не экспрессируются в гипофизе) и, как следствие — повышение ГЩЖ. Между тем уровни как общего T_3 , так и свT_3 высоконормальные/высокие, в то время как свT_4 — низконормальные/субнормальные, что приводит к увеличению соотношения T_3/T_4 [12]. Это, вероятно, объясняется повышенной экспрессией дейодиназы 1 типа (в исследовании на мышах с мутацией в *THRA* отмечалось 9-кратное повышение уровня мРНК гепатической дейодиназы 1 типа). Кроме того, активность дейодиназы 3 типа, обеспечивающей деградацию T_3 , у таких же экспериментальных животных была снижена до 30% от нормы [14].

Выявленная у нашего пациента дислипидемия типа 2a (повышение общего холестерина и ЛПНП) согласуется с мнением о гиперхолестеринемии как наиболее частом биохимическом изменении при СРТГ вследствие мутации в *THRA* [18]. У всех описанных ранее пациентов, независимо от типа мутации, отмечалась гиперхолестеринемия, что объясняется нарушениями процессов бета-окисления, митохондриального биогенеза и аутофагии в клетках печени, экспрессирующих TR α [19].

Гипохромная анемия у нашего пациента совпадает с описанными ранее случаями [3, 9] и может быть объяснена снижением запасов железа (ферритина) при гипотиреозе. В нашем случае наблюдалась повышенная активность креатинкиназы, характерная для гипотиреоза, как и у всех описанных пациентов [3, 6, 7].

В связи с несоответствием клинической и лабораторной картины гипотиреоза низконормальному уровню свT_4 при нормальных ТТГ и общего T_3 пациенту потребовалось МГИ для уточнения генеза заболевания. Выявленный вариант *THRA* ранее не описан в литературе. По совокупности сведений вариант расценивается как обладающий неопределенной клинической значимостью [20], однако сопоставление фенотипа пациента с картиной *THRA*-ассоциированных заболеваний позволяет подтвердить СРТГ.

На фоне приема левотироксина 50 мкг/сут уровни свT_4 и свT_3 повысились до супрафизиологических, приведя к подавлению ТТГ. Согласно литературным исследованиям *in vitro*, сниженная транскрипционная активность мутантного рецептора может быть преодолена более высокими концентрациями свT_3 [18], что проявилось у пациента значимым улучшением липидограммы. Кратковременная нормализация показателей липидного обмена может объясняться индукцией ГЩЖ аутофагии в клетках печени, экспрессирующих TR α , с последующим повышением липогенной активности печени в исследованиях *in vitro* [12]. Более длительную терапию левотироксином в дозе 50 мкг/сут проводить не представлялось возможным в связи с проявлениями тиреотоксикоза у пациента (нарушения засыпания, раздражительность). Однако снижение дозы сопровождалось возвратом гиперхолестеринемии, в связи с чем должна обсуждаться возможность новых попыток использования супрафизиологических доз [12] либо альтернативной фармакотерапии [9, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с несоответствием выраженности симптомов гипотиреоза и отсутствия характерных изменений лабораторных показателей необходимо проведение молекулярно-генетического исследования, включающего идентификацию мутаций гена *THRA*. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам, ассоциированный с ранее не описанной миссенс-мутацией *THRA*, привел к фенотипу гипотиреоза при низконормальном уровне свT_4 и нормальных ТТГ и общего T_3 , а заместительная терапия левотироксином не сопровождалась значимым улучшением клинической картины. Подобные результаты характерны для большинства описанных пациентов с патогенными вариантами *THRA*. Применение супрафизиологических доз левотироксина привело к улучшению липидограммы, но сопровождалось некоторыми симптомами тиреотоксикоза, и потому является дискуссионным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Молекулярно-генетическое исследование выполнено при частичном содействии фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

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

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

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

Благодарности. Выражаем благодарность Корниенко Елене Александровне, д.м.н., профессору кафедры детских болезней им. проф.

И.М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ, врачу-гастроэнтерологу, за своевременный диагностический поиск и оказание врачебной помощи пациенту и Гаськовой Марине Владимировне, врачу КЛД лаборатории общей и популяционной генетики ФГБУ НМИЦ эндокринологии за квалифицированное проведение МГИ пробанду.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю. и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т.68. — №2. — С.90-103. [Peterkova VA, Bezlepkina OB, Shiryayeva TU, et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):90-103. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>
2. Лисс В.Л. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: учебн. пособие / под ред. проф. Н. П. Шабалова. — 6-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2022. — 456 с.: ил. [Liss VL. Diagnostika i lechenie endokrinnyh zabolevanij u detej i podrostkov: uchebn. posobie. 6th ed. Shabalov N.P. ed. Moscow: MEDpress–inform; 2022 (In Russ.)]
3. van Mullem AA, Visser TJ, Peeters RP. Clinical Consequences of Mutations in Thyroid Hormone Receptor- α 1. *Eur Thyroid J*. 2014;3(1):17-24. doi: <https://doi.org/10.1159/000360637>
4. White P, Dauncey MJ. Differential expression of thyroid hormone receptor isoforms is strikingly related to cardiac and skeletal muscle phenotype during postnatal development. *J Mol Endocrinol*. 1999;23(2):241-254. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.0.0230241>
5. Peng X, Zhang Y, Sun Y, et al. Overexpressing modified human TR β 1 suppresses the proliferation of breast cancer MDA-MB-468 cells. *Oncol Lett*. 2018;16(1):785-792. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8764>
6. Persani L, Rodien P, Moran C, et al. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur Thyroid J*. 2024;13(4):e240125. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-24-0125>
7. Dahll LK, Westbye AB, Vinorum K, et al. Clinical and Biochemical Characteristics of Untreated Adult Patients With Resistance to Thyroid Hormone Alpha. *J Endocr Soc*. 2023;7(8):bvad089. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvad089>
8. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 Oct 11;367(15):1474. Khadem, Faraneh Vargha [corrected to Vargha-Khadem, Faraneh]]. *N Engl J Med*. 2012;366(3):243-249. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110296>
9. Erbaş IM, Çakır MD, Yener AS, Demir K. Long-term follow-up results and treatment outcomes of children and adults with resistance to thyroid hormone alpha. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(9):1855-1863. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02043-1>
10. Yalçın HY, Cinletli T, Yel S, Mutlu MB. Dual Diagnosis of Nongoitrous Congenital Hypothyroidism-6 and Snijders Blok-Campeau Syndrome. *Mol Syndromol*. 2024;15(3):240-246. doi: <https://doi.org/10.1159/000535682>
11. Andrade NLM, Rezende RC, Crisostomo LG, et al. Clinical Characteristics of Children with THRA Mutations: Variable Phenotype and Good Response to Recombinant Human Growth Hormone Therapy. *Horm Res Paediatr*. Published online May 14, 2024. doi: <https://doi.org/10.1159/000539348>
12. Paisdzior S, Schuelke M, Krude H. What is the Role of Thyroid Hormone Receptor Alpha 2 (TR α 2) in Human Physiology? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130(5):296-302. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1716-7980>
13. Dore R, Watson L, Hollidge S, et al. Resistance to thyroid hormone induced tachycardia in RTH α syndrome. *Nat Commun*. 2023;14(1):3312. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38960-1>
14. Grijota-Martínez C, Samarut E, Scanlan TS, Morte B, Bernal J. In vivo activity of the thyroid hormone receptor beta- and α -selective agonists GC-24 and CO23 on rat liver, heart, and brain. *Endocrinology*. 2011;152(3):1136-1142. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0813>
15. Horn S, Kersseboom S, Mayerl S, et al. Tetrac can replace thyroid hormone during brain development in mouse mutants deficient in the thyroid hormone transporter mct8. *Endocrinology*. 2013;154(2):968-979. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1628>
16. Fang Y, Dang P, Liang Y, et al. Histological, functional and transcriptomic alterations in the juvenile hippocampus in a mouse model of thyroid hormone resistance. *Eur Thyroid J*. 2022;11(2):e210097. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0097>
17. Миromanov А.М., Гусев К.А. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы // *Травматология и ортопедия России*. — 2021. — Т. 27. — №4. — С. 120-130 [Miromanov AM, Gusev KA. Osteogenesis hormonal regulation: Review. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(4):120-130 (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-1609>
18. Zhou J, Gauthier K, Ho JP, et al. Thyroid Hormone Receptor α Regulates Autophagy, Mitochondrial Biogenesis, and Fatty Acid Use in Skeletal Muscle. *Endocrinology*. 2021;162(8):bqab112. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqab112>
19. Lopez-Alcantara N, Oelkrug R, Sentis SC, Kirchner H, Mittag J. Lack of thyroid hormone receptor beta is not detrimental for non-alcoholic steatohepatitis progression. *iScience*. 2023;26(10):108064. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108064>
20. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л. и соавт. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования — 2018. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., et al Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics* 2019; 18(2): 3-24 [In Rus] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-24>

Рукопись получена: 19.11.2024. Одобрена к публикации: 09.12.2024. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гребчак Татьяна Сергеевна [Tatyana S. Grabchak, MD];** адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Peterburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3123-4560>; SPIN-код: 5754-2426; e-mail: tatiana.grabchak@mail.ru

Скородок Юлия Леонидовна, к.м.н. [Iulia L. Skorodok, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7906-7408>; SPIN-код: 8111-3632; e-mail: julia_skorodok@mail.ru

Плотникова Елена Валерьевна, к.м.н. [Elena V. Plotnikova, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-7368>; SPIN-код: 1494-3559; e-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Суспицын Евгений Николаевич, д.м.н. [Evgeny N. Suspitsin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>; SPIN-код: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Иоффе Ирина Юрьевна, к.м.н. [Irina Y. Ioffe, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5409-234X>; SPIN-код: 4686-9440; e-mail: ioffe.i@bk.ru

Кожевникова Анжелика Владимировна [Anzhelika V. Kozhevnikova, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8784-5224>; SPIN-код: 2131-7627; e-mail: end_arestova@mail.ru

Забинский Вадим Денисович [Vadim D. Zabinsky, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2563-7490>;

ResearcherID: LNP-6393-2024; SPIN-код: 1530-4705; e-mail: zabinskiyvadim@gmail.com

Иванов Дмитрий Олегович, д.м.н., профессор [Dmitriy O. Ivanov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>; Scopus Author ID: 57213656960; SPIN-код: 4437-9626;

e-mail: spb@gpma.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Скородок Ю.Л., Грабчак Т.С., Плотникова Е.В., Суспицын Е.Н., Иоффе И.Ю., Кожевникова А.В., Забинский В.Д., Иванов Д.О. Случай синдрома резистентности к тиреоидным гормонам вследствие ранее не описанной мутации в гене *THRA* // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 62-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13541>

TO CITE THIS ARTICLE:

Skorodok YL, Grabchak TS, Plotnikova EV, Suspitsin EN, Ioffe IY, Kozhevnikova AV, Zabinsky VD, Ivanov DO. A case of thyroid hormone resistance syndrome due to previously undescribed mutation in the *THRA* gene. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):62-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13541>

РОЛЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК СО СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ И НАРУШЕНИЯМИ НАСТРОЕНИЯ



© Ю.С. Абсатарова¹, Ю.С. Евсеева^{1*}, Т.А. Зеленкова-Захарчук¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева¹, О.Р. Григорян¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Снижение овариального резерва и преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — патологии, ассоциированные с неблагоприятным репродуктивным прогнозом, дефицитом эстрогенов и развитием множественных осложнений гипогонадизма. В настоящее время наиболее вероятным способом реализации репродуктивных планов у данной категории пациенток является использование донорской яйцеклетки. Однако при ведении этих женщин не всегда принимается во внимание их истощенное психическое состояние, усугубляющее основное заболевание. В данной публикации представлены 2 клинических случая пациенток со сниженным овариальным резервом и ПНЯ, желающих забеременеть, с сопутствующими нарушениями настроения. Обе больные проходили лечение и динамическое наблюдение у психотерапевта с положительным результатом — самостоятельно наступила беременность. Кроме того, состояние пациентки, представленной во втором клиническом описании, осложнено патологией углеводного обмена. Представленные истории болезни иллюстрируют важность междисциплинарного подхода к ведению пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью для повышения эффективности лечения и восстановления репродуктивной функции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременная недостаточность яичников; снижение овариального резерва; депрессия; тревога; расстройства настроения; антимюллеров гормон; беременность.

THE ROLE OF AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH REDUCED OVARIAN RESERVE, PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY AND MOOD DISORDERS

© Yulia S. Absatarova¹, Yulia S. Evseeva^{1*}, Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Olga R. Grigoryan¹

¹I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian university of medicine, Moscow, Russia

Diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency (POI) are the pathologies associated with poor reproductive prognosis, decreased estrogen production, and the development of multiple complications of hypoestrogenism. Currently, in the absence of a response to superovulation stimulation, the most likely way for patients with these conditions to achieve pregnancy is through the use of a donor oocyte. In addition, the condition of the patient presented in the second clinical description is aggravated the pathology of carbohydrate metabolism. However, the management of these women often overlooks their mental exhausting which exacerbates the underlying condition. In this publication, we present descriptions of patients with diminished ovarian reserve and POI with concomitant mood disorders who wish to become pregnant. Both patients were treated under dynamic monitoring by a psychotherapist with positive results. Moreover, spontaneous pregnancy occurred in both women described in this article. These clinical cases highlight the importance of a multidisciplinary approach in managing women with ovarian insufficiency to enhance treatment effectiveness and restore reproductive function.

KEYWORDS: premature ovarian insufficiency; diminished ovarian reserve; depression; anxiety; mood disorders, anti-Mullerian hormone; pregnancy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Снижение овариального резерва и преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — это актуальные медико-социальные проблемы мирового научного сообщества гинекологов-эндокринологов. К сожалению, в настоящее время риск преждевременного истощения овариальной функции и ранней менопаузы у женщин во всем мире возрастает. Согласно последним клини-

ческим рекомендациям 2024 г. Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), диагноз ПНЯ ставится на основании наличия нарушений менструального цикла в виде аменореи или олигоменореи продолжительностью не менее 4 месяцев у пациенток в возрасте до 40 лет и повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 25 МЕ/л, определяемого дважды с интервалом не менее месяца [1]. Распространенность овариальной недостаточности

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

в репродуктивном возрасте в мире в среднем составляет 3,5% [2]. Общемировые диагностические критерии снижения овариального резерва до конца не разработаны, при этом данное состояние не включает в себя развитие гипогонадизма, а проявляется уменьшением количества антральных фолликулов менее 5–7 в обоих яичниках и снижением антимюллерова гормона (АМГ) менее 1,1 нг/мл [3]. Снижение овариального резерва в репродуктивном возрасте следует рассматривать как «предстадию» ПНЯ. Также существует понятие оккультной или скрытой формы преждевременного старения яичников, предложенное в 1988 г. и характеризующееся бесплодием, регулярными менструациями и умеренно повышенным уровнем ФСГ. Интересно отметить, что наступление беременности у данной категории пациенток возможно, несмотря на повышение ФСГ, в связи с периодически возникающими овуляциями на фоне стимуляции собственными гонадотропинами остаточной функции яичников [4].

Симптомы эстрогендефицита вследствие гипофункции женских половых желез значительно снижают качество жизни женщин. Помимо дискомфортных и порой невыносимых симптомов в виде приливов, ночной потливости, нарушений сна и сухости влагалища, уменьшение секреции половых стероидов приводит к снижению минеральной плотности костной ткани и неблагоприятному воздействию на сердечно-сосудистую систему. Научные исследования свидетельствуют о том, что у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза выше, чем у женщин со своевременной менопаузой. Более того, кроме вышеуказанных последствий, ПНЯ также негативно влияет на психическое здоровье больных, значительно снижая их работоспособность и повышая риск развития тревожных и депрессивных расстройств [5]. Проблемы, связанные с бесплодием и нерегулярными менструациями, часто являются приоритетными жалобами на приеме у гинеколога, в то время как психическое здоровье непреднамеренно игнорируется. Согласно исследованию С. Menezes и соавт., у трети женщин с ПНЯ и тревогой или депрессией средней и тяжелой степени диагноз выставляется несвоевременно [6]. Причинами обращения к врачам пациенток со сниженным овариальным резервом являются бесплодие и неудачные попытки беременности. Медицинские осмотры, хирургические процедуры, финансовые расходы, неопределенные результаты лечения и другие факторы способствуют развитию психогенных тревожных реакций, серьезно снижая адаптационные возможности больных [7]. Поэтому крайне важно сосредоточиться на комплексном подходе, обязательно включая при необходимости консультацию врача-психотерапевта для осуществления медикаментозной коррекции симптомов психопатологии.

В статье описано клиническое наблюдение двух пациенток с ПНЯ, снижением овариального резерва и спонтанным наступлением беременности.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

ПАЦИЕНТКА 1

Пациентка Н., 37 лет, обратилась в отделение эндокринной гинекологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокри-

нологии» МЗ РФ в феврале 2024 г. с жалобами на привычное невынашивание беременности, повышенную тревожность, увеличение веса с 65 кг до 107 при росте 165 см. Из анамнеза известно, что менструации начались в 13 лет, установились через 6 месяцев, продолжительностью по 5 дней через 24–25 дней, были обильные и болезненные. С 2021 г. пациентка отмечала значительное уменьшение обильности менструаций. В 2014 г. в возрасте 27 лет наступила самостоятельная беременность, завершившаяся срочными родами через естественные родовые пути. Далее в 2020 г. произошел выкидыш на 18-й неделе вследствие истмико-цервикальной недостаточности, а в 2021 г. — замершая беременность в 6 недель. В том же 2021 г. у пациентки впервые было обнаружено снижение уровня АМГ до 1,5 нг/мл.

В 2022 г. проведена лапароскопическая цистэктомия (эндометриоидная киста), иссечение очагов наружного генитального эндометриоза и раздельное диагностическое выскабливание (РДВ). По данным хромосальпингоскопии, маточные трубы проходимы. Было получено патоморфологическое заключение: эндометриома, очаги неатипической гиперплазии эндометрия.

Из анамнеза известно, что за первую беременность женщина прибавила в весе 20 кг к исходным 65 кг и далее отмечала постепенный набор массы тела. По рекомендации врача-эндокринолога, она получала лираглутид 1,8 мг с последующим снижением массы тела на 9 кг в 2022 г., в 2023 г. назначен метформин 1000 мг, однако прием препарата был нерегулярный. Индекс массы тела (ИМТ) на момент обращения в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ составил 39,3 кг/м².

В 2023 г. наступила самостоятельная беременность, которая прервалась на сроке в 7 недель. При обследовании установлен нормальный женский кариотип (46XX). Кроме того, было проведено 2 протокола стимуляции суперовуляции в 2022 г. и 2023 г., но получить качественные яйцеклетки не удалось.

По данным гормонального анализа (январь 2024 г.), ФСГ составил 25,6 Ед/л, лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 19,8 Ед/л. В отделении эндокринной гинекологии проведено расширенное лабораторное исследование, представленное в таблице 1. Обращают на себя внимание умеренно повышенный показатель ФСГ, низкий уровень АМГ, высоконормальное значение глюкозы через 2 часа после нагрузки в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) на фоне отмены в течение 10 дней сахароснижающей терапии, повышение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии исследованы мультистероидный и эстрогеновый профиль, признаков гипогонадизма не выявлено. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза отмечено 2 антральных фолликула в обоих яичниках, выявлены сонографические признаки аденомиоза и спаечного процесса в малом тазу.

Учитывая жалобы на тревожность, пациентке была рекомендована консультация врача-психотерапевта. При осмотре выявлены: тревога ожидания очередной неудачной беременности, неустойчивое настроение с грустью, безрадостностью, дневной сонливостью, нехваткой сил для осуществления физической активности, переедание (сладости, пирожные, торты) на фоне

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентки Н.

Показатель	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Глюкоза натощак	5,7	ммоль/л	3,1–6,1
Глюкоза через 2 часа после нагрузки	7,7	ммоль/л	<7,8
Инсулин натощак	30,98	мкЕ/мл	2,6–24,9
Индекс НОМА-IR	7,8		
ЛГ	5,21	Ед/л	2,6–12,1
ФСГ	13,7	Ед/л	1,9–11,7
Пролактин	199,9	мЕд/л	94–500
Пролактин биоактивный	124	мЕд/л	64–365
АМГ	0,17	нг/мл	0,2–7,5
17-ОН-прогестерон	0,3	нмоль/л	0,2–6,0
11-дезоксикортизол	0,4	нмоль/л	0,0–10,0
21-дезоксикортизол	<0,10	нмоль/л	0,00–1,20
Андростендион	1,83	нмоль/л	0,80–9,00
Кортикостерон	5,3	нмоль/л	1,0–50,0
Тестостерон	0,30	нмоль/л	0,30–2,50
Кортизол (кровь), утро	249	нмоль/л	140–630
Альдостерон	509,48	пмоль/л	70,00–980,00 В положении сидя
Дезоксикортикостерон	<0,15	нмоль/л	0,00–0,58
Кортизон	40	нмоль/л	33–97
Прегненолон	1,2	нмоль/л	0,0–7,0
Прогестерон	0,5	нмоль/л	0,0–1,5
Дегидроэпиандростерон	16,8	нмоль/л	4,0–50,0
17-гидроксипрегненолон	3,7	нмоль/л	0,0–20,0
11-дезоксикортизол	0,4	нмоль/л	0,0–10,0
21-дезоксикортизол	<0,10	нмоль/л	0,00–1,20
Андростендион	1,83	нмоль/л	0,80–9,00
Кортикостерон	5,3	нмоль/л	1,0–50,0
Тестостерон	0,30	нмоль/л	0,30–2,50
Кортизол (кровь), утро	249	нмоль/л	140–630
Эстрон	123	пмоль/л	0–555
Эстрадиол	157	пмоль/л	110–370

стрессов большими объемами вечером, увеличение веса. Выставлен клинический диагноз: психогенно спровоцированное тревожно-депрессивное расстройство, протекающее с ангедоническими, астеническими проявлениями, расстройство пищевого поведения по типу полисиндромального переедания (стрессогенное, гедоническое, вечернее), стресс-зависимыми нарушениями функции репродуктивной системы. Назначена терапия препаратами из группы антидепрессантов (венлафаксин до 150 мг в день) и анксиолитиков (алпразолам 1 мг ¼ табл. по состоянию при тревоге и стрессах) под динамическим контролем психотерапевта, рекомендована когнитивно-поведенческая психотерапия в режиме самотренинга и осознанного стиля питания по дробности и порционности. Лечение переносилось хорошо, в ди-

намике отмечалось улучшение настроения, уменьшение тревоги, снижение переедания, появление больше сил.

Несмотря на рекомендации по контрацепции, спустя 3 месяца пациентка повторно обратилась к гинекологу в связи с самостоятельно наступившей беременностью сроком 13 недель, была осмотрена психотерапевтом с целью коррекции терапии. Отмечалась положительная динамика в виде нормализации настроения, редукции тревоги, переедания, снижения массы тела на 4 кг. Венлафаксин отменен на 20 неделе гестации. При проведении ПГТТ на 24 неделе глюкоза натощак — 4,9 ммоль/л, через час после нагрузки — 9,4 ммоль/л, через 2 часа — 8,4 ммоль/л. За весь период гестации зарегистрирована прибавка веса 5 кг (масса тела на момент родов — 108 кг, ИМТ — 40 кг/м²). Беременность протекала без

особенностей и завершилась срочными родами через естественные родовые пути на 39-й неделе. Родилась здоровая девочка 3390 г, 50 см, по шкале Апгар 8/9 баллов.

ПАЦИЕНТКА 2

Пациентка А. в возрасте 36 лет обратилась к гинекологу-эндокринологу в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в 2023 г. с жалобами на избыточный рост волос на лице, отсутствие беременности в течение трех лет при регулярной половой жизни без предохранения, избыточный вес. Из анамнеза известно, что менструации начались в 12 лет, установились сразу, продолжительностью по 5 дней через 28–30 дней, умеренные, безболезненные. В 2018 г. пациентка была экстренно госпитализирована в стационар с маточным кровотечением, продолжавшимся 20 дней. По показаниям проведена гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием. По данным патоморфологического исследования обнаружен железисто-фиброзный полип.

Также пациентка отмечает избыточную массу тела с рождения (вес при рождении — 4550 г.). Наследственность отягощена наличием сахарного диабета 2 типа у мамы и у бабушки по материнской линии. Попытки по снижению веса (диета, физические нагрузки) были без значимого эффекта. Лекарственные препараты для лечения ожирения не принимала. В 2015 г. в возрасте 28 лет во время госпитализации в стационар при обследовании выявлен сахарный диабет 2 типа на фоне экзогенно-конституционального ожирения II степени (максимальный вес — 90 кг, рост — 157 см, ИМТ — 36,5 кг/м²), инициирована сахароснижающая терапия (метформин 1000 мг в сутки). В 2020 г. к терапии добавлен эмпаглифлозин 10 мг в день. На момент приема у гинеколога-эндокринолога пациентка отметила, что сахароснижающую терапию длительное время не принимала в связи с нормальными показателями гликемии по данным нерегулярного самостоятельного измерения глюкометром. ИМТ на момент обращения составил 35,6 кг/м². Гирсутное число при осмотре — 8 баллов по шкале Ферримана-Галлвея.

С 2022 г. обнаружено повышение пролактина максимально до 800 мЕд/л. Учитывая длительный анамнез гиперпролактинемии неясного генеза, госпитализирована в 2023 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с целью дообследования, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения. В ходе госпитализации были исключены эндокринные причины ожирения, бесплодия и гирсутизма. По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга данных за наличие очаговых и диффузных изменений не получено. Гликированный гемоглобин составил 5,9%. Выполнен ПГТТ: гликемия натощак была 5,6 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки — 11,0 ммоль/л.

По данным проведенного УЗИ органов малого таза выявлены сонографические признаки диффузной формы аденомиоза, спаечного процесса в малом тазу, по 3 антральных фолликула в обоих яичниках, варикозное расширение вен малого таза. Было обнаружено выраженное снижение АМГ до 0,7 нг/мл.

Выставлен клинический диагноз: снижение овариального резерва. Нарушенная толерантность к глюкозе. Ожирение II степени. Рекомендована модификация об-

раза жизни, гипокалорийная диета, регулярные физические нагрузки. Назначен метформин в дозе 2000 мг.

Учитывая жалобы на тревожность, пациентке была рекомендована консультация врача-психотерапевта. При осмотре выявлены: пониженное настроение с апатией, безрадостностью, снижением стрессоустойчивости, недовольство внешним видом в лишнем весе, тревога со склонностью к накручиванию, чрезмерная двигательная суетливость на фоне стрессов, повышенная раздражительность, переедание вкусной едой (сладости) на фоне стрессов, вечером для успокоения после работы, увеличение веса, нарушение сна с пробуждениями, приемы пищи (конфеты) среди ночи. Психотерапевтом диагностированы: циклотимия у гипертимной личности, протекающая с витальными, тревожными, соматовегетативными проявлениями, расстройство пищевого поведения по типу полисиндромального (стрессогенное, гедоническое, вечернее, ночное) переедания. Назначена психофармакотерапия антидепрессантами (венлафаксин до 225 мг в день, тразодон до 150 мг на ночь, анксиолитиком (клоназепам 2 мг по ¼ табл. в минимальных дозировках ситуационно при тревоге, переедании на фоне стрессов) с рекомендацией когнитивно-поведенческой психотерапии в режиме самотренинга и осознанного стиля питания по дробности и порционности, а также индивидуальная психотерапия по запросу сепарации от матери, формирования границ личности, создания семьи и рождения ребенка. В течение последующих нескольких месяцев пациентка регулярно наблюдалась у психотерапевта, посещала индивидуальные психотерапевтические сессии по краткосрочной психоаналитически-ориентированной психотерапии. Психофармакотерапевтическое лечение переносилось хорошо, редуцировалась апатия, появились силы для осуществления физической активности (длительная ходьба, бассейн, тренажерный зал), кроме того, на индивидуальных сессиях пациентка демонстрировала быстрые положительные изменения по психоаналитической работе над собой. На фоне лечения метформином и антидепрессантами, регулярных тренировок масса тела снизилась на 15 кг за 3 месяца (с 83 кг до 68 кг при росте 157 см, ИМТ 27,6 кг/м²).

Спустя полгода повторно обратилась к гинекологу в связи с самостоятельно наступившей беременностью сроком 7 недель. Метформин был отменен, даны рекомендации по питанию, образу жизни и динамическому наблюдению. Консультирована психотерапевтом с целью коррекции лечения антидепрессантами. Далее пациентка встала на учет в женскую консультацию. Учитывая выраженную положительную динамику в виде улучшения настроения, уменьшения раздражительности и нормализации сна, больная самостоятельно отменила терапию антидепрессантами на 8-й неделе гестации. На 29-й неделе выполнен ПГТТ: глюкоза натощак составила 5,0 ммоль/л, глюкоза через 1 час — 12,2 ммоль/л, через 2 часа — 10,3 ммоль/л, выставлен диагноз: гестационный сахарный диабет (ГСД). На фоне диеты достичь целевых показателей пациентке не удалось, в связи с чем была инициирована болюсная инсулинотерапия аналогом инсулина короткого действия (аспарт) на 34-й неделе. За весь период гестации зарегистрирована прибавка веса 21 кг, вес на момент родов — 89 кг (ИМТ — 35,6 кг/м²). На 35-й неделе у пациентки

произошло излитие околоплодных вод с последующими родами через естественные родовые пути. Родился мальчик 3280 г, 52 см, 7/8 баллов по шкале Апгар. Далее ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в связи с подозрением на врожденную пневмонию, проведена эмпирическая антибиотикотерапия. Ребенок выписан домой на 21-й день жизни в удовлетворительном состоянии.

Через 2 месяца после родов пациентка обратилась на телемедицинскую консультацию к психотерапевту с жалобами на неустойчивое настроение, снижение стрессоустойчивости, тревожность в связи с невозможностью грудного вскармливания и уходом за ребенком. Диагностирован психогенно спровоцированный депрессивный эпизод циклотимического уровня. С пациенткой проведен психотерапевтический сеанс, настоятельно рекомендовано продолжить терапию антидепрессантами. Кроме того, запланирован ПГТТ, в настоящее время сахароснижающую терапию не принимает в связи с нормогликемией по данным самостоятельного измерения глюкометром, вес — 69 кг (ИМТ — 27,6 кг/м²).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение овариального резерва и ПНЯ — это многофакторные заболевания. Среди основных причин яичниковой недостаточности в репродуктивном возрасте выделяют генетические (мутации гена *FMR1*, синдром Шерешевского-Тернера и др.), аутоиммунные с образованием антиовариальных антител (изолированно или в сочетании с хроническим тиреоидитом, болезнью Аддисона, сахарным диабетом 1 типа) и ятрогенные вследствие оперативных вмешательств в малом тазу, лучевой и химиотерапии [8]. Однако, как показывает амбулаторная практика акушеров-гинекологов, в 50–70% случаев точную причину установить не удастся. Независимо от этиологии, лечение женщин осуществляется в зависимости от их репродуктивных планов. Для достижения беременности при снижении овариального резерва проводится стимуляция суперовуляции с получением собственных ооцитов. У пациенток с длительным анамнезом ПНЯ, желающих забеременеть, остается только путь экстракорпорального оплодотворения с донорской яйцеклеткой. При развитии гипергонадотропного гипогонадизма у женщин до 40 лет назначается заместительная гормональная терапия половыми стероидами с целью сохранения минеральной плотности костной ткани и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ранней деменции и генитоуринарного менопаузального синдрома [1].

Конкретные причины возникновения тревожных и депрессивных расстройств при ПНЯ до конца не изучены. Развитие психопатологии может быть связано с нарушением нейроэндокринной регуляции, цитокинами и психосоциальными факторами. Гипоэстрогения непосредственно вызывает нейроэндокринные нарушения, стимулируя секрецию гонадотропинов по отрицательной обратной связи.

По данным М. Gava и соавт., дефицит эстрогенов приводит к нарушению синтеза, замедлению метаболизма и снижению активности рецепторов нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин, норадреналин, что мо-

жет привести к расстройствам настроения у пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью [9]. Кроме того, патогенез тревожной и депрессивной психопатологии при ПНЯ может быть связан с изменением уровня трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и гамма-интерферона (IFN- γ) [10].

С другой стороны, у лиц с тревожными и депрессивными расстройствами наблюдаются нарушения в иммунной системе в виде преобладания воспалительных реакций из-за чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Последняя может активироваться хроническими негативными эмоциями, что приводит к избыточной продукции кортизола, который подавляет пульсирующий ритм высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, оказывая непосредственное влияние на репродуктивную систему [11]. Следовательно, психическое истощение оказывает прямое воздействие на функционирование женских половых желез.

Более того, подтверждено, что женщины с овариальной недостаточностью более подвержены психогенным тревожно-депрессивным реакциям в связи с неопределенными перспективами наступления беременности, угрозой бесплодия. Также общественная стигматизация недостаточности яичников в репродуктивном возрасте оказывает негативное действие на самовосприятие, ухудшая общее качество жизни пациенток [12].

Стоит обратить внимание, что в рассматриваемых клинических случаях нарушения репродуктивной функции сопровождались различной психопатологией. Несмотря на органическую составляющую заболеваний женской половой системы, необходимо отметить, что любое психическое расстройство усугубляет течение основной нозологии [13]. Эти наблюдения демонстрируют важность комплексного ведения пациенток со сниженным овариальным резервом, что позволит улучшить результаты терапии и привести к желаемой цели больных, в конкретных случаях к беременности.

Связь между ПНЯ и депрессивными расстройствами, вероятно, обусловлена потерей репродуктивного потенциала и дефицитом половых гормонов. Доказано, что эстрогены оказывают нейропротективное действие. Соответственно, снижение половых стероидов неблагоприятно влияет на ментальное здоровье женщин. Несколько исследований с использованием нейровизуализации показали, что активность областей мозга, отвечающих за проявление эмоций, регулируется половыми гормонами, что подтверждает гипотезу о повышении риска расстройств настроения при преждевременной овариальной недостаточности [14, 15]. Tian Y. и соавт. установили, что риск депрессивного расстройства составил: отношение шансов (ОШ)=1,61; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,11–2,33; тревожности: ОШ=3,74; 95% ДИ: 1,78–7,87 и низкого качества жизни: ОШ=2,55; 95% ДИ: 1,63–3,97 [16].

Нельзя не обратить внимание на то, как важно сопровождение психотерапевтом таких женщин не только во время преконцепционной подготовки и периода беременности, но и после родов. Актуализация расстройств настроения повышает риски развития перинатальной депрессии. Точная патофизиология этой тяжелой психопатологии до сих пор не изучена, однако ученые

предполагают, что ключевым биологическим триггером может быть быстрое снижение уровней прогестерона, эстрадиола и кортизола. Кроме того, другие гипотезы сосредоточены на нейроэндокринных изменениях, которые нарушают передачу сигналов гамма-аминомасляной кислоты и приводят к снижению уровня аллопрегнанолон [17]. По данным метаанализа Хуеуан Liu и соавт. [18], куда были включены 133 313 женщин, риск перинатальной депрессии повышается в 2,4 раза в случае имевшей место гестационной депрессии (95% ДИ: 1,96–2,93), в 4,8 раза при депрессии в предыдущих беременностях (95% ДИ: 1,32–17,54) и в 3 раза при депрессии в анамнезе вне периода гестации (95% ДИ: 1,62–5,93). Обнаружено, что и ГСД повышал риск развития депрессивного расстройства после родов в 2,7 раза (95% ДИ: 1,78–4,14). Эти сведения иллюстрируют, как важно вовремя обнаружить симптомы нарушения настроения, чтобы вовремя стабилизировать состояние женщины и не допустить тяжелейшего депрессивного расстройства после родов, которое может привести к весьма плачевным последствиям как для матери, так и для ребенка.

Кроме того, описание пациентки, представленной во втором клиническом случае, является примером недооценки влияния патологии углеводного обмена на течение беременности и родов. К сожалению, поздняя диагностика ГСД, отсутствие динамического наблюдения эндокринолога и, соответственно, несвоевременная коррекция гипергликемии могли в том числе привести к преждевременным родам на 35 неделе и последующим отягощенным течением периода новорожденности у ребенка. Стоит отметить, что во втором клиническом описании дальнейшему наблюдению детского эндокринолога подлежит и новорожденный, так как имеет отягощенный анамнез по метаболическим нарушениям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеописанные клинические случаи представляют примеры пациенток со сниженной фертильностью в совокупности с расстройствами психологического характера. Совместное ведение гинекологом-эндокринологом и психотерапевтом, назначение лекарственных препаратов из группы антидепрессантов и анксиолитиков являются основными факторами положительных ре-

зультатов лечения в виде наступления самостоятельной желанной беременности. Более того, необходимо подчеркнуть влияние патологии углеводного обмена на течение беременности и угрозу преждевременных родов при декомпенсации, представленное во втором клиническом случае.

Женщины со сниженным овариальным резервом и ПНЯ представляют собой очень сложную категорию больных в связи с крайне ограниченными возможностями терапевтических вмешательств. Несомненно, на сегодняшний день эти нозологии по-прежнему остаются трудноразрешимыми и приводят к бесплодию. Однако не менее значимым является психическое состояние и общее здоровье пациенток. Представленные клинические случаи доказывают, как важно выявить психопатологию и вовремя маршрутизировать женщин к психотерапевту с последующим назначением соответствующей терапии для улучшения репродуктивного прогноза.

Немаловажным фактором благополучного течения беременности и родов является нормогликемическое состояние. Отсутствие совместного ведения акушером-гинекологом и эндокринологом, несоблюдение требований алгоритмов динамического наблюдения беременных приводят к некорректной диагностике и несвоевременному лечению ГСД, повышая риски преждевременных родов у данной категории больных.

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.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированные согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Panay N, Anderson RA, Bennie A, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Human reproduction open*. 2024;2024(4):hoae065. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae065>
2. Li M, Zhu Y, Wei J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023;26(2):95–102. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
3. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2024. [Zhenskoe besplodie. Klinicheskie rekomendacii. M.: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj federacii. 2024. (In Russ.)]
4. Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников. // *Гинекология*. — 2018. — Т.20. — №6 — С. 73–76. [Marchenko LA, Mashaeva RI. Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure. *Gynecology*. 2018;20(6):73–76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180069>
5. Li XT, Li PY, Liu Y, et al. Health-related quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2020;29:19–36. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02326-2>
6. Menezes C, Pravata GR, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Women with premature ovarian failure using hormone therapy do not experience increased levels of depression, anxiety and stress compared to controls. *Journal of affective disorders*. 2020;273:562–566. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.105>
7. Song D, Li X, Yang M, et al. Fertility quality of life (FertiQoL) among Chinese women undergoing frozen embryo transfer. *BMC women's health*. 2021;21(1):177. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01325-1>

8. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Ахматова Р.Р. и соавт. Преждевременная недостаточность яичников: от основ патогенеза к перспективам в лечении. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2021. — Т. 20. — №5 — С.100–107. [Andreeva EN, Absatarova YuS, Akhmatova RR, et al. Primary ovarian insufficiency: from basis of pathogenesis to treatment perspectives. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol.* (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(5):100–107. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-100-107>
9. Gava G, Orsili I, Alvisi S, et al. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55100668>
10. Miller AH. Depression and immunity: a role for T cells? *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.09.009>
11. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and behavior*. 2021;11(2):e01960. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>
12. Golezar S, Keshavarz Z, Ramezani Tehrani F, Ebadi A. An exploration of factors affecting the quality of life of women with primary ovarian insufficiency: a qualitative study. *BMC women's health*. 2020;20:163. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01029-y>
13. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Евсеева Ю.С. и соавт. Эндокринные и психосоматические нарушения у пациенток с аменореей // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №6. — С. 121-131. [Absatarova YS, Andreeva EN, Evseeva YS, et al. Endocrine and psychosomatic disorders in patients with amenorrhea. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):121-131] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13366>
14. Goldstein JM, Jerram M, Poldrack R, et al. Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(40):9309-9316. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2239-05.2005>
15. Protopopescu X, Pan H, Altemus M, et al. Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(44):16060-16065. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0502818102>
16. Tian Y, Zhang X, Xin Z, et al. Premature Ovarian Insufficiency Is Associated with Increased Risk of Depression, Anxiety, and Poor Life Quality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alpha Psychiatry*. 2024;25(2):132-141. doi: <https://doi.org/10.5152/alphapsychiatry.2024.231501>
17. Suryawanshi O 4th, Pajai S. A Comprehensive Review on Postpartum Depression. *Cureus*. 2022;14(12):e32745. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.32745>
18. Liu X, Wang S, Wang G. Prevalence and Risk Factors of Postpartum Depression in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of clinical nursing*. 2022;31(19-20):2665-2677. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.16121>

Рукопись получена: 04.03.2025. Одобрена к публикации: 29.04.2025. Опубликовано online: 30.06.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Евсеева Юлия Сергеевна** [Yulia S. Evseeva, MD, resident]; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11, 117292. [address: Moscow, st. Dmitry Ulyanov, 11, 117292]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; SPIN-код: 7353-5883; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; SPIN-код: 2200-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Зеленкова-Захарчук Татьяна Анатольевна, к.м.н. [Tatyana A. Zelenkova-Zakharchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9075-8856>; SPIN-код: 6632-7230; e-mail: tazach@mail.ru

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Зеленкова-Захарчук Т.А., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Роль междисциплинарного ведения пациенток со сниженным овариальным резервом, преждевременной недостаточностью яичников и нарушениями настроения // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №3. — С. 68-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13576>

TO CITE THIS ARTICLE:

Absatarova YS, Evseeva YS, Zelenkova-Zakharchuk TA, Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR. The role of an interdisciplinary approach to the treatment of patients with reduced ovarian reserve, premature ovarian insufficiency and mood disorders. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(3):68-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13576>

