

ТОМ 71 №4 2025
2025 VOL. 71 ISS. 4

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

1,653

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 07.08.2025 г.
Подписано в печать 30.08.2025 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, №4

Июль-Август

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 образования и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.

FOUNDERS & PUBLISHER

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 2023	1,4
	SJR 2023	0,248

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 4

July-August

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

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
М.С. Шеремета, М.В. Рейнберг, К.В. Фролов, Г.А. Мельниченко ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ В РОССИИ	4	Sheremeta M.S., Reinberg M.V., Frolov K.V., Melnichenko G.A. THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF RADIOIODINE THERAPY IN RUSSIA
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
З.Ю. Халимова, О.Т. Азимова АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА: ПУТЬ К ПОНИМАНИЮ АГРЕССИВНОЙ ФОРМЫ. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ АГРЕССИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА	9	Khalimova Z.Y., Azimova O.T. PITUITARY ADENOMAS: A PATHWAY TO UNDERSTANDING THE AGGRESSIVE FORM. CLINICAL GENETIC ANALYSIS OF POTENTIAL PROGNOSTIC MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF AGGRESSIVE PITUITARY ADENOMAS
А.Б. Кузнецов, А.Ю. Григорьев, В.А. Кузнецов, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ КУШИНГА — КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ	16	Kuznetsov A.B., Grigoryev A.Y., Kuznetsov V.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y. DILATED CARDIOMYOPATHY IN A PATIENT WITH CUSHING'S DISEASE — CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT: A CASE REPORT
Г.А. Герасимов ЙОДНЫЙ СТАТУС НАСЕЛЕНИЯ В СТРАНАХ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ (СОКРАЩЕННЫЙ ПЕРЕВОД ОТДЕЛЬНЫХ РАЗДЕЛОВ ДОКЛАДА ЕВРОПЕЙСКОГО БЮРО ВОЗ)	29	Gerasimov G.A. IODINE STATUS OF THE POPULATION IN THE WHO EUROPEAN REGION (AN ABRIDGED TRANSLATION OF SELECTED SECTIONS OF THE WHO EUROPEAN REPORT)
В.О. Вишнякова, Д.А. Беляева, Е.А. Старостина, Е.Г. Пржиялковская СПОНТАННАЯ РЕМИССИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ АПОПЛЕКСИИ В ГОРМОНАЛЬНО АКТИВНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА	39	Vishnyakova V.O., Belyaeva D.A., Starostina E.A., Przhialkovskaya E.G. SPONTANEOUS REMISSION OF NEUROENDOCRINE DISEASES DUE TO APOPLEXY IN HORMONALLY ACTIVE PITUITARY ADENOMAS
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES
Э.А. Бондарева, Б.А. Гараско, Н.Н. Хромов-Борисов, Н.В. Мазурина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, Е.А. Трошина ВЗАИМОЗАМЕЯМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КОСВЕННЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСТАВА ТЕЛА	47	Bondareva E.A., Garasko B.A., Khromov-Borisov N.N., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A., Troshina E.A. INTERCHANGEABILITY OF DIFFERENT INDIRECT METHODS FOR DETERMINING BODY COMPOSITION
А.П. Першина-Милютин, А.К. Еремкина, И.Д. Ожималов, А.В. Хайриева, А.М. Горбачева, С.В. Ронжина, Н.Г. Мокрышева ВЛИЯНИЕ ДООПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ	57	Pershina-Miliutina A.P., Eremkina A.K., Ozhimalov I.D., Khairieva A.V., Gorbacheva A.M., Ronzhina S.V., Mokrysheva N.G. EFFECT OF PREOPERATIVE BISPHOSPHONATE THERAPY ON BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM ONE YEAR AFTER PARATHYROIDECTOMY
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
Ю.Л. Скороход, И.Ю. Иоффе, Е.В. Плотникова, Н.Ю. Калинин, И.И. Нагорная, А.В. Кожевникова, Н.В. Казаченко, О.В. Филиппова БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА У МАЛЬЧИКА 15 ЛЕТ, МАНИФЕСТИРОВАВШАЯ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ	71	Skorodok Y.L., Ioffe I.Y., Plotnikova E.V., Kalinchenko N.Y., Nagornaya I.I., Kozhevnikova A.V., Kazachenko N.V., Filippova O.V. CUSHING'S DISEASE IN A 15-YEAR-OLD BOY, MANIFESTING IN PREPUBERTAL AGE
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
Е.Р. Роживанова, Р.В. Роживанов, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА ПОСЛЕ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА	77	Rozhivanova E.R., Rozhivanov R.V., Andreeva E.N., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. RESTORATION OF EJACULATE QUALITY FOLLOWING ANDROGEN REPLACEMENT AND COMBINED THERAPY FOR HYPOGONADISM
М.О. Корчагина, Е.Н. Андреева, А.Р. Елфимова, М.С. Шеремета, Г.А. Мельниченко ИЗМЕНЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	83	Korchagina M.O., Andreeva E.N., Elfimova A.R., Sheremeta M.S., Melnichenko G.A. FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER RADIOIODINE THERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA
Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян ЗДОРОВОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ: ЧТО МОЖЕТ СДЕЛАТЬ ГИНЕКОЛОГ?	95	Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R. HEALTHY LONGEVITY OF WOMEN: WHAT CAN A GYNECOLOGIST DO?



ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ В РОССИИ

© М.С. Шеремета, М.В. Рейнберг*, К.В. Фролов, Г.А. Мельниченко

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

В настоящей работе прослеживается история становления и развития радиойодтерапии (РИТ) как одного из ведущих методов лечения заболеваний щитовидной железы. Актуальность темы определяется высокой эффективностью РИТ при тиреотоксикозе и дифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ), а также стремлением к совершенствованию подходов к дозиметрии и молекулярной визуализации. На основе систематического обзора исторических публикаций и монографий 1923–2022 гг. проанализированы основные вехи внедрения изотопа йода-131 в клиническую практику: от экспериментов Герца и Сейдлина в США в 1937 г. до широкого использования метода в СССР с 1950-х и последующего развития в НМИЦ «Эндокринология» МЗ РФ. Данные публикации подчеркивают значительный вклад отечественных исследователей в формирование персонализированных тераностических подходов и акцентируют необходимость дальнейшего совершенствования методик планирования, динамического отслеживания результатов лечения, а также важности и необходимости дальнейшего масштабирования радионуклидных методов лечения заболеваний щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радиойодтерапия; история медицины; тиреотоксикоз; 131-й; щитовидная железа.

THE HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF RADIOIODINE THERAPY IN RUSSIA

© Marina S. Sheremeta, Maria V. Reinberg*, Kirill V. Frolov, Galina A. Melnichenko

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

This article traces the history of the development of radioiodine therapy (RIT) as one of the leading methods for treating thyroid disorders. The relevance of the topic is determined by the high efficacy of RIT in managing thyrotoxicosis and differentiated thyroid cancer, as well as the ongoing efforts to refine dosimetric strategies and molecular imaging techniques. Based on a systematic review of historical publications and monographs from 1923 to 2022, the study analyzes key milestones in the clinical implementation of iodine-131 — from the pioneering experiments of Hertz and Seidlin in the United States in 1937 to the widespread adoption of the method in the USSR beginning in the 1950s and its subsequent advancement at the National Medical Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The reviewed literature highlights the significant contributions of Russian researchers to the formation of personalized theranostic approaches and underscores the need for further improvement in planning methods, dynamic treatment monitoring, and the broader expansion of radionuclide therapies for thyroid diseases.

KEYWORDS: radioiodine therapy; history of medicine; thyrotoxicosis; Iodine-131; thyroid gland.

МИРОВАЯ ИСТОРИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

В 1895 г. обнаружено, что щитовидная железа (ЩЖ) содержит значительное количество йода, а спустя два десятилетия экспериментально подтвердилась ее способность активно захватывать йод из циркулирующей крови [1]. Это ключевое открытие заложило основу для использования йода в диагностике и терапии заболеваний ЩЖ. В 1923 г. Henry Plummer из клиники Мейо (США) доказал эффективность назначения стабильного йода пациентам с тиреотоксикозом после операции для предотвращения тиреотоксического криза [1, 2]. В том же году György Hevesy исследовал принципы применения радиоактивных индикаторов для изучения биологических процессов, хотя в то время исследования ограничивались лишь природными радиоактивными изотопами [1].

Прорыв в этой области произошел в 1934 г., когда итальянский физик Enrico Fermi в ходе экспериментов

с облучением алюминиевой фольги α -частицами синтезировал 22 новых радиоактивных изотопа, включая радиоактивные изотопы йода [1, 3]. Идея использования радиоактивного йода для изучения функции ЩЖ была впервые публично озвучена в 1936 г. во время доклада президента Массачусетского технологического института Karl Compton [1, 4]. Вопрос о возможности применения радиоактивных изотопов йода в клинической практике задали эндокринологи Howard Means и Saul Hertz из Массачусетского многопрофильного госпиталя.

Первые эксперименты с радиоактивным йодом (I-128) были проведены в 1937 г. на кроликах. Несмотря на короткий период полураспада I-128 (25 минут), исследователям удалось подтвердить, что ЩЖ активно захватывает йод [1, 4]. Для дальнейших исследований требовались более стабильные изотопы, что привело к строительству циклотрона на базе Массачусетского технологического института, который начал работу

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

в 1940 г. С его помощью удалось получить смесь изотопов I-130 (период полураспада — 12 часов) и I-131 (период полураспада — 8 дней) [1, 4]. В 1940 г. A. Roberts и S. Hertz продемонстрировали, что ЩЖ при болезни Грейвса способна захватывать до 80% введенной активности радиоактивного йода, что стало основанием для его терапевтического применения [1, 5].

31 марта 1941 г. Saul Hertz провел первую в мире радиойодтерапию (РЙТ), назначив пациентке с болезнью Грейвса смесь изотопов I-130 и I-131 [4, 6]. К 1943 г. им было пролечено 29 пациентов, у 20 из которых достигнут эутиреоз [4, 6]. Однако из-за Второй мировой войны результаты этих исследований были опубликованы лишь в 1946 г. [1, 6]. Параллельно в 1943 г. Samuel Seidlin впервые применил радиоактивный йод для лечения пациента с метастазами дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), что открыло новую главу в радиационной эндокринологии [1, 7].

Важным этапом в развитии РЙТ стало появление в 1946 г. чистого I-131, который стал широко доступным благодаря Манхэттенскому проекту [4, 8]. В 1951 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств США (FDA) официально одобрило применение I-131 для лечения заболеваний ЩЖ [1, 8].

Совершенствование методов дозиметрии стало ключевым фактором в обеспечении безопасности и эффективности РЙТ. В 1940-х гг. медицинские физики Edith Quimby и Leonidas Marinelli разработали принципы расчета поглощенной дозы, учитывающие объем ЩЖ, индекс захвата I-131 и период его выведения [10, 11]. В 1954 г. Международная комиссия по радиологической защите (ICRP) сформулировала принцип ALARA (As Low As Reasonably Achievable), направленный на минимизацию радиационного воздействия [10, 11].

НАЧАЛО РАЗВИТИЯ РАДИОЙОДТЕРАПИИ В РОССИИ

Развитие РЙТ в СССР началось значительно позже, чем в США и Европе, что было связано с ограниченным доступом к радиоактивным изотопам в послевоенные десятилетия. Первые систематические исследования в этой области были инициированы лишь в 1950-х гг., когда советские ученые получили возможность работать с I-131, ставшим к тому времени золотым стандартом лечения заболеваний ЩЖ [12]. С 1950 по 1954 г. в Первом Московском медицинском институте под руководством Веры Георгиевны Спесивцевой было проведено более 200 исследований йод-захватывающей функции ЩЖ, а к 1967 г. опыт РЙТ тиреотоксикоза составил около 500 случаев с эффективностью 93,2% [12, 9]. Эти работы заложили основу для клинического применения РЙТ в СССР, доказав ее эффективность у пациентов с тяжелыми формами тиреотоксикоза, для которых хирургическое вмешательство представляло высокий риск [12, 13].

Несмотря на сделанные успехи, вплоть до 1980-х гг. применение РЙТ в СССР оставалось ограниченным из-за недостаточной инфраструктуры и недостаточного количества специализированных центров.

Одним из ключевых моментов в истории советской РЙТ стали 1960–1980-е годы, было открыто радиологическое отделение Московского многопрофильного

научно-клинического центра им. С.П. Боткина, а также крупного специализированного отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами на базе Института медицинской радиологии АМН СССР (сейчас Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск) [12, 15]. Важно отметить, что вплоть до 2010 г. Обнинский центр оставался ключевым учреждением, обеспечивающим лечение пациентов со всей страны, что создавало значительные логистические сложности и ограничивало доступность РЙТ [15].

К 1980-м гг. РЙТ стала стандартом лечения болезни Грейвса и ДРЩЖ во многих странах. В России систематическое применение РЙТ началось в 1982 г. на базе Медицинского радиологического научного центра в Обнинске, а к 2010-му сеть специализированных центров расширилась до Москвы, Архангельска, Красноярска и других городов [12, 9].

Значительный вклад в развитие радиационной эндокринологии внесли исследования А.А. Войткевича и его учеников. В рамках нового эндокринологического направления в радиационной медицине была детально изучена роль нейроэндокринной системы в патогенезе лучевой болезни. А.А. Войткевич разработал оригинальную концепцию нейроэндокринной дезинтеграции на разных стадиях заболевания, а также провел фундаментальные исследования кинетики восстановления нейросекреторных ядер гипоталамуса, клеток аденогипофиза и периферических эндокринных желез после радиационного воздействия.

Особое место в этих работах занимают исследования И.И. Дедова, проводившиеся в 1964–1972 гг. под руководством А.А. Войткевича. В лаборатории нейроэндокринологии и группе эндокринологии основное внимание уделялось изучению механизмов неспецифического адаптационного синдрома, возникающего под влиянием ионизирующего излучения. Параллельно велись поиски камбиальных и локальных стволовых клеток, способных обеспечивать регенерацию поврежденных тканей после радиационного, травматического и сочетанного поражений. Экспериментальные работы включали анализ восстановления эпителиальной, соединительной, мышечной тканей и эндокринных органов под действием гормонов и проникающей радиации.

В 1973–1982 гг. И.И. Дедов работал в лаборатории экспериментальной эндокринологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР в Москве. В 1976 г. он защитил докторскую диссертацию «Нейроэндокринная функциональная система: онто- и филогенетические, радиационные аспекты».

В 1990-е гг. основные аспекты влияния радиационного воздействия на эндокринные органы были изложены И.И. Дедовым в книге «Радиационная эндокринология» [14]. Были предложены стохастические эффекты после аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) на эндокринную систему, в особенности на дисфункцию щитовидной железы. Впервые было введено понятие «радиационная эндокринология» (рис. 1). Сделан вывод, что в условиях действия малых доз радиации или низкой интенсивности хронического облучения может нарушаться физиологическое течение компенсаторно-восстановительных процессов, реактивности иммунной системы, контролируемых нейроэндокринной

системой, что может сказаться на жизнеспособности облученного организма, органов и тканей. Иницирована идея о необходимости изучения также нестохастических эффектов малых доз с целью определения и установления пределов доз облучения. Несмотря на наличие большого количества работ по влиянию радиации на радиочувствительные ткани (система кровотока, герминативный эпителий), данные по влиянию на нейроэндокринную систему практически отсутствовали. Были приведены результаты острого и хронического радиационного воздействия в опытах на мелких млекопитающих, изучены последствия влияния радиации на гипоталамус, гипофиз, надпочечники, щитовидную железу, половые органы, а также эффективных доз облучения для получения описанных негативных явлений.

С 1993 г. академик И.И. Дедов совместно с О.В. Ремизовым, Н.Ю. Свириденко и рядом других специалистов принимал активное участие в реализации программы «Дети Чернобыля», направленной на диагностику и лечение заболеваний, развившихся у детей после аварии на ЧАЭС. Программа осуществлялась совместно с Московским НИИ педиатрии и в дальнейшем трансформировалась в более широкую инициативу по мониторингу здоровья детей, проживающих вблизи действующих атомных электростанций.

Начиная с 2010 г., в нескольких крупных городах, включая Москву, Архангельск, Красноярск, Челябинск и Тюмень, были открыты отделения радионуклидной терапии, оснащенные современным оборудованием [14].

Особого внимания заслуживает создание Дедовым в 2015 г. отделения ядерной медицины в ФГБУ «Эндокринологический научный центр», где был развернут отдел радионуклидной терапии и диагностики во главе с заведующим Румянцевым П.О. Событие ознаменовало новый этап в развитии терапии радиоактивным йодом. Эндокринологический центр получил возможность применения радикального лечения с использованием радиофармацевтических препаратов для пациентов с гипертиреозом и прооперированных по поводу рака ЩЖ [14]. С момента основания в отделении была развернута активная работа по диагностике заболеваний щитовидной и околощитовидных желез. В последующем спектр исследований был расширен, включив сцинтиграфию надпочечников и молекулярную визуализацию нейроэндокринных опухолей.

На начальном этапе применялись радиофармпрепараты на основе ^{99m}Tc — технетрил и пертехнетат. С 2016 г. в диагностический арсенал были включены изотопический раствор ^{123}I и ^{123}I -MIBG.

В отделении радионуклидной терапии основное внимание было сосредоточено на лечении пациентов с тиреотоксикозом и ДРЩЖ. С самого начала клинической деятельности была принята и реализована стратегия индивидуального дозиметрического обоснования РИТ, что позднее стало рассматриваться как часть тераностического подхода. Уже в первые годы работы были получены значимые результаты по изучению фармакокинетики и фармакодинамики ^{131}I , а также разработаны эффективные методы дозиметрического планирования, обеспечившие высокую клиническую эффективность и безопасность лечения.

С 2017 г. активно внедрялись технологии капсулирования радиоактивного йода и автоматизированные информационные системы поддержки принятия врачебных решений, что значительно повысило стандартизацию и точность лечебного процесса.

Ключевым фактором, определившим в России рост популярности РИТ, стало ее включение в клинические рекомендации по лечению заболеваний щитовидной железы. В отличие от советского периода, когда данный метод применялся преимущественно в случаях, исключающих хирургическое вмешательство, современные протоколы предусматривают его использование как самостоятельный или комбинированный вариант терапии [12, 14]. Например, при ДРЩЖ радиойодтерапия стала неотъемлемой частью послеоперационного лечения, направленного на абляцию остаточной тиреоидной ткани и метастазов.

Несмотря на значительный прогресс, развитие радиойодтерапии в России сталкивается с рядом вызовов. Одной из основных проблем остается неравномерное распределение специализированных центров по регионам, что ограничивает доступность метода для пациентов из удаленных районов. Кроме того, сохраняется дефицит квалифицированных кадров — медицинских физиков и радиохимиков, чья роль в планировании и проведении лечения крайне важна [14].

В заключение стоит отметить, что история радиойодтерапии в СССР и России отражает общемировые тенденции, но с характерным отставанием, обусловленным экономическими и организационными факторами. Тем не менее последние десятилетия демонстрируют устойчивую динамику роста, связанную с развитием инфраструктуры, внедрением современных стандартов и повышением квалификации специалистов. Будущее метода видится в дальнейшей персонализации лечения, основанной на точной дозиметрии и учете индивидуальных особенностей пациентов, что соответствует глобальным трендам ядерной медицины [12, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении последних десятилетий РИТ в России прошла путь от экспериментального метода к высокоэффективной и научно обоснованной клинической технологии. Создание специализированных отделений, таких как Отделение радионуклидной диагностики и терапии в НМИЦ эндокринологии, позволило внедрить современные принципы тераностики, индивидуального дозиметрического планирования и молекулярной визуализации. Большой вклад в развитие РИТ внесли отечественные специалисты в области медицинской физики, разработавшие программно-аппаратные комплексы и методики, соответствующие международным стандартам.

Сегодня одним из ключевых направлений развития является внедрение персонализированного подхода к лечению тиреотоксикоза, опирающегося не только на клинические показания, но и на фармакокинетические параметры конкретного пациента. Важно отметить, что современные европейские рекомендации (в частности, EANM и ETA) указывают на возможность раннего назначения радиойодтерапии при тиреотоксикозе без

длительной предварительной медикаментозной терапии, особенно в случае рецидивирующего течения или низкой эффективности тиреостатиков. Подобный подход заслуживает более широкого распространения и в отечественной практике.

Перспективы РИТ в России связаны с дальнейшей стандартизацией протоколов, адаптацией международных гайдлайнов, расширением применения тераностических методов, а также интеграцией информационно-технологических решений и биомаркеров для прогнозирования эффективности и безопасности лечения. Учитывая накопленный клинический опыт, кадровый потенциал и научную базу, российская школа радионуклидной терапии обладает всеми ресурсами для выхода на международный уровень в рамках персонализированной эндокринной онкологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Работа по подготовке рукописи проведена в рамках государственного задания «Исследование фармакобезопасности тераностических радиофармацевтических лекарственных препаратов с использованием гибридной молекулярной визуализации в диагностике и лечении эндокринных и онкологических заболеваний в детской и взрослой возрастных группах». Регистрационный №ЕГИСУ НИОКТР 123021000041-6.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Румянцев П.О., Корнев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т.11. — №4. — С.51–55. [Rumiantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(4):51-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015451-55>
2. Шеремета М.С., Корчагина М.О., Пешева Е.Д., Фадеев В.В. Радиоактивный йод в лечении болезни Грейвса: история и современное представление о радионуклидной терапии. // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т.94. — №10. — С.1211–1215. [Sheremeta MS, Korchagina MO, Pesheva ED, Fadeev VV. Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease: history and the current concept of radionuclide therapy. *Therapeutic Archive*. 2022;94(10):1211–1215. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201887>
3. Fahey FH, Grant FD, Thrall JH. Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2017;4(1):15 doi: <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0182-7>
4. Hertz B. Dr. Saul Hertz (1905–1950) Discovers the Medical Uses of Radioactive Iodine: The First Targeted Cancer Therapy [Internet]. *Thyroid Cancer - Advances in Diagnosis and Therapy*. InTech; 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/64609>
5. Marinelli LD. Dosage determination in the use of radioactive isotopes. *J Clin Invest*. 1949;28(6 Pt 1):1271-1280. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI102194>
6. Chapman EM, Evans RD. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *JAMA*. 1946;131(2):86–91. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1946.02870190010003>
7. Seidlin SM, Rossman I, Oshry E, Siegel E. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: a six-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab*. 1949;9(11):1122–1137. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-9-11-1122>
8. Borges de Souza P, McCabe C. Radioiodine treatment: an historical and future perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(10):T121–T124 doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0037>
9. Фадеев В.В., Петрова Н.Д. Из истории лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом в России. // *Проблемы эндокринологии*. — 1998. — Т.44. — №2. — С.54. [Fadeev VV, Petrova ND. From the history of treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine in Russia. *Problems of Endocrinology*. 1998;44(2):54-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl199844254-54>
10. Quimby EH, Werner SC. Late radiation effects in roentgen therapy for hyperthyroidism. *JAMA*. 1949;140(12):1046. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1949.02900470050018>
11. ICRP, 1955. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Br. J. Radiol. Suppl. 6
12. Румянцев П.О., Корнев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2015. — Т.11. — №4. — С.51–55. [Rumiantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Clinical and experimental thyroidology*. 2015;11(4):51-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket2015451-55>
13. Фадеев В.В., Петрова Н.Д. Из истории лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом в России. // *Проблемы эндокринологии*. — 1998. — Т.44. — №2. — С.54 [Fadeev VV, Petrova ND. From the history of treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine in Russia. *Problems of Endocrinology*. 1998;44(2):54-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl199844254-54>
14. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. — М.: Медицина, 1993. [Dedov VI, Dedov II, Stepanenko VF. Radiation endocrinology. Moscow: Meditsina; 1993 (In Russ.)]

Рукопись получена: 30.06.2025. Одобрена к публикации: 15.07.2025. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рейнберг Мария Валентиновна**, аспирант [Maria V. Reinberg, MD, PhD student], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1632-2197>; SPIN-код: 7959-9623; e-mail: mreinberg911@gmail.com

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

Фролов Кирилл Владимирович, инженер-радиохимик [Kirill V. Frolov, radiochemical engineer]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7914-4347>; SPIN: 9003-3890; e-mail: f-kir00@yandex.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Шеремета М.С., Рейнберг М.В., Фролов К.В., Мельниченко Г.А. История развития радиойодтерапии в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13633>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheremeta MS, Reinberg MV, Frolov KV, Melnichenko GA. The History of the Development of Radioiodine Therapy in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13633>

АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА: ПУТЬ К ПОНИМАНИЮ АГРЕССИВНОЙ ФОРМЫ. КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ АГРЕССИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА



© З.Ю. Халимова, О.Т. Азимова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии
им. акад. Ё.Х. Туракулова, Ташкент, Узбекистан

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время, в связи с отсутствием четких критериев прогнозирования агрессивного течения аденом гипофиза, актуальной является задача поиска диагностических маркеров. В качестве таковых могут выступать в том числе генетические маркеры, так как их определение возможно на ранних стадиях патологического процесса.

ЦЕЛЬ. Изучить распространенность генотипических полиморфизмов G634C гена VEGFA (локус rs2010963), C/T гена TP53_2 (локус rs17884159), C/T гена HIF1A (локус rs11549465) и G-197A гена IL-17A в выборке пациентов с агрессивными аденомами гипофиза (ААГ), а также их связь с развитием различных клинических вариантов агрессивного течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование включены 100 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом аденомы гипофиза (основная группа) и 83 практически здоровых человека (контрольная группа). Полиморфизм изучаемых генов исследовали методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов SNP-экспресс в режиме real-time («Синтол», Россия). Интерпретация результатов проводилась с использованием программного обеспечения «RotorGene» прибора ПЦР-РВ. В исследование также включены общеклинические, биохимические и гормональные исследования, кроме того — инструментальные и нейровизуализационные методы, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) хиазмально-селлярной области и статистический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проведенное исследование показало, что гетерозиготная мутация (G/C) полиморфизма G634C гена VEGFA зафиксирована в 21 случае (26%), а гомозиготная мутация с полной заменой гуанина (G) на цистеин (C) в позиции 634 (C/C) выявлена в 4 случаях. У пациентов с инвазивными аденомами гипофиза (АГ) гетерозиготный вариант (G/C) встречается в два раза чаще — 32,7% (n=17) по сравнению с контрольной группой — 15,7% (n=13). Гомозиготный генотип (C/C) также чаще наблюдается у пациентов с инвазивным ростом АГ — 7,7% (n=4) по сравнению с контрольной группой.

Гетерозиготный вариант (C/T) гена HIF1A выявлялся значительно чаще ($p=0,02$) у пациентов с инвазивными аденомами по сравнению с контрольной группой: 25% (n=13) и 9,8% (n=8) соответственно. При неинвазивных АГ этот генотип встречался в 3 раза реже. Изучение полиморфизма TP53_2 (локус rs17884159) показало, что у пациентов с инвазивными АГ частота гетерозиготного варианта (C/T) была значительно выше — 15,4% (n=8) по сравнению с контрольной группой — 4,8% (n=4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенный генетический анализ полиморфизмов генов VEGFA, HIF1A, TP53_2 и IL-17A выявил значимые отклонения, подтверждающие их практическую значимость в ранней диагностике агрессивного течения аденом гипофиза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденомы гипофиза; агрессивные аденомы гипофиза; генетические маркеры; ген VEGFA; ген TP53_2; ген HIF1A; ген IL-17A.

PITUITARY ADENOMAS: A PATHWAY TO UNDERSTANDING THE AGGRESSIVE FORM. CLINICAL GENETIC ANALYSIS OF POTENTIAL PROGNOSTIC MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF AGGRESSIVE PITUITARY ADENOMAS

© Zamira Y. Khalimova, Ozoda T. Azimova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov,
Tashkent, Uzbekistan

BACKGROUND. Currently, due to the lack of clear criteria for predicting the aggressive course of pituitary adenomas (APA), the search for diagnostic markers is highly relevant. Genetic markers, among others, may serve as such markers since their identification is possible at early stages of the pathological process.

OBJECTIVE. To study the prevalence of genotypic polymorphisms G634C of the VEGFA gene (locus rs2010963), C/T of the TP53_2 gene (locus rs17884159), C/T of the HIF1A gene (locus rs11549465), and G-197A of the IL-17A gene in a sample of patients with APA and their association with the development of various clinical variants of the aggressive course of the disease.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025

Проблемы эндокринологии 2025;71(4):9-15

Received: 08.07.2024. Accepted: 23.01.2025.

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13487>



Problems of Endocrinology. 2025;71(4):9-15

MATERIALS AND METHODS. The study included 100 patients with a clinically confirmed diagnosis of pituitary adenoma (main group) and 83 practically healthy individuals (control group). The polymorphism of the studied genes was analyzed using allele-specific polymerase chain reaction (PCR) with SNP-Express reagent kits in real-time mode ("Sintol", Russia). The interpretation of the results was carried out using the "RotorGene" software of the PCR-RV device. The study also included general clinical, biochemical, and hormonal tests, as well as instrumental and neuroimaging methods, including magnetic resonance imaging (MRI) of the chiasmatic-sellar region and statistical analysis.

RESULTS. The study showed that the heterozygous mutation (G/C) of the G634C VEGFA polymorphism was recorded in 21 cases (26%), and the homozygous mutation with a complete replacement of guanine (G) by cysteine (C) at position 634 (C/C) was detected in 4 cases. In patients with invasive pituitary adenomas (PA), the heterozygous variant (G/C) was twice as frequent — 32.7% (n=17) compared to the control group — 15.7% (n=13). The homozygous genotype (C/C) was also more frequently observed in patients with invasive PA growth — 7.7% (n=4) compared to the control group.

The heterozygous variant (C/T) of the HIF1A gene was significantly more common ($p=0.02$) in patients with invasive adenomas compared to the control group: 25% (n=13) and 9.8% (n=8), respectively. In non-invasive PAs, this genotype was observed three times less frequently. The study of TP53_2 polymorphism (locus rs17884159) showed that in patients with invasive PAs, the frequency of the heterozygous variant (C/T) was significantly higher — 15.4% (n=8) compared to the control group — 4.8% (n=4).

CONCLUSION. The conducted genetic analysis of polymorphisms in the VEGFA, HIF1A, TP53_2, and IL-17A genes revealed significant deviations, confirming their practical significance in the early diagnosis of aggressive pituitary adenomas.

KEYWORDS: pituitary adenomas; aggressive pituitary adenomas; genetic markers; VEGFA gene; TP53_2 gene; HIF1A gene; IL-17A gene.

ОБОСНОВАНИЕ

Аденомы гипофиза — это часто встречающиеся новообразования, большинство из которых имеют доброкачественную природу и остаются клинически незначимыми. Клинически значимые аденомы развиваются в результате соматических и герминативных мутаций, характеризуются неконтролируемой секрецией гормонов и ростом самой опухоли [1, 2]. В некоторых случаях аденомы могут проявлять агрессивное течение, однако их злокачественное перерождение встречается крайне редко. Гормонально-активные аденомы клинически проявляются в виде акромегалии, гигантизма, болезни Кушинга и других патологических состояний, характеризующихся избыточной секрецией гормонов [3].

Термин «агрессивная аденома гипофиза» (ААГ) имеет разные трактовки и применяется для обозначения АГ, характеризующихся инвазивным ростом, крупными размерами (гигантские аденомы) или резистентностью к специфической терапии. Однако консенсус по данному термину до сих пор не достигнут, что затрудняет объективную оценку реальной эпидемиологической ситуации [4, 5]. Хотя агрессивные аденомы гипофиза чаще всего диагностируются как макроаденомы, размер опухоли не всегда коррелирует с агрессивным течением, как это демонстрируют гигантские лактотропные опухоли, которые могут быть высокочувствительными к медикаментозному лечению. Более того, эффективность хирургического вмешательства не зависит исключительно от размеров опухоли [6, 7, 8].

Распространенность ААГ оценивалась на основе анализа серий клинических случаев. Согласно имеющимся данным, доля инвазивных АГ и послеоперационных рецидивов составляет около 2% среди макроаденом, причем эта пропорция выше для секреторных опухолей [4]. В настоящее время в Узбекистане создан единый национальный регистр аденом гипофиза (АГ), включающий статистические данные всех пациентов, обратившихся в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокрино-

логии им. акад. Ё.Х. Туракулова (Свидетельство о регистрации базы данных в агентстве по интеллектуальной собственности РУЗ № BGU 00399). По данным регистра, агрессивные формы АГ составляют от 25 до 50% всех случаев и требуют особого внимания.

В настоящее время клинические исследования уделяют повышенное внимание критериям агрессивного течения АГ, что нашло отражение в 5-й редакции классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 г. [2, 7]. Не существует единого мнения относительно критериев быстрого роста АГ, который является одним из признаков агрессивного течения. Подобно другим солидным опухолям, для объективной оценки размеров аденом гипофиза может применяться методология RECIST 1.1, позволяющая точно оценивать ответ опухоли на терапию, так как этот показатель коррелирует с объемом опухоли. Согласно этим критериям, значительным ростом опухоли считается увеличение диаметра на 20%. Однако рост АГ можно считать аномальным только в случаях, когда значительное увеличение размеров происходит в течение определенного периода [6, 9].

Главным ограничением в оценке агрессивного течения АГ является отсутствие прогностических маркеров с высокой степенью чувствительности [10, 11, 12]. Согласно одной из классификаций ВОЗ, критерием агрессивности и инвазивности опухоли является показатель пролиферации, который определяется по числу митозов и индексу Ki-67. Однако пороговые значения для этих параметров пока не установлены. Несмотря на то, что наличие данных признаков коррелирует с высоким риском и неблагоприятным прогнозом, данный показатель не всегда адекватно отражает особенности клинического течения АГ. Позже, в дополнение к гистологической градации ВОЗ, была предложена пятиуровневая система прогнозирования клинического течения АГ, включающая показатели инвазии и пролиферации, такие как митотический индекс >2 , Ki-67 $\geq 3\%$ и иммунопозитивность p53. Эта система оценки была проверена в четырех независимых когортных исследованиях, охвативших 1992 пациента. Опухоли класса 2b (инвазивные и пролиферативные), составляющие от 5,4 до 8,8% хирургических серий,

ассоциируются с повышенным риском рецидива или прогрессирования, несмотря на медикаментозную терапию [6, 13, 14].

В связи с вышеизложенным, поиск специальных критериев для прогнозирования агрессивного течения АГ является актуальным и востребованным направлением научных исследований, имеющим важное практическое значение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение распространенности генотипических полиморфизмов G634C гена VEGFA (локус rs2010963), C/T гена TP53_2 (локус rs17884159), C/T гена HIF1A (локус rs11549465) и G-197A гена IL-17A в выборке пациентов с агрессивными аденомами гипофиза (ААГ), а также их связи с развитием различных клинических вариантов агрессивного течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. академика Ё.Х. Туракулова МЗ.Р.Уз. Исследуемая выборка пациентов с АГ была отобрана из созданного на базе центра регистра пациентов с АГ.

Характеристика клинического материала

Критерии включения (основная группа): гормонально активные и гормонально неактивные аденомы с эндо-, инфра-, супраселлярным и тотальным ростом, микроаденомы (размером менее 1 см) и макроаденомы (размером

более 1 см) и гигантские аденомы (размером более 4 см), имеющие агрессивное течение (рецидивирующее, резистентность, быстрый рост и визуализационных характеристик агрессивного роста).

Критерии исключения: онкологический анамнез, сопутствующие генетические заболевания.

По результатам отбора в основную группу было включено 52 больных с ААГ.

29 пациентов с АГ без признаков агрессивного течения были включены в группу сравнения.

В качестве контрольной группы была отобрана однородная по полу и возрасту группа из 83 субъектов, у которых нет клинических признаков АГ.

Возрастная и гендерная характеристики пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Основная группа, 52 больных с ААГ, была разделена на 2 подгруппы в зависимости от степени инвазии: основная группа 1 — 22 больных с инвазивными аденомами гипофиза с 1–2 степенью роста и основная группа 2 — 30 больных с 3–4 степенью инвазивности.

На графике 1 представлено распределение пациентов по гормональной активности опухоли.

Дизайн исследования

Исследование носило ретроспективный сравнительный характер с определением частоты встречаемости генотипических полиморфизмов G634C гена VEGFA (локус rs2010963), C/T гена TP53_2 (локус rs17884159), C/T гена HIF1A (локус rs11549465) и G-197A гена IL-17A в группах пациентов с ААГ, АГ без признаков агрессивного течения, а также здоровых лиц с оценкой связи между носительством определенного генотипа с особенностями клинического течения заболевания.

Таблица 1. Возрастная и гендерная характеристики пациентов в исследуемых группах

	Основная группа — пациенты с ААГ (n=52)		Сравнительная группа — пациенты с АГ без признаков агрессивного течения (n=29)		Контрольная группа — здоровые лица (n=83)	
	%	n	%	n	%	n
Мужчины	34	65,3	17	58,6	53	63,8
Женщины	18	34,7	12	41,4	30	36,1
Возраст (M±m)	33,9±10,3		37,3±9,3		39,4±14,3	

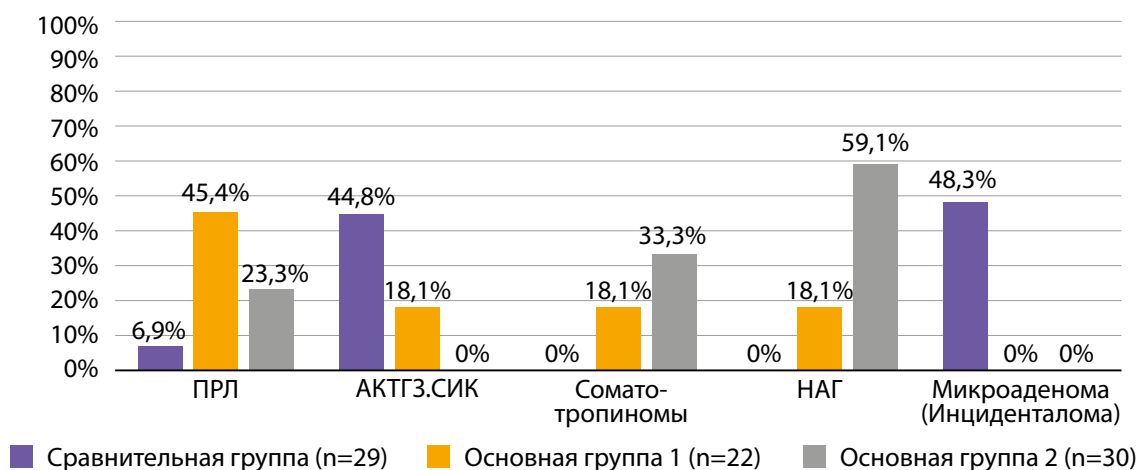


Рисунок 1. Распределение в исследуемых группах АГ по гормональной активности.

Методы исследования

Для решения исследовательских задач использованы общеклинические, биохимические и гормональные исследования, а также специальные методы, включая молекулярно-генетический анализ полиморфизмов с применением полимеразно-цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Кроме того, применялись инструментальные и нейровизуализационные методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) хиазмально-селлярной области, а также статистические методы анализа данных.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории молекулярно-генетического отдела Специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Материалом исследования служила кровь пациентов. Определение полиморфизмов генов G634C VEGFA (локус rs2010963), C/T TP53_2 (локус rs17884159), C/T HIF1A (локус rs11549465) и G-197A IL-17A выполнялось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для исследования использовались наборы реагентов SNP-экспресс в режиме real-time («Синтол», Россия). Интерпретация полученных данных осуществлялась с использованием программного обеспечения RotorGene прибора ПЦР-РВ (RT-PCR).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Осуществлен сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизмов генов VEGFA, TP53, HIF-1 α , IL-17A в трех исследуемых группах: неинвазивные АГ (29 больных), инвазивные АГ (52 больных) и контрольная группа (83 здоровых лиц) (табл. 2–5).

В ходе исследования были выявлены значимые различия в частоте встречаемости генотипов полиморфизма G634C гена VEGFA между контрольной и основной группами. Генотип G/G встречался в основной группе более чем в 2,5 раза реже по сравнению с контрольной группой. В то же время генотип G/C, напротив, встречался в основной группе в 2,6 раза чаще, что могло указывать на его связь с предрасположенностью ААГ. Частота генотипа C/C также была выше в основной группе, однако различия не достигли статистической значимости, что не позволило сделать однозначные выводы о его влиянии. При сравнении контрольной и сравнительной групп значимых различий в распределении генотипов не было выявлено, что свидетельствовало об их схожести по частоте встречаемости. Таким образом, полученные результаты указывали на возможную роль генотипа G/C в повышении риска развития ААГ.

В ходе исследования частоты распределения генотипов полиморфизма C/T гена HIF1 α (rs11549465) было выявлено, что генотип C/C встречался в основной группе в 3,7 раза реже по сравнению с контрольной группой. В то же время генотип C/T встречался в основной группе в 3,1 раза чаще, что указывало на его потенциальную связь с предрасположенностью к агрессивному течению АГ. Частота генотипа T/T также была выше в основной группе, однако различия не достигли статистической значимости, что не позволило сделать окончательные выводы о его влиянии. Таким образом, результаты исследования показали, что генотип C/T мог быть ассоциирован с более агрессивным течением АГ, тогда как генотип C/C, напротив, ассоциирован с АГ без агрессивного течения или с отсутствием АГ.

Таблица 2. Частота распределения генотипов полиморфизма G634C гена VEGFA (rs2010963) в исследуемых группах

Генотип	Контрольная группа n=83 (%)	Сравнительная группа n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Контрольная группа n=83 (%)	Основная группа n=52 (%)	OR (95%CI)	p
G/G	68 (81,9)	25 (86,2)	1,37 (0,4–4,5)	0,59	68 (81,9)	31 (59,6)	0,32 (0,14–0,71)	0,005
G/C	13 (15,7)	4 (13,8)	0,86 (0,25–2,8)	0,8	13 (15,7)	17 (32,7)	2,6 (1,14–5,98)	0,02
C/C	2 (2,4)	-	-	-	2 (2,4)	4 (7,7)	3,3 (0,6–19,1)	0,17

Таблица 3. Частота распределения генотипов полиморфизма C/T гена HIF1 α (rs11549465) в исследуемых группах

Генотип	Контрольная группа n=83 (%)	Сравнительная группа n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Контрольная группа n=83 (%)	Основная группа n=52 (%)	OR (95%CI)	p
C/C	74 (89,2)	25 (86,2)	0,76 (0,21–2,68)	0,67	74 (89,2)	36 (69,2)	0,27 (0,11–0,67)	0,005
C/T	8 (9,6)	4 (13,8)	1,5 (0,4–5,4)	0,53	8 (9,6)	13 (25,0)	3,1 (1,2–8,1)	0,02
T/T	1 (1,2)	0 (0,0)	-	-	1 (1,2)	3 (5,8)	5,0 (0,5–49,6)	0,16

Таблица 4. Частота распределения генотипов полиморфизма C/T гена TP53_2 (rs17884159) в исследуемых группах

Генотип	Контрольная группа n=83 (%)	Сравнительная группа n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Контрольная группа n=83 (%)	Основная группа n=52 (%)	OR (95%CI)	p
C/C	79 (95,2)	26 (89,6)	2,3 (0,47–10,8)	0,30	79 (95,2)	43 (82,7)	0,24 (0,07–0,83)	0,02
C/T	4 (4,8)	3 (10,3)	2,3 (0,47–10,8)	0,30	4 (4,8)	8 (15,4)	3,6 (1,02–12,6)	0,04
T/T	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	0 (0,0)	1 (1,9)	-	-

Таблица 5. Частота распределения генотипов полиморфизма G-197A в гене IL17A в исследуемых группах

Генотип	Контрольная группа n=83 (%)	Сравнительная группа n=29 (%)	OR (95%CI)	p	Контрольная группа n=83 (%)	Основная группа n=52 (%)	OR (95%CI)	p
G/G	53 (63,9)	20 (69,0)	1,25 (0,5–3,1)	0,61	53 (63,9)	29 (55,8)	0,71 (0,35–1,44)	0,34
G/A	26 (31,3)	8 (27,6)	0,83 (0,32–2,1)	0,70	26 (31,3)	19 (36,5)	1,26 (0,60–2,6)	0,53
A/A	4 (4,8)	1 (3,4)	0,70 (0,07–6,6)	0,75	4 (4,8)	4 (7,7)	1,64 (0,39–6,8)	0,49

В ходе исследования частоты распределения генотипов полиморфизма C/T гена TP53_2 (rs17884159) было выявлено, что генотип C/C встречался в основной группе реже, чем в контрольной, почти в 4 раза. В то же время частота генотипа C/T была в основной группе в 3,6 раза выше по сравнению с контрольной группой.

В ходе исследования частоты распределения генотипов полиморфизма G-197A в гене IL17A значимых различий между контрольной и основной группами не было выявлено. Генотип G/G встречался в основной группе несколько реже по сравнению с контрольной, однако различия не достигли статистической значимости. Генотип G/A, напротив, встречался в основной группе чаще, но также без достоверных различий. Частота генотипа A/A была несколько выше в основной группе, однако статистически значимые различия отсутствовали.

Для определения взаимосвязи особенностей течения при ААГ и генетических мутациях нами была произведена дифференцировка АГ на первично инвазивные, рецидивирующие после транссфеноидальной аденомэктомии и резистентные к медикаментозной терапии (рис. 2). Генотип G/G для всех исследованных генов чаще встречался у пациентов с первично инвазивными аденомами, что может свидетельствовать о его потенциальной связи с менее агрессивным течением заболевания. В частности, при анализе гена VEGFA данный генотип доминировал среди пациентов с первичной инвазией, тогда как в группах с рецидивирующими и резистентными формами частота его встречаемости была ниже. Аналогичная тенденция наблюдалась для гена HIF-1α, где генотип G/G был наиболее распространен среди пациентов с первичной инвазией, в то время как в группе резистентных опухолей его частота снижалась.

Генотип G/C продемонстрировал более высокую частоту среди пациентов с рецидивирующими и резистентными опухолями, особенно по генам VEGFA, TP53-2

и IL-17A, что может указывать на его возможную связь с развитием устойчивости опухоли и повышенным риском агрессивного течения. Для гена IL-17A данный генотип встречался значительно чаще в группе первично инвазивных опухолей по сравнению с рецидивами, что может свидетельствовать о его потенциальной роли в процессе опухолевой инвазии.

Генотип C/C, напротив, встречался редко во всех исследуемых группах, что может свидетельствовать о его ограниченной роли в развитии и прогрессии заболевания. Его низкая частота не позволила выявить достоверные различия между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали значительные различия в частоте встречаемости полиморфизмов генов G634C VEGFA, C/T TP53_2, C/T HIF1A и G-197A IL-17A среди пациентов с ААГ по сравнению с АГ без признаков агрессивного течения и контрольной группой. Эти данные подтверждают гипотезу о возможной генетической предрасположенности к агрессивному течению АГ и согласуются с результатами аналогичных международных исследований.

Наши результаты демонстрируют, что гетерозиготный вариант (G/C) полиморфизма G634C гена VEGFA встречается в два раза чаще у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза (32,7%), чем в контрольной группе (15,7%). Это согласуется с данными, полученными в исследованиях Smith и соавт. (2019 г.) [15], где частота встречаемости гетерозиготных мутаций в гене VEGFA среди пациентов с инвазивными опухолями гипофиза также была выше, чем среди пациентов с доброкачественным течением. Данный факт свидетельствует о возможной роли VEGFA в ангиогенезе и прогрессии агрессивных форм АГ.

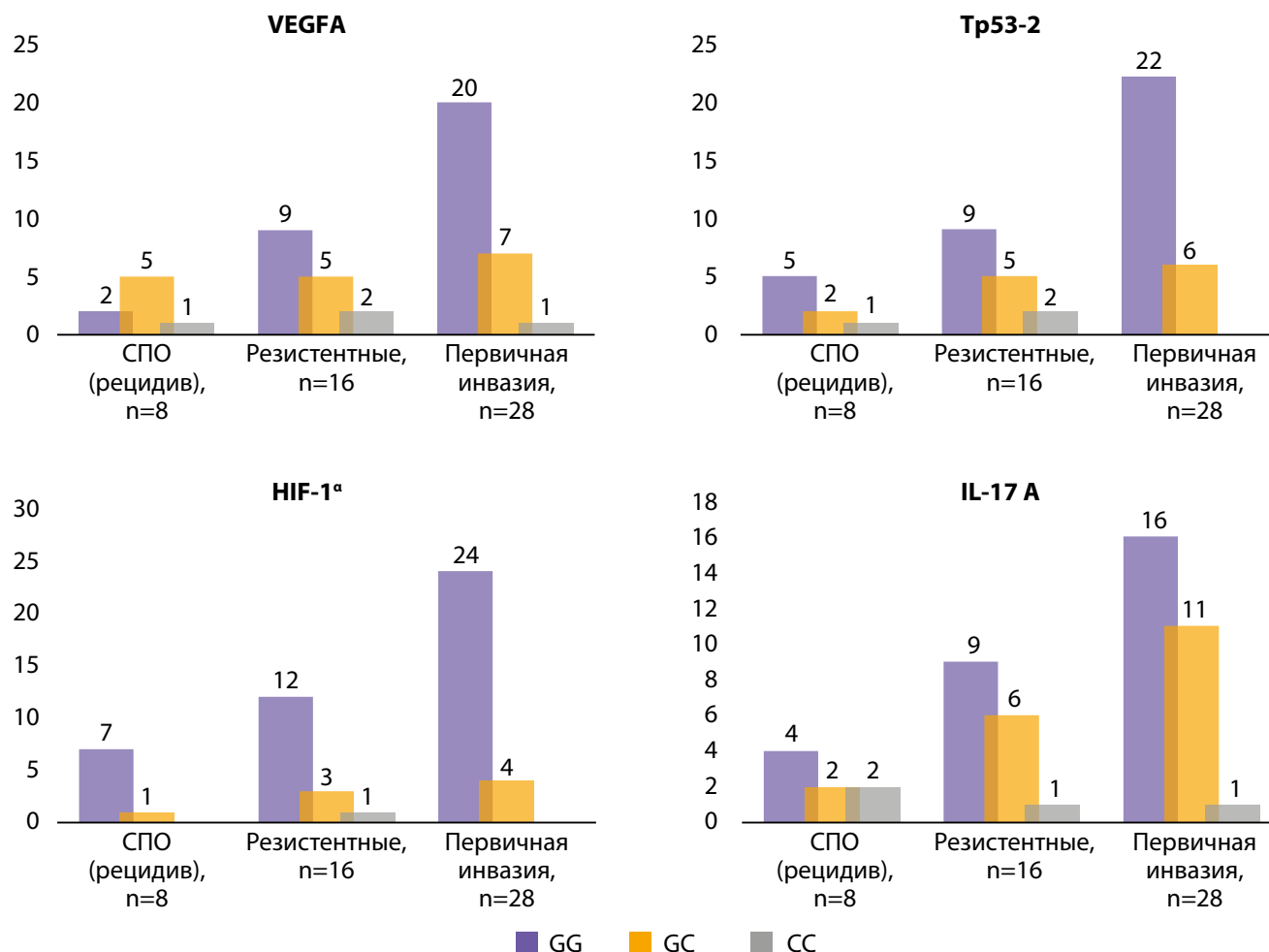


Рисунок 2. Результаты анализа взаимосвязи генетических особенностей при первично инвазивных аденомах, рецидивирующих и резистентных ААГ в сравнительном аспекте.

Полиморфизм С/Т гена TP53_2 также продемонстрировал значимые различия между группами: частота гетерозиготного варианта была значительно выше у пациентов с инвазивными АГ (15,4%), чем в контрольной группе (4,8%). Этот результат соответствует выводам исследования Gonzalez и соавт. (2021 г.) [16], где полиморфизм гена TP53 был идентифицирован как маркер агрессивности солидных опухолей, включая опухоли гипофиза.

Известно, что белок HIF1A является ключевым регулятором гипоксического ответа опухолевых клеток, что подтверждает его участие в опухолевой инвазии. В нашем исследовании гетерозиготный вариант (С/Т) гена HIF1A встречался значительно чаще среди пациентов с агрессивными АГ (25%) по сравнению с контрольной группой (9,8%). Эти данные согласуются с исследованиями Zhang и соавт. (2020 г.) [17], где частота данного полиморфизма была связана с повышенным риском агрессивного течения опухолей головного мозга.

Интересным наблюдением стало отсутствие значимых различий в распространенности полиморфизма G-197A гена IL-17A между группами пациентов с АГ и контрольной группой. Однако более высокие показатели носительства гетерозиготного варианта (G/A) среди пациентов с резистентными формами АГ (36,5%) могут указывать на потенциальную роль воспалительного процесса в развитии устойчивости к медикаментозной терапии. Этот вывод подтверждается данными, представленными

в исследовании Lee и соавт. (2021 г.) [18], где повышенная экспрессия IL-17A коррелировала с резистентностью опухолевых клеток к лечению.

В настоящем исследовании подтверждена ассоциация полиморфизмов генов VEGFA, TP53_2, и HIF1A с различными клиническими вариантами агрессивного течения АГ. Пациенты с инвазивными опухолями имели более высокую частоту мутаций в генах VEGFA и HIF1A, что свидетельствует о возможном вовлечении этих генов в процессы ангиогенеза и гипоксической адаптации опухолевых клеток. В то же время полиморфизм гена TP53_2 был более характерен для пациентов с рецидивами, что подтверждает его роль в нарушении механизмов апоптоза и повышении риска рецидивирования опухоли.

Несмотря на полученные значимые результаты, настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшая выборка пациентов может ограничивать обобщаемость полученных данных. Во-вторых, анализ был проведен только на четырех генетических полиморфизмах, в то время как известно, что агрессивное течение АГ может определяться множеством генетических и эпигенетических факторов.

Выявление генетических предикторов агрессивного течения АГ может способствовать персонализированному подходу к лечению пациентов. Например, пациенты с выявленными мутациями в генах VEGFA и HIF1A могут нуждаться в более агрессивной тактике лечения с ранним применением комбинированной терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования подчеркивают значимость изучения генетических факторов агрессивного течения аденом гипофиза. Определение полиморфизмов генов VEGFA, TP53_2, HIF1A и IL-17A может иметь важное диагностическое и прогностическое значение, позволяя более точно стратифицировать пациентов и разрабатывать персонализированные стратегии ведения.

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории молекулярно-генетического отдела Специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ.РУз, в частности профессору Бобоеву А.Т. за содействие в проведении молекулярно-генетических исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516-524. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
2. Melmed S, Kaiser UB, Lopes MB, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocr Rev*. 2022;43(6):1003-1037. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.2022-01037>
3. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516-524. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
4. Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(2):209-212. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09556-7>
5. Lania AG, Ferrero S, Pivonello R, et al. Evolution of an aggressive prolactinoma into a growth hormone secreting pituitary tumor coincident with GNAS gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):13-17. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1360>
6. Raverot G, Burman P, McCormack A, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1-G24. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0796>
7. Burman P, Casar-Borota O, Perez-Rivas LG, Dekkers OM. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas: From Pathology to Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(7):1585-1601. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad098>
8. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):265-276. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0933>
9. Burman P, Trouillas J, Lusa M, et al. Aggressive pituitary tumours and carcinomas, characteristics and management of 171 patients. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(4):593-605. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-22-0440>
10. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013;126(1):123-135. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1084-y>
11. Langlois F, Lim DST, Yedinak CG, et al. Predictors of silent corticotroph adenoma recurrence; a large retrospective single center study and systematic literature review. *Pituitary*. 2018;21(1):32-40. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0844-4>
12. Manojlovic-Gacic E, Bollerslev J, Casar-Borota O. Invited Review: Pathology of pituitary neuroendocrine tumours: present status, modern diagnostic approach, controversies and future perspectives from a neuropathological and clinical standpoint. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020;46(2):89-110. doi: <https://doi.org/10.1111/nan.12568>
13. Perez-Rivas LG, Simon J, Albani A, et al. TP53 mutations in functional corticotroph tumors are linked to invasion and worse clinical outcome. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):139. doi: <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01437-1>
14. Neou M, Villa C, Armignacco R, et al. Pangenomic Classification of Pituitary Neuroendocrine Tumors. *Cancer Cell*. 2020;37(1):123-134.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.11.002>
15. Smith TR, Lobo M, Maltenfort M, et al. VEGFA polymorphisms and their role in aggressive pituitary adenomas: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1357-1365. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01824>
16. Gonzalez B, Fernandez R, Martinez G, et al. TP53 gene polymorphisms and their association with pituitary adenoma progression. *Oncol Rep*. 2021;45(3):1089-1096. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2021.7983>
17. Zhang X, Wang W, Wei H, et al. HIF1A polymorphism and its potential impact on hypoxia-induced tumor progression in pituitary adenomas. *Mol Med Rep*. 2020;21(2):689-697. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10962>
18. Lee YJ, Park HJ, Kim J, et al. The role of IL-17A in therapy-resistant pituitary tumors: A potential biomarker for aggressive adenomas. *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(5):379-389. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0453>

Рукопись получена: 08.07.2024. Одобрена к публикации: 23.01.2025. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Азимова Озода Талатовна** [Ozoda T. Azimova, PhD]; адрес: 100125, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский р-н, ул. Мирзо-Улугбека, 56 [address: 100125, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Mirzo-Ulugbek street, 56]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-9901>; e-mail: azimova.ozoda26@gmail.com

Халимова Замира Юсуфовна, д.м.н. [Zamira Y. Khalimova, Doctor of Medical Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3041-0268>; e-mail: zam-nar777@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Халимова З.Ю., Азимова О.Т. Аденомы гипофиза: путь к пониманию агрессивной формы. Клинико-генетический анализ потенциальных прогностических маркеров в развитии агрессивных аденом гипофиза // Проблемы эндокринологии. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13487>

TO CITE THIS ARTICLE:

Khalimova ZY, Azimova OT. Pituitary adenomas: a pathway to understanding the aggressive form. Clinical genetic analysis of potential prognostic markers in the development of aggressive pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13487>

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ КУШИНГА — КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ



© А.Б. Кузнецов^{1*}, А.Ю. Григорьев¹, В.А. Кузнецов², Ж.Е. Белая¹, Л.Я. Рожинская¹

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

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

Кортизол-индуцированные дилатационные кардиомиопатии (КИ-ДКМП) являются редкой клинической манифестацией эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). Оптимальное ведение пациентов с КИ-ДКМП представляет собой серьезную проблему в связи с редкостью патологии и отсутствием рекомендаций экспертных сообществ. В статье представлено описание случая успешного ведения пациента с АКТГ-секретирующей опухолью гипофиза и КИ-ДКМП. Пациент 44 лет был госпитализирован с клиническими симптомами выраженной хронической сердечной недостаточности и АКТГ-зависимого ЭГ. По результатам эхокардиографии и коронароангиографии был верифицирован диагноз неишемического поражения миокарда с морфофункциональным фенотипом ДКМП. По данным гормональных и визуализирующих тестов, а также селективного забора крови из нижних каменных синусов была диагностирована АКТГ-секретирующая аденома гипофиза. Планировалось проведение трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии. В связи с наличием симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) и выраженной систоло-диастолической дисфункцией левого желудочка, существенно повышающей риск неблагоприятных периоперационных кардиальных событий, было принято решение отложить вмешательство. После четырех месяцев терапии высокими дозами бета-адреноблокаторов (бетаАБ), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов минералкортикоидных рецепторов, диуретиков, а также ингибиторов стероидогенеза удалось достичь стабилизации состояния пациента и регресса симптомов ХСН. Это позволило выполнить трансназальную трансфеноидальную аденомэктомия со значимым постоперационным снижением уровня АКТГ и кортизола без периоперационных осложнений. При контрольных исследованиях через 6, 12 и 24 месяца после операции отмечено сохранение эукортицизма, регресс симптомов ХСН и прогрессирующее снижение размеров/объемов левого желудочка (ЛЖ) с увеличением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и последующей ее стабилизацией на субнормальном уровне. Гиперсекреция кортизола может приводить к поражению миокарда с клинико-морфологическим фенотипом ДКМП, при этом симптомы ХСН могут быть доминирующей клинической манифестацией ЭГ. Для контроля симптомов ХСН и подготовки пациента с КИ-ДКМП к хирургическим вмешательствам целесообразно применение бетаАБ, ИАПФ, диуретиков, блокаторов МКР и, возможно, ингибиторов стероидогенеза. После нормализации уровня кортизола отмечается регресс симптомов ХСН и существенное уменьшение размеров/объемов камер сердца с увеличением ФВ ЛЖ, что позволяет сделать вывод об обратимости патологического ремоделирования сердца у пациентов с КИ-ДКМП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипофизарная гиперсекреция АКТГ; болезнь Кушинга; дилатационная кардиомиопатия; сердечная недостаточность; описание случая.

DILATED CARDIOMYOPATHY IN A PATIENT WITH CUSHING'S DISEASE — CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT: A CASE REPORT

© Alexander B. Kuznetsov^{1*}, Andrey Y. Grigoryev¹, Vladimir A. Kuznetsov², Zhanna E. Belaya¹, Liudmila Y. Rozhinskaya¹

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

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Cortisol-induced dilated cardiomyopathy (CI-DCM) is a rare manifestation of endogenous hypercortisolism (EH). Optimal management of patients with CI-DCM is a major challenge due to the rarity of the pathology and the lack of expert community guidelines. This article describes a case of successful management of a patient with ACTH-secreting pituitary tumor and CI-DCM.

A 44-year-old patient was hospitalized with symptoms of chronic heart failure (CHF) and EH. The diagnosis of non-ischemic myocardial damage with phenotype of DCM was verified by echocardiography and coronary angiography. According to hormonal and imaging tests, and selective blood sampling from the inferior petrosal sinuses, an ACTH-secreting pituitary adenoma was diagnosed. A transnasal transsphenoidal adenomectomy was planned. Due to the symptoms of CHF and systolo-diastolic dysfunction of the left ventricle (LV), significantly increasing the risk of adverse perioperative cardiac events, the intervention was postponed. Stabilization of the patient's condition was achieved after 4-month therapy with use of betaAB, ACEI, MRA, diuretics, and steroidogenesis inhibitors. Stabilization of the patient's condition allowed to perform

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

transnasal transsphenoidal adenomectomy without perioperative complications, with postoperative decrease of ACTH and cortisol levels. Follow-up examinations demonstrated preservation of eucorticism, regression of CHF symptoms. progressive decrease of LV size/volumes with increase of LVEF.

Cortisol hypersecretion can damage myocardium with a phenotype of DCM, with symptoms of CHF being the dominant clinical manifestation of EH. The use of betaAB, ACEI, diuretics, MRA, and steroidogenesis inhibitors is reasonable to control symptoms of CHF and prepare a patient with CI-DCM for surgical intervention. After normalization of cortisol level, regression of CHF symptoms and significant reduction of heart chamber size/volumes with increase of LVEF are noted, which allows to conclude about reversibility of pathologic cardiac remodeling.

KEYWORDS: pituitary ACTH hypersecretion; Cushing disease; cardiomyopathy, dilated; heart failure; case report.

Кортизол-индуцированная дилатационная кардиомиопатия (КИ-ДКМП) является достаточно редкой клинической манифестацией эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) [1, 2]. Диагностика и оптимальное ведение пациентов с КИ-ДКМП является серьезной мультидисциплинарной проблемой, что обусловлено редкостью данной патологии, отсутствием значимой доказательной базы и рекомендаций экспертных сообществ. Представлено описание клинического случая пациента с АКТГ-секретирующей опухолью гипофиза и КИ-ДКМП.

При описании случая авторы руководствовались рекомендациями CARE [3].

При измерениях и оценке ЭХОКГ-параметров авторы следовали текущим рекомендациям [4, 5].

Пациент 44 лет был госпитализирован в ЭНЦ в июле 2017 г. с жалобами на одышку при незначительных физических нагрузках, выраженные периферические отеки, прогрессирующее увеличение массы тела, повышенную утомляемость.

В 2007 г., в возрасте 34 лет, отмечен дебют артериальной гипертензии (АГ). В последующие два года отмечалось появление и прогрессирование симптомов сердечной недостаточности (СН) в виде одышки и утомляемости при обычных физических нагрузках.

В 2012 г. диагностирована ДКМП, инициирована терапия бета-адреноблокаторами (бетаАБ), блокаторами

рецепторов ангиотензина (БРА), дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов (БМКК) и диуретиками (рис. 1).

В 2015 г. в связи с прогрессированием симптомов СН и резистентностью к проводимой медикаментозной терапии была запланирована имплантация устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии. При предоперационном обследовании было обращено внимание на прогрессирующее увеличение массы тела, выраженную мышечную слабость, плохое заживление кожных микротравм. Тогда же был диагностирован сахарный диабет (СД). Совокупность этих симптомов позволила заподозрить наличие ЭГ. К терапии был добавлен метформин (рис. 1).

В 2016 г. на основании проведенных гормональных тестов у пациента диагностирован АКТГ-зависимый гиперкортицизм, терапия была модифицирована (рис. 1).

При осмотре отмечено наличие ожирения III степени (рост 178 см, вес 142 кг, ИМТ 44,8 кг/м²) с относительно равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки. На коже живота имелись неширокие (менее 1,5 см) розовые стрии. Умеренные отеки стоп и голеней. При аускультации легких хрипов не отмечалось, тоны сердца умеренно приглушены. АД — 160/90 мм рт.ст., пульс 80–100/мин, регулярный.

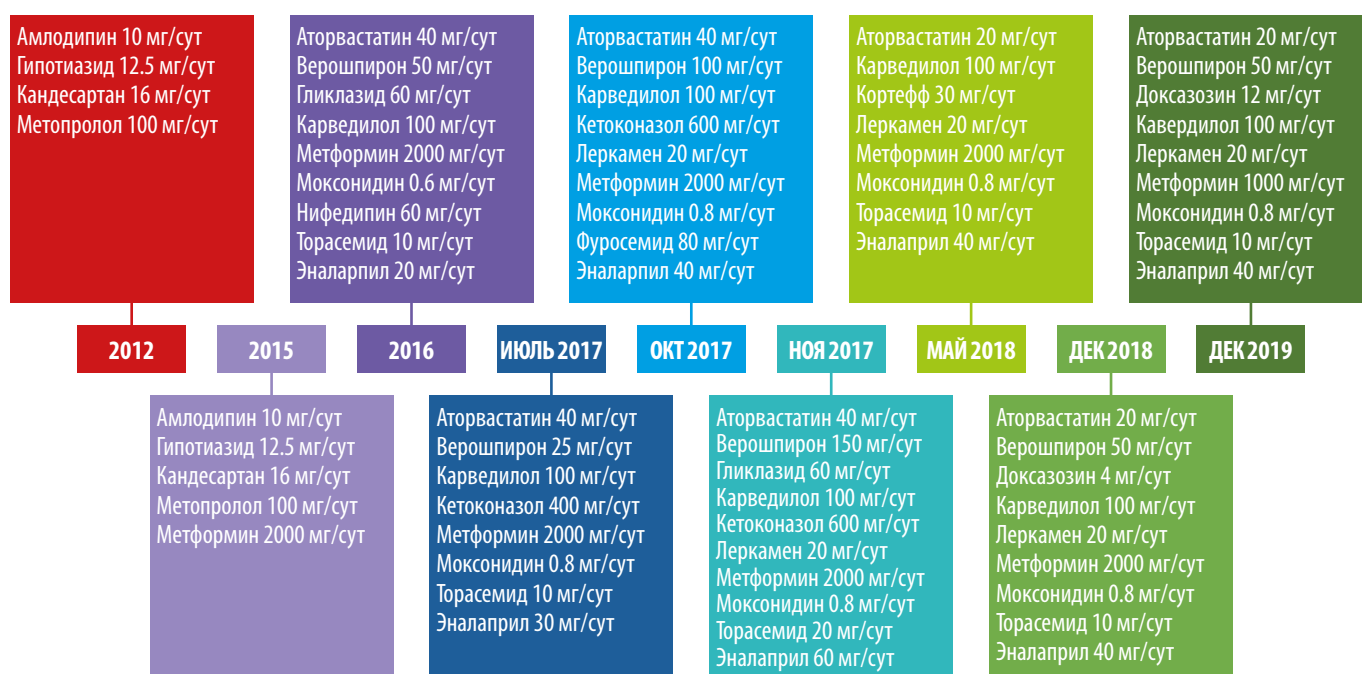


Рисунок 1. Модификация терапии по ходу лечения.



Рисунок 2. Временная последовательность событий.

ВРЕМЕННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ

Представлена на рисунке 2.

ДИАГНОСТИКА

Основной задачей первой госпитализации в ЭНЦ было подтверждение диагноза «ЭГ» и определение его типа. Применяемые гормональные тесты, их значения и референсные интервалы представлены в таблице 1. Результаты тестов позволили подтвердить наличие АКТГ-зависимого гиперкортицизма.

При госпитализации в июле 2017-го были предприняты попытки установить источник гиперсекреции АКТГ. МРТ головного мозга с контрастным усилением не позволила обнаружить визуализируемую аденому гипофиза. Однако селективный забор крови из нижних каменистых синусов выявил выраженный градиент АКТГ «центр-периферия», что позволило сделать вывод о гипофизарном источнике гиперсекреции и подтвердило диагноз болезни Иценко-Кушинга (БИК).

По данным МРТ выявлены дилатация левых камер сердца, гипертрофия ЛЖ, диффузный гипокинез ЛЖ со снижением ФВ ЛЖ до 30%, что соответствует клинико-морфологическому фенотипу ДКМП.

Пациент имел множественные факторы кардиоваскулярного риска (АГ, СД, атерогенная дислипидемия). С целью исключения ишемического генеза дисфункции ЛЖ была проведена коронароангиография (КАГ) (рис. 3). КАГ не выявила поражений коронарных артерий. Таким образом, было подтверждено предположение о неишемическом характере поражения миокарда.

ЛЕЧЕНИЕ

По результатам обследования было принято решение о проведении эндоскопической трансназальной транс-сфеноидальной аденомэктомии.

Хроническая СН (ХСН) с толерантностью к нагрузкам на уровне III функционального класса по NYHA и признаками выраженной систолической дисфункции ЛЖ ассоциируется с высоким риском неблагоприятных периперационных кардиальных и тромбоэмболических

событий. Коллективно было принято решение отложить оперативное вмешательство и стабилизировать состояние пациента. Проводимая терапия была модифицирована — увеличены дозы бетаАБ и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), добавлены моксонидин и кетоконазол (рис. 1).

При госпитализации в октябре 2017 г. для проведения оперативного вмешательства было отмечено прогрессирование симптомов ХСН: выраженное снижение толерантности к нагрузкам с развитием одышки при минимальной физической активности, ночное ортопноэ, выраженные периферические отеки, физикальные симптомы легочного застоя (влажные хрипы в нижних отделах легких), гепатомегалия. Пациент сообщил, что получал предписанную терапию в полном объеме. На ЭХОКГ были отмечены выраженная дилатация левых камер сердца, признаки гипертрофии ЛЖ, диффузный гипокинез ЛЖ с выраженным снижением ФВ ЛЖ (19%), рестриктивная диастолическая дисфункция ЛЖ (рис. 4; табл. 2). Таким образом, несмотря на проводимую терапию, отмечено прогрессирование симптомов ХСН с дальнейшим снижением ФВ ЛЖ и развитием выраженной диастолической дисфункции. **Потребовалась модификация терапии: назначение внутривенных диуретиков (фуросемид 80 мг) в течение 5 дней.** После внутривенной диуретической терапии исчезли эпизоды ночного ортопноэ и физикальная симптоматика легочного застоя, существенно уменьшились периферические отеки. Постоянная пероральная терапия была модифицирована: добавлены БМКК, а также увеличены дозы пероральных диуретиков, ИАПФ, бетаАБ и кетоконазола (рис. 1). Операция была отложена на один месяц.

В ноябре 2017 г. пациент госпитализирован повторно для проведения нейрохирургического лечения. Пациент указал, что принимал предписанную терапию в полном объеме. Каких-либо нежелательных лекарственных реакций не выявлено. На фоне лечения симптомы ХСН заметно регрессировали, толерантность к физическим нагрузкам возросла до уровня II ф.к. по NYHA. Физикальной симптоматики легочного застоя и увеличения печени не отмечалось. При контрольной ЭХОКГ (рис. 5; табл. 3) выявлено уменьшение размеров и объемов левого желудочка,

Таблица 1. Показатели секреции кортизола и АКТГ

Тест/метод	Значение	Референсные значения
Предоперационные показатели		
Кортизол (слюна, утро) (Cobas)	27,0 нмоль/л	6,8–25,9
Кортизол (слюна, вечер) (Cobas)	27,4 нмоль/л	0,5–9,4
Свободный кортизол мочи	507 нмоль/сут	60–413
АКТГ (плазма, утро)	79,91 пг/мл	7–66
АКТГ (плазма, вечер)	96,29 пг/мл	0–30
Постоперационные показатели		
1-е сутки после операции		
Кортизол (кровь, утро) (Cobas)	122 нмоль/л	123–626
АКТГ (утро)	8,76 пг/мл	7–66
6-е сутки после операции		
Кортизол (кровь, утро) (Cobas)	21,66 нмоль/л	123–626
АКТГ (утро)	5,73 пг/мл	7–66
5 месяцев после операции (1-е контрольное исследование)		
Кортизол (кровь, утро) (Cobas)	343,5 нмоль/л	123–626
АКТГ (утро)	28,32 пг/мл	7–66
12 месяцев после операции (после отмены Кортелефа; 2-ое контрольное исследование)		
Кортизол (кровь, утро) (Cobas)	391,2 нмоль/л	123–626
Кортизол (кровь, вечер) (Cobas)	91,48 нмоль/л	46–270
Свободный кортизол мочи	117,6 нмоль/сут	60–413
24 месяца после операции (3-е контрольное исследование)		
Кортизол (кровь, утро) (Cobas)	403 нмоль/л	171–536
Кортизол (кровь, вечер) (Cobas)	73,27 нмоль/л	64–327
Свободный кортизол мочи	203 нмоль/сут	100–379
АКТГ (утро)	44,51 пг/мл	7,2–63,3
АКТГ (вечер)	15,59 пг/мл	2–25,5

значительное увеличение ФВ ЛЖ (до 43%) и снижение класса диастолической дисфункции ЛЖ.

После стабилизации кардиального статуса пациента была проведена эндоскопическая трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. Течение постоперационного периода — без каких-либо кардиальных осложнений. Больной через сутки переведен из ОРИТ в хирургическое отделение.

ИСХОДЫ И КОНТРОЛЬНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

По результатам постоперационных гормональных тестов отмечены снижение уровня АКТГ и кортизола (табл. 1) и развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, что является показателем эффективности/радикальности проведенного вмешательства.

В послеоперационном периоде инициирована заместительная терапия (рис. 1).

При последующих госпитализациях для динамического наблюдения (**май 2018 г.; декабрь 2018 г.;**

декабрь 2019 г.) состояние пациента соответствовало стабильной клинической ремиссии. Заместительная терапия была отменена в декабре 2018 г., в дальнейшем показатели секреции кортизола находились в пределах референсных значений (табл. 1). Толерантность к физическим нагрузкам оставалась на уровне II ф.к. по NYHA. Физикальная симптоматика, характерная для ХСН, отсутствовала. При проведении контрольных ЭХОКГ-исследований отмечалось дальнейшее уменьшение размеров и объемов левого желудочка со стабилизацией ФВ ЛЖ на субнормальном уровне (рис. 6, 7, 8; табл. 4, 5, 6 соответственно). В связи с сохраняющейся АГ поликомпонентная гипотензивная терапия была продолжена в том же объеме с добавлением к ней альфа-адреноблокатора (доксазозин 2 мг два раза в сутки). СД контролировался метформином с достижением целевого уровня гликемии и гликированного гемоглобина. Уровень креатинина оставался стабильным, значимой динамики СКФ обнаружено не было (табл. 7).

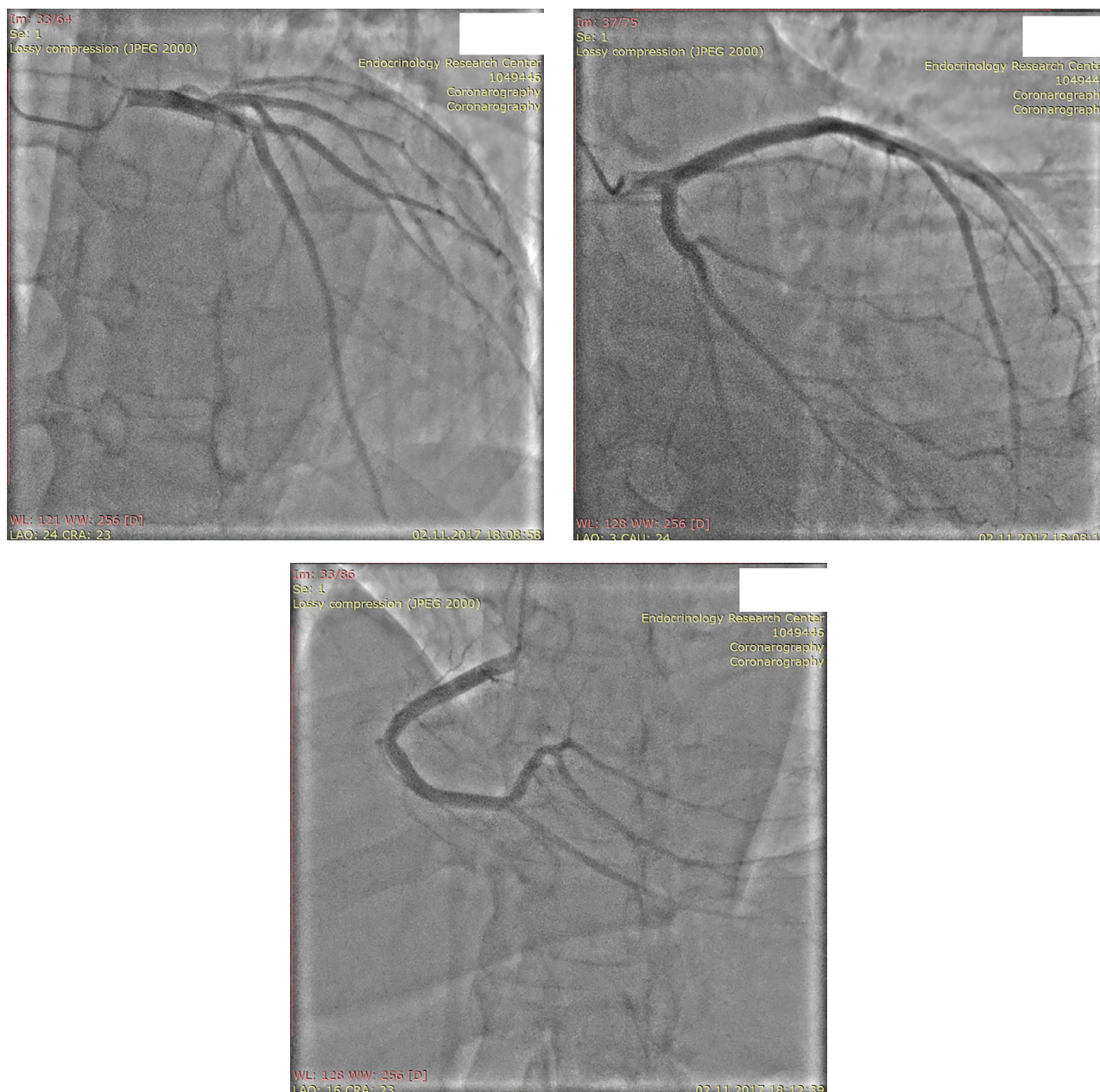


Рисунок 3. Коронароангиография.

Примечание: сверху слева — ствол левой коронарной артерии, сверху справа — передняя межжелудочковая артерия, снизу — правая коронарная артерия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из основных причин смерти пациентов с ЭГ являются сердечно-сосудистые заболевания [6]. БИК ассоциируется с высоким риском инфаркта миокарда/ишемического инсульта [7] и характеризуется высокой распространенностью субклинических атеросклеротических поражений сонных и коронарных артерий [8–11]. Также у пациентов с ЭГ описаны редкие случаи поражения миокарда с морфо-функциональным фенотипом ДКМП [1, 2].

Оптимальное лечение таких пациентов представляет серьезную клиническую проблему. Экспертные рекомендации по ведению таких пациентов отсутствуют. Более того, редкость патологии делает практически невозможным проведение РКИ, которые позволили бы оценить эффективность тех или иных вмешательств с точки зрения доказательной медицины. К настоящему

времени мы обнаружили лишь два нарративных специализированных обзора, в которых представлено краткое описание случаев ДКМП у пациентов с ЭГ [1, 2].

Проблемы ведения пациентов с кортизол-индуцированными ДКМП определяются не только редкостью патологии, но и сложностью диагностики. В нашем случае появление симптомов ХСН предшествовало манифестации типичной симптоматики ЭГ. Несмотря на развитие характерных для ЭГ симптомов, диагноз заподозрен и затем подтвержден только в рамках исследования перед имплантацией устройства для ресинхронизирующей терапии, через 3 года с момента верификации диагноза ДКМП.

Серьезной проблемой также стал выбор оптимальной тактики ведения пациента. Наличие выраженной СН с низкой ФВ ЛЖ не позволяло выполнить оперативное вмешательство в связи с высоким риском неблагоприятных периоперационных кардиальных событий.

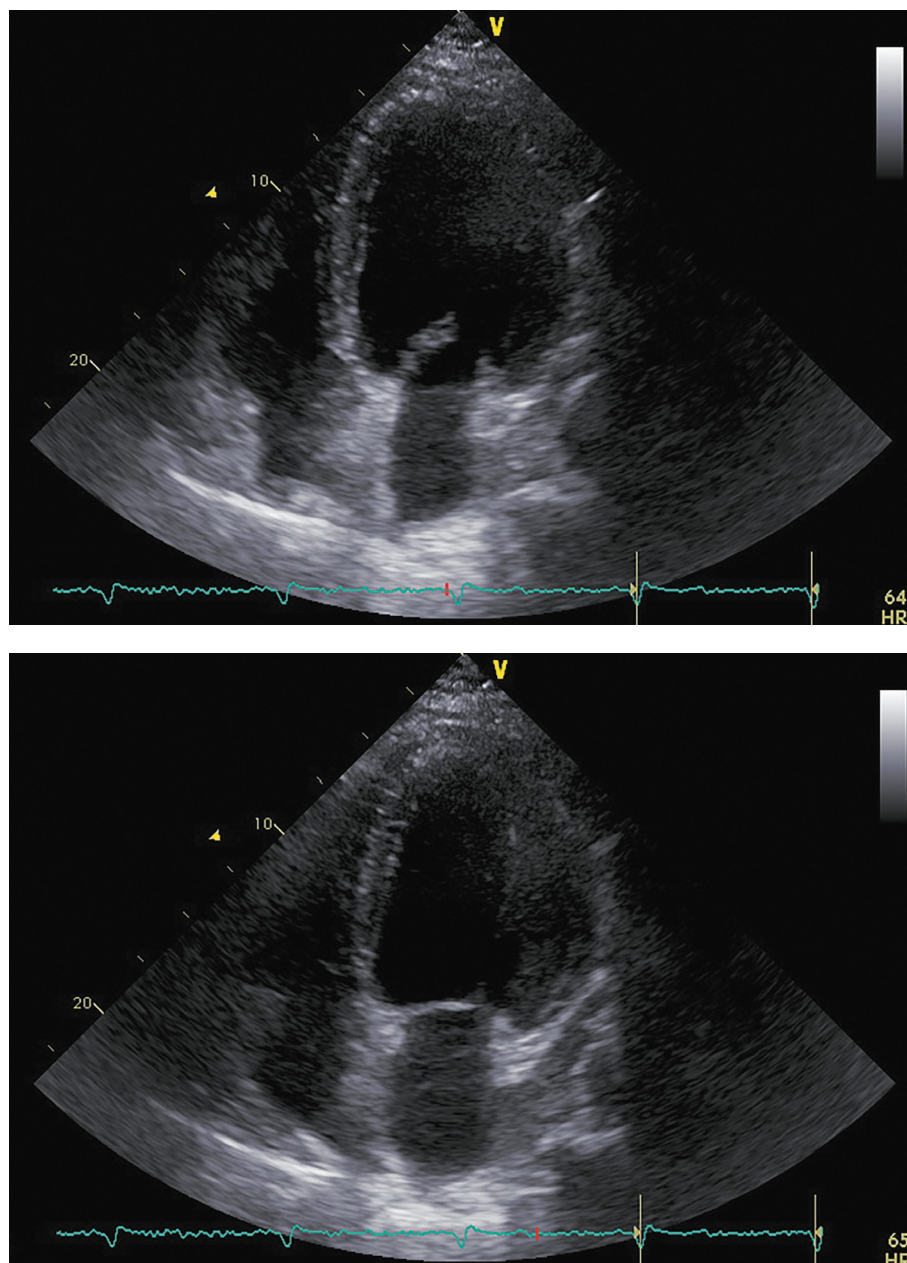


Рисунок 4. ЭХОКГ, 1 месяц до аденомэктомии.

Примечание: верхушечная 4-камерная позиция (сверху представлен кадр в диастолу, снизу — в систолу).

Таблица 2. ЭХОКГ-показатели, 1 месяц до аденомэктомии

Показатель	Значение/индекс
Объем левого предсердия	135 мл/54 мл/м ²
Передне-задний размер левого желудочка	7,20 см/2,89 см/м ²
Конечно-диастолический объем левого желудочка	369 мл/148 мл/м ²
Конечно-систолический объем левого желудочка	297 мл/119 мл/м ²
Локальная кинетика левого желудочка	диффузный гипокинез
Фракция выброса левого желудочка (усреднение по 4- и 2-камерным верхушечным позициям)	19%
Диастолическая функция левого желудочка	градация III, рестриктивный тип
Конечно-диастолическая площадь правого желудочка	27 см ² /10,8 см ² /м ²
Конечно-систолическая площадь правого желудочка	13,5 см ² /5,4 см ² /м ²
Фракция систолического уменьшения площади	50%
Расчетное систолическое давление в легочной артерии	50 мм рт.ст.

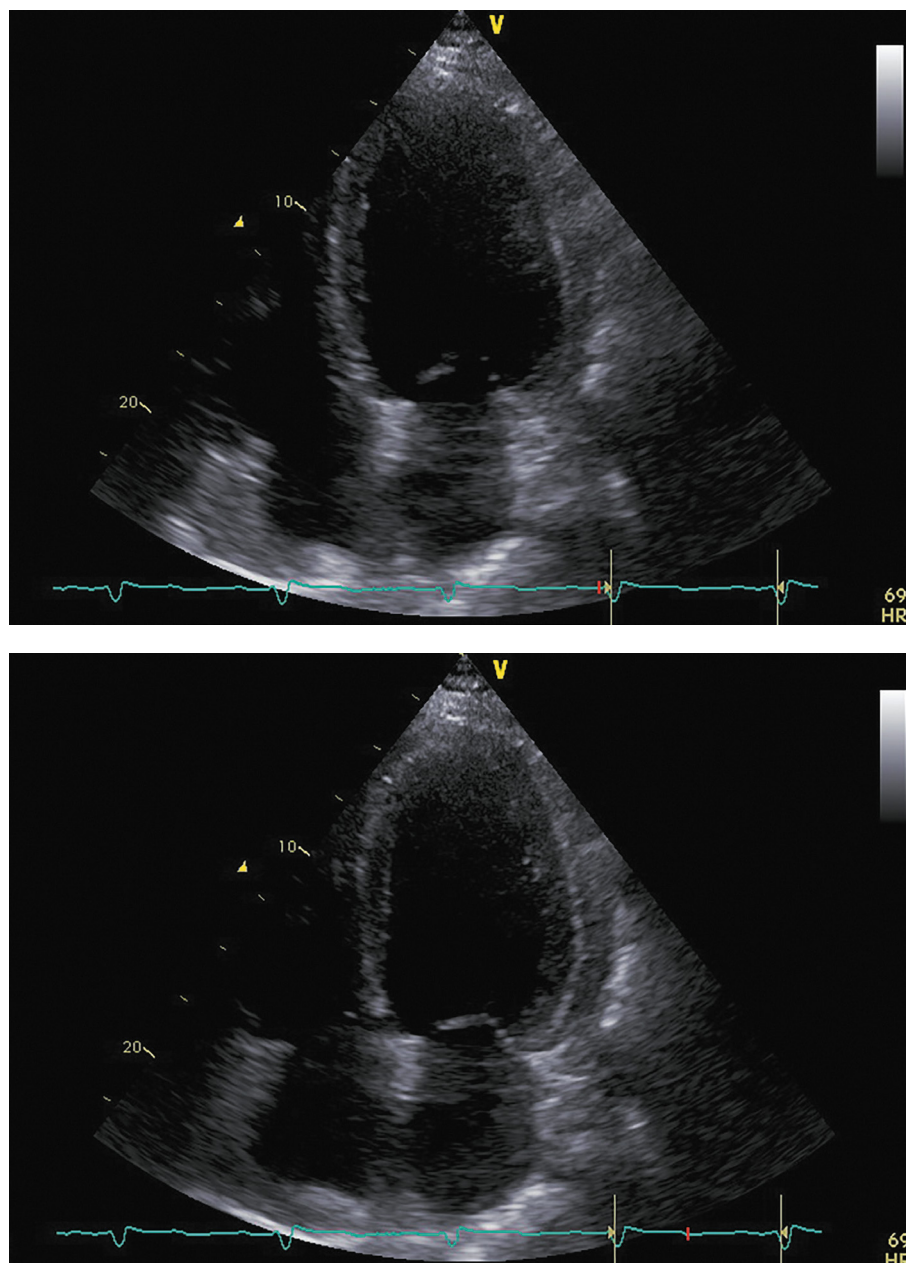


Рисунок 5. ЭХОКГ перед аденомэктомией.

Примечание: верхушечная 4-камерная позиция (сверху представлен кадр в диастолу, снизу — в систолу).

Таблица 3. ЭХОКГ-показатели перед аденомэктомией

Показатель	Значение/индекс
Объем левого предсердия	100 мл/54 мл/м ²
Передне-задний размер левого желудочка	7,20 см/2,89 см/м ²
Конечно-диастолический объем левого желудочка	285 мл/117 мл/м ²
Конечно-систолический объем левого желудочка	162 мл/67 мл/м ²
Локальная кинетика левого желудочка	умеренный диффузный гипокинез
Фракция выброса левого желудочка (усреднение по 4- и 2-камерным верхушечным позициям)	43%
Диастолическая функция левого желудочка	градация II, псевдо-нормальный тип
Конечно-диастолическая площадь правого желудочка	25,0 см ² /10,0 см ² /м ²
Конечно-систолическая площадь правого желудочка	12,0 см ² /4,8 см ² /м ²
Фракция систолического уменьшения площади	52%
Расчетное систолическое давление в легочной артерии	43 мм рт.ст.

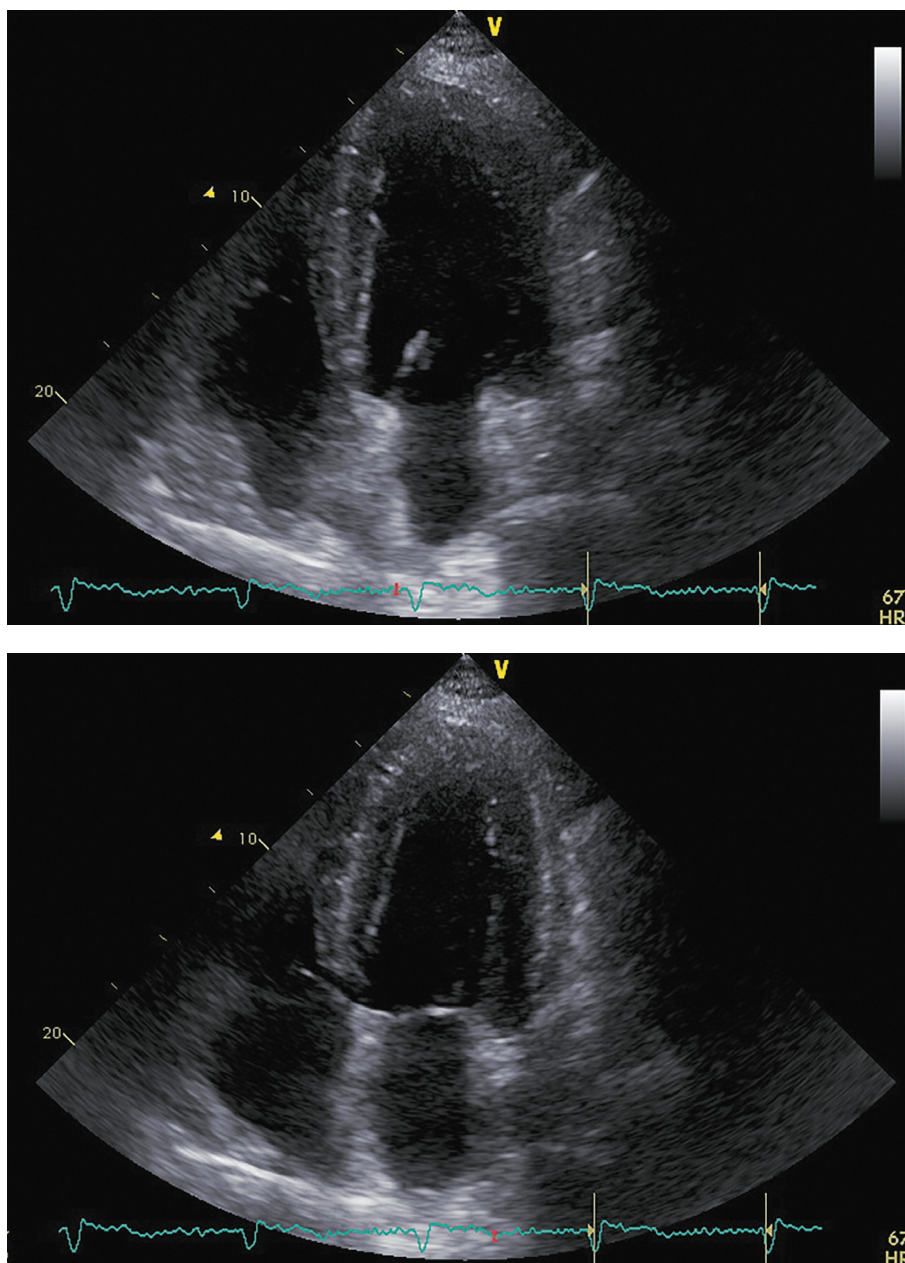


Рисунок 6. ЭХОКГ через 6 месяцев после аденомэктомии.

Примечание: верхушечная 4-камерная позиция (сверху представлен кадр в диастолу, снизу — в систолу).

Таблица 4. ЭХОКГ-показатели через 6 месяцев после аденомэктомии

Показатель	Значение/индекс
Объем левого предсердия	77 мл/33 мл/м ²
Передне-задний размер левого желудочка	6,10 см/2,44 см/м ²
Конечно-диастолический объем левого желудочка	211 мл/91 мл/м ²
Конечно-систолический объем левого желудочка	103 мл/44 мл/м ²
Локальная кинетика левого желудочка	Нормальная кинетика
Фракция выброса левого желудочка (усреднение по 4- и 2-камерным верхушечным позициям)	51%
Диастолическая функция левого желудочка	градация II, псевдо-нормальный тип
Конечно-диастолическая площадь правого желудочка	25,5 см ² /10,9 см ² /м ²
Конечно-систолическая площадь правого желудочка	14,8 см ² /6,4 см ² /м ²
Фракция систолического уменьшения площади	41%
Расчетное систолическое давление в легочной артерии	41 мм рт.ст.

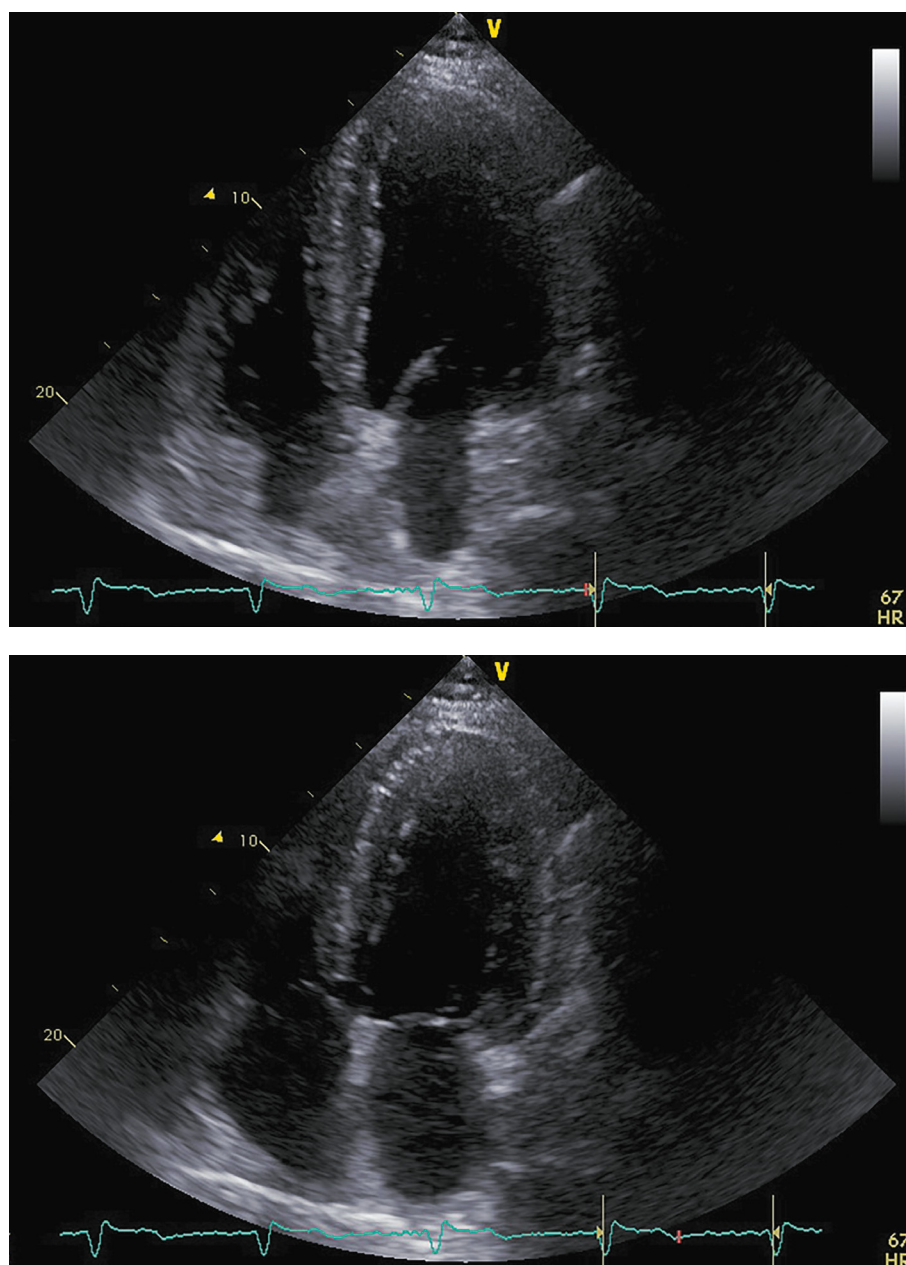


Рисунок 7. ЭХОКГ через 12 месяцев после аденомэктомии.

Примечание: верхушечная 4-камерная позиция (сверху представлен кадр в диастолу, справа — в систолу).

Таблица 5. ЭХОКГ-показатели через 12 месяцев после аденомэктомии

Показатель	Значение/индекс
Объем левого предсердия	81 мл/34 мл/м ²
Передне-задний размер левого желудочка	5,2 см/2,08 см/м ²
Конечно-диастолический объем левого желудочка	174 мл/74 мл/м ²
Конечно-систолический объем левого желудочка	90 мл/38 мл/м ²
Локальная кинетика левого желудочка	Нормальная кинетика
Фракция выброса левого желудочка (усреднение по 4- и 2-камерным верхушечным позициям)	49%
Диастолическая функция левого желудочка	градация I, нарушения релаксации
Конечно-диастолическая площадь правого желудочка	22,9 см ² /9,8 см ² /м ²
Конечно-систолическая площадь правого желудочка	11,2 см ² /4,8 см ² /м ²
Фракция систолического уменьшения площади	51%
Расчетное систолическое давление в легочной артерии	48 мм рт.ст.

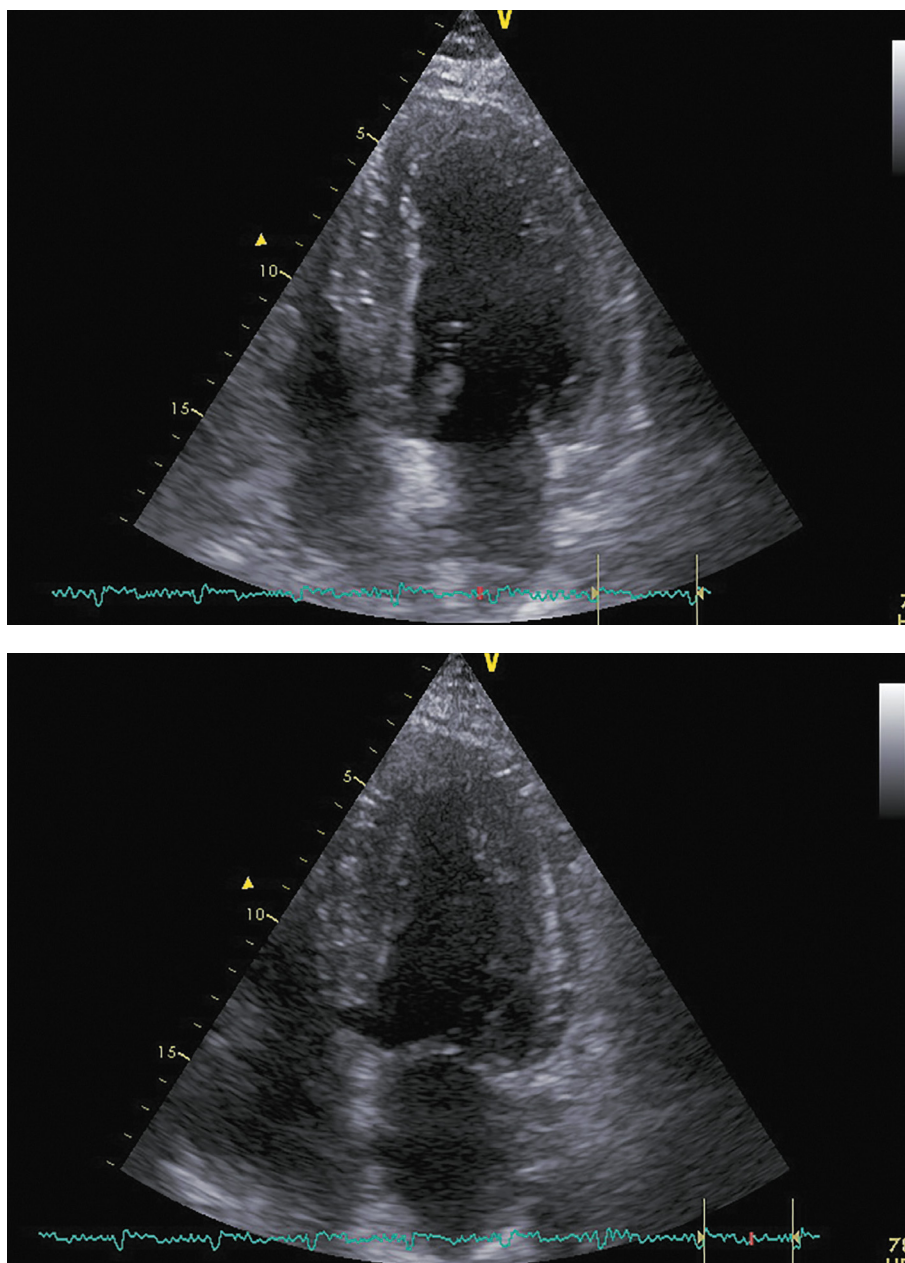


Рисунок 8. ЭХОКГ через 24 месяца после аденомэктомии.

Примечание: верхушечная 4-камерная позиция (сверху представлен кадр в диастолу, справа — в систолу).

Таблица 6. ЭХОКГ-показатели через 24 месяца после аденомэктомии

Показатель	Значение/индекс
Объем левого предсердия	97 мл/41 мл/м ²
Передне-задний размер левого желудочка	5,2 см/2,19 см/м ²
Конечно-диастолический объем левого желудочка	170 мл/71 мл/м ²
Конечно-систолический объем левого желудочка	77 мл/32 мл/м ²
Локальная кинетика левого желудочка	Нормальная кинетика
Фракция выброса левого желудочка (усреднение по 4- и 2-камерным верхушечным позициям)	55%
Диастолическая функция левого желудочка	градация I, нарушения релаксации
Конечно-диастолическая площадь правого желудочка	20,9 см ² /8,8 см ² /м ²
Конечно-систолическая площадь правого желудочка	11,2 см ² /4,6 см ² /м ²
Фракция систолического уменьшения площади	47%
Расчетное систолическое давление в легочной артерии	39 мм рт.ст.

Таблица 7. Динамика СКФ (по формуле CKD-EPI), HbA_{1c} и ИМТ

Дата исследования	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (ммоль/моль)	ИМТ (кг/м ²)
Дооперационные показатели				
Июль 2017	34,7	7,5	58,5	44,8
Октябрь 2017	75,8	6,7	49,7	-
Ноябрь 2017	81,1	-	-	39,8
Послеоперационные показатели				
Май 2018	97,7	-	-	36,4
Декабрь 2018	56,9	-	-	36,8
Декабрь 2019	103,7	7,1	54,1	39,3

Была выбрана тактика отсроченного оперативного вмешательства с попыткой медикаментозной стабилизации состояния с помощью ИАПФ, бетаАБ, диуретиков, ингибиторов стероидогенеза. Стабилизировать состояние пациента удалось только после назначения максимально переносимых доз ИАПФ, бетаАБ, БМКК, диуретиков и увеличения дозы ингибитора стероидогенеза кетоконазола. Исчезновение физикальных симптомов, снижение функционального класса ХСН и значительное увеличение ФВ ЛЖ позволило выполнить эндоскопическую трансназальную транссфеноидальную аденомэктомию без каких-либо осложнений.

В большинстве анализируемых литературных источников представлена сходная тактика ведения пациентов с КИДКМП, предполагающая период предоперационной фармакологической стабилизации [1, 12–21] с помощью бетаАБ, ИАПФ, диуретиков, верошпирона, а также ингибиторов стероидогенеза кетоконазола или метирапона [13, 14, 16, 17, 19] и хирургическое устранение источника гиперсекреции кортизола или АКТГ.

После хирургического вмешательства и коррекции гиперкортицизма практически во всех представленных в литературе случаях отмечено не только улучшение клинической симптоматики и снижение функционального класса СН, но и обратимость КМП — уменьшение размеров/объемов ЛЖ и значительное увеличение ФВ ЛЖ [12–22]. Схожая динамика клинических симптомов и ЭХОКГ-показателей отмечена и в описанном нами случае. Таким образом, результаты позволяют сделать предположение о возможной обратимости морфофункциональных изменений сердца у пациентов с КИДКМП при достижении эукортицизма.

Механизмы кортизол-индуцированного ремоделирования миокарда, приводящие к формированию морфофункционального фенотипа ДКМП, представляются сложными и недостаточно изученными. К сожалению, формат публикации не позволяет предоставить детальный анализ патогенеза КИДКМП. Тем не менее анализ клинико-экспериментальных исследований позволяет выдвинуть гипотезу, что ремоделирование миокарда при болезни/синдроме Кушинга является результатом совокупного воздействия избытка глюкокортикоидов (ГК) на глюкокортикоидные (ГКР) и минералокортикоидные (МКР) рецепторы миокарда.

Морфологические исследования биоптатов миокарда пациентов с КИДКМП и экспериментальные исследования описывают гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, дезорганизацию миофибрилл, протеолиз сократительных белков, а также интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда [22–30].

Анализ экспериментальных исследований позволяет предположить, что ГК регулируют метаболизм тяжелых цепей миозина в зависимости от концентрации и времени воздействия. При низких концентрациях и коротких сроках воздействия ГК преобладает синтез миозина, при увеличении концентраций и продолжительности воздействия начинает преобладать их лизис [22, 31–33]. Основным механизмом лизиса тяжелых цепей миозина может быть кортизол-индуцированная активация убиквитин-протеасомной системы кардиомиоцитов. Под воздействием кортизола происходит повышение экспрессии генов убиквитин-лигаз Atrogin1/MAFbx/MuRF1 [22, 33–38] и С3 субъединицы протеасом [36] в кардиомиоцитах.

Особенностью кардиомиоцитов является отсутствие или низкая экспрессия гена 11β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11β-HSD2), что позволяет ГК связываться как с ГКР, так и с МКР. ГК проявляют двойственное действие при взаимодействии с МКР: в нормальных условиях они оказывают ингибирующий эффект; в патологических, особенно в условиях оксидативного стресса, кортизол начинает действовать как агонист МКР. При оксидативном стрессе плотность ГКР снижается и реализуются минералокортикоидные эффекты ГК [41, 42], что приводит к структурно-функциональной дезорганизации митохондрий, снижению синтеза АТФ и дальнейшей активации оксидативного стресса [43].

Кроме того, избыток ГК вызывает структурную дезорганизацию и дисфункцию митохондрий, вероятно, через активацию ГК-рецепторов митохондрий/ГК-отвечающего элемента или AngII-зависимого сигнального пути. Избыток ГК снижает экспрессию генов, кодирующих структурные компоненты и ферменты митохондрий, нарушает синтез АТФ и индуцирует оксидативный стресс [25, 28, 39, 40].

Развитие фиброза миокарда рассматривается как следствие минералокортикоидных эффектов ГК или ГК-потенцированной активации AngII-сигнального пути [25, 30, 44].

Таким образом, патогенез включает 3 основных звена: 1) убиквитин-протеасомная деструкция сократительных элементов кардиомиоцитов, 2) митохондриальная дисфункция, а также 3) фиброз миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыток кортизола может приводить к поражению сердца с клинико-морфологическим фенотипом ДКМП. Развитие симптомов ХСН и поражение миокарда с морфофункциональным фенотипом ДКМП могут быть доминирующими клиническими манифестациями и предшествовать появлению других клинических симптомов, характерных для ЭГ. Для безопасного хирургического удаления источника гиперсекреции АКТГ/кортизола у пациентов с КИДКМП предпочтительна тактика отсроченного вмешательства с попыткой фармакологической стабилизации состояния пациента с применением стандартной терапии ХСН и ингибиторов стероидогенеза. Поражение миокарда является обратимым при достижении эукортицизма.

Учитывая редкость КИДКМП и отсутствие возможности проведения РКИ для определения оптимальной тактики ведения пациентов, представляется целесообразным проведение обзора по методологии *scoring-review* с анализом всех представленных в литературе случаев. Кроме того, целесообразно проведение отдельного обзорного исследования для анализа молекулярных механизмов ГК-индуцированного ремоделирования сердца.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marchand L, Segrestin B, Lapoirie M, et al. Dilated Cardiomyopathy Revealing Cushing Disease: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):e2011. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002011>
- Miao S, Lu L, Li L, et al. Clinical Characteristics for the Improvement of Cushing's Syndrome Complicated With Cardiomyopathy After Treatment With a Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:777964. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.777964>
- Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218-235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- PLOTZ CM, KNOWLTON AI, RAGAN C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952;13(5):597-614. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90027-2)
- Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2277-2284. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3582>
- Albiger N, Testa RM, Almoto B, et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res*. 2006;38(6):405-410. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-944545>
- Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2527-2533. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021558>
- Barahona MJ, Resmini E, Viladés D, et al. Coronary artery disease detected by multislice computed tomography in patients after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1093-1099. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3547>
- Neary NM, Booker OJ, Abel BS, et al. Hypercortisolism is associated with increased coronary arterial atherosclerosis: analysis of noninvasive coronary angiography using multidetector computerized tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2045-2052. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3754>
- Hersbach FM, Bravenboer B, Koolen JJ. Hearty hormones. *Lancet*. 2001;358(9280):468. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05626-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05626-4)
- Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, et al. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3568-3573. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7740>
- Marazuela M, Aguilar-Torres R, Benedicto A, Gómez-Pan A. Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome. *Int J Cardiol*. 2003;88(2-3):331-333. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00403-5](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00403-5)
- Petramala L, Battisti P, Lauri G, et al. Cushing's syndrome patient who exhibited congestive heart failure. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6):525-528. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346339>
- Ma RC, So WY, Tong PC, et al. Adiposity of the heart revisited: reversal of dilated cardiomyopathy in a patient with Cushing's syndrome. *Int J Cardiol*. 2011;151(1):e22-e23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.041>
- Yong TY, Li JY. Reversible dilated cardiomyopathy in a patient with Cushing's syndrome. *Congest Heart Fail*. 2010;16(2):77-79. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2009.00123.x>
- Al Banna R, Husain A, Al Aali J, et al. Reversible cushing dilated cardiomyopathy mimicking peripartum cardiomyopathy with successful subsequent pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr0920114825. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr.09.2011.4825>
- J Johnston PC, Atkinson AB, Moore MJ, et al. An unusual cause of reversible cardiomyopathy. *Ulster Med J*. 2012;81(3):134-135
- Shibusawa N, Yamada M, Hashida T, et al. Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome. *Intern Med*. 2013;52(10):1067-1071. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.9051>
- Kim JH, Kim SY, Park JH. Dilated cardiomyopathy with left ventricular thrombi as a presenting feature of Cushing disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(11):. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.06.018>
- Frustaci A, Letizia C, Verardo R, et al. Atrogin-1 Pathway Activation in Cushing Syndrome Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):116-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.040>
- Sugihara N, Shimizu M, Kita Y, et al. Cardiac characteristics and postoperative courses in Cushing's syndrome. *Am J Cardiol*. 1992;69(17):1475-1480. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90904-d](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90904-d)

24. Bal MP, de Vries WB, Steendijk P, et al. Histopathological changes of the heart after neonatal dexamethasone treatment: studies in 4-, 8-, and 50-week-old rats. *Pediatr Res*. 2009;66(1):74-79. doi: <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181a283a0>
25. Roy SG, De P, Mukherjee D, et al. Excess of glucocorticoid induces cardiac dysfunction via activating angiotensin II pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2009;24(1-2):1-10. doi: <https://doi.org/10.1159/000227803>
26. De P, Roy SG, Kar D, Bandyopadhyay A. Excess of glucocorticoid induces myocardial remodeling and alteration of calcium signaling in cardiomyocytes [published correction appears in J Endocrinol. 2011 May;209(2):255]. *J Endocrinol*. 2011;209(1):105-114. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-10-0431>
27. Ren R, Oakley RH, Cruz-Topete D, Cidlowski JA. Dual role for glucocorticoids in cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis. *Endocrinology*. 2012;153(11):5346-5360. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2012-1563>
28. Jin Z, Xia F, Dong J, et al. Omentin-1 attenuates glucocorticoid-induced cardiac injury by phosphorylating GSK3β. *J Mol Endocrinol*. 2021;66(4):273-283. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-20-0236>
29. de Salvi Guimarães F, de Moraes WM, Bozi LH, et al. Dexamethasone-induced cardiac deterioration is associated with both calcium handling abnormalities and calcineurin signaling pathway activation. *Mol Cell Biochem*. 2017;424(1-2):87-98. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2846-3>
30. Tanaka S, Shibuya H, Suzuki S, et al. Long-term administration of prednisolone: Effects on the myocardial tissue of healthy beagle dogs. *J Vet Med Sci*. 2021;83(1):84-93. doi: <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0401>
31. Clark AF, DeMartino GN, Wildenthal K. Effects of glucocorticoid treatment on cardiac protein synthesis and degradation. *Am J Physiol*. 1986;250(6 Pt 1):C821-C827. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1986.250.6.C821>
32. Czerwinski SM, Kurowski TT, McKee EE, et al. Myosin heavy chain turnover during cardiac mass changes by glucocorticoids. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70(1):300-305. doi: <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.1.300>
33. Clarke BA, Drujan D, Willis MS, et al. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell Metab*. 2007;6(5):376-385. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.09.009>
34. Menconi M, Gonnella P, Petkova V, et al. Dexamethasone and corticosterone induce similar, but not identical, muscle wasting responses in cultured L6 and C2C12 myotubes. *J Cell Biochem*. 2008;105(2):353-364. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.21833>
35. Nishimura M, Mikura M, Hirasaka K, et al. Effects of dimethyl sulphoxide and dexamethasone on mRNA expression of myogenesis- and muscle proteolytic system-related genes in mouse myoblastic C2C12 cells. *J Biochem*. 2008;144(6):717-724. doi: <https://doi.org/10.1093/jb/mvn126>
36. Wang L, Luo GJ, Wang JJ, Hasselgren PO. Dexamethasone stimulates proteasome- and calcium-dependent proteolysis in cultured L6 myotubes. *Shock*. 1998;10(4):298-306. doi: <https://doi.org/10.1097/00024382-199810000-00011>
37. Wang R, Jiao H, Zhao J, et al. Glucocorticoids Enhance Muscle Proteolysis through a Myostatin-Dependent Pathway at the Early Stage. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156225. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156225>
38. Wang XJ, Xiao JJ, Liu L, et al. Excessive glucocorticoid-induced muscle MuRF1 overexpression is independent of Akt/FoxO1 pathway. *Biosci Rep*. 2017;37(6):BSR20171056. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20171056>
39. Luan G, Li G, Ma X, et al. Dexamethasone-Induced Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance-Study in 3T3-L1 Adipocytes and Mitochondria Isolated from Mouse Liver. *Molecules*. 2019;24(10):1982. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24101982>
40. Kokkinopoulou I, Moutsatsou P. Mitochondrial Glucocorticoid Receptors and Their Actions. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6054. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22116054>
41. Funder JW. Mineralocorticoid receptor activation and oxidative stress. *Hypertension*. 2007;50(5):840-841. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.098012>
42. Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;153:27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.03.009>
43. Hung CS (啟盛) 628401, Chang YY, Tsai CH, et al. Aldosterone suppresses cardiac mitochondria. *Transl Res*. 2022;239:58-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.08.003>
44. Omori Y, Mano T, Ohtani T, et al. Glucocorticoids Induce Cardiac Fibrosis via Mineralocorticoid Receptor in Oxidative Stress: Contribution of Elongation Factor Eleven-Nineteen Lysine-Rich Leukemia (ELL). *Yonago Acta Med*. 2014;57(3):109-116

Рукопись получена: 11.07.2022. Одобрена к публикации: 13.05.2025. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кузнецов Александр Борисович**, к.м.н. [Alexander B. Kuznetsov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9008-6893>; SPIN-код: 8253-4026; e-mail: abkuznetsoff@yandex.ru

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; SPIN-код: 5691-7775; e-mail: cuznetsow.vowa2014@yandex.ru
Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Yu. Grigoryev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; SPIN-код: 8910-8130; e-mail: cuznetsow.vowa2014@yandex.ru
Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: cuznetsow.vowa2014@yandex.ru
Кузнецов Владимир Александрович, студент [Vladimir A. Kuznetsov, Student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8385-4113>; e-mail: cuznetsow.vowa2014@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кузнецов А.Б., Григорьев А.Ю., Кузнецов В.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Дилатационная кардиомиопатия у пациента с болезнью Кушинга — клиника, диагностика и лечение: описание случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 16-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13147>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuznetsov AB, Grigoryev AY, Kuznetsov VA, Belaya JE, Rozhinskaya LY. Dilated cardiomyopathy in a patient with Cushing's disease — clinical features, diagnosis and treatment: case report. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):16-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13147>

ЙОДНЫЙ СТАТУС НАСЕЛЕНИЯ В СТРАНАХ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА ВОЗ (Сокращенный перевод отдельных разделов доклада Европейского бюро ВОЗ)¹



© Г.А. Герасимов*

Глобальная сеть по йоду, Оттава, Канада

Настоящий обзор является сокращенным переводом отдельных глав доклада «Профилактика и контроль дефицита йода в Европейском регионе ВОЗ: адаптация к изменениям в питании и образе жизни», опубликованного Европейским региональным бюро ВОЗ и Глобальной сетью по йоду (ГСЙ) в 2024 г. Дефицит йода, особенно его легкая недостаточность, по-прежнему является широко распространенной проблемой в Европейском регионе ВОЗ. С момента публикации последнего отчета ВОЗ о дефиците йода в Регионе 15 лет назад появилось множество новых данных о йодном статусе, особенно касающихся уязвимых групп населения. В этом обзоре представлены данные о йодном статусе населения 53 стран — членов Европейского региона ВОЗ, а также неблагоприятных последствиях легкого дефицита йода и эффективности йодирования соли для профилактики дефицита йода. В основном за счет достигнутого прогресса в йодировании соли число стран с дефицитом йода сократилось с 23 в 2003 г. до 2 в 2023 г. Обязательное йодирование соли обеспечивает адекватное потребление йода во всех группах населения, за исключением нескольких стран, где эти программы плохо реализуются. Положительное соотношение затрат и выгод для профилактики легкого дефицита йода в Европейском регионе является правдоподобным, учитывая наличие высокой распространенности патологии щитовидной железы и низкой стоимости программ обогащения соли йодом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йод; потребление йода; дефицит йода; концентрация йода в моче; йодирование соли; концентрация йода в молоке; заболевания щитовидной железы.

IODINE STATUS OF THE POPULATION IN THE WHO EUROPEAN REGION (an abridged translation of selected sections of the WHO European report)

© Grigory A. Gerasimov*

Iodine Global Network, Ottawa, Canada

This review is an abridged translation of selected chapters of the report “Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle”, published by the WHO Regional Office for Europe and the Iodine Global Network (IGN) in 2024. Iodine deficiency, especially mild iodine deficiency, remains a widespread problem in the WHO European Region. Since the last WHO report on iodine deficiency in the Region 15 years ago, much new data on iodine status has become available, especially for vulnerable populations. This review presents data on the iodine status of the population in 53 WHO European Member States (and Kosovo), the adverse effects of mild iodine deficiency and the effectiveness of salt iodization in preventing iodine deficiency. Mainly due to progress in salt iodization, the number of countries with iodine deficiency has decreased from 23 in 2003 to 2 in 2023. Mandatory salt iodization ensures adequate iodine intake in all population groups, with the exception of a few countries where these programs are poorly implemented. The positive cost-benefit ratio for preventing mild iodine deficiency in the European Region is plausible given the high prevalence of thyroid disease and the low cost of salt fortification programs.

KEYWORDS: Iodine; iodine intake; iodine deficiency; urinary iodine concentration; salt iodization; iodine concentration in milk; thyroid disease.

¹ Этот перевод не был создан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за содержание или точность этого перевода. Оригинальное английское издание является обязательным и аутентичным изданием: “Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024”.

1. ВВЕДЕНИЕ

В 2024 г. Европейское региональное бюро ВОЗ и Глобальная сеть по йоду (ГСЙ) опубликовали доклад под названием «Профилактика и контроль дефицита йода в Европейском регионе ВОЗ: адаптация к изменениям в питании и образе жизни». Поскольку оригинальный доклад был опубликован только на английском языке [1], настоящий обзор литературы представляет собой сокращенный перевод на русский язык отдельных разделов

упомянутого доклада¹, содержащих информацию о методах оценки и мониторинга йодного статуса населения (Глава 5), йодном статусе отдельных групп населения стран Европейского региона ВОЗ (Глава 7) и положительном экономическом эффекте профилактики дефицита

¹ Этот перевод не был создан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за содержание или точность этого перевода. Оригинальное английское издание является обязательным и аутентичным изданием: Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024”.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Таблица 1. Эпидемиологические критерии оценки йодного статуса населения на основе медианной концентрации йода в моче [3]

Уровень потребления	Йодный статус	Школьники	Взрослые	Беременные женщины
Медианная КЙМ (мкг/л)				
Недостаточный (дефицит)	Тяжелый дефицит	<20 мкг/л	Не определена	Не определена
	Умеренный дефицит	20–49 мкг/л	Не определена	Не определена
	Легкий дефицит	50–99 мкг/л	<100 мкг/л	<150 мкг/л
Адекватный	Оптимальный	100–299 мкг/л	≥100 мкг/л	150–249 мкг/л
Избыточный ^а	Риск неблагоприятных последствий для здоровья	≥300 мкг/л	Не определена	≥500 мкг/л

^а Термин «избыточный» означает превышение количества, необходимого для профилактики дефицита йода. Хроническое воздействие избытка йода связано с повышенной распространенностью аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, гипотиреоза, гипертиреоза и зоба.

(Глава 8). Обзоры с переводом остальных глав доклада на русский язык планируется опубликовать в других научных медицинских журналах.

2. СБОР ДАННЫХ ДЛЯ ДОКЛАДА

В этом обзоре представлены данные о йодном статусе населения в 53 государствах — членах Европейского региона ВОЗ и Косово² (всего — 54 страны). Национально репрезентативные данные по странам, основанные на оценке медианной концентрации йода в моче (КЙМ) у школьников, взрослых лиц и беременных женщин были получены из различных источников, описанных ниже. Поиск информации был проведен в базе данных ВОЗ по микронутриентам [2]. В период с января 2022 г. по январь 2024 г. был проведен всесторонний систематический поиск литературы в MEDLINE, EMBASE, Web of Science и Scopus для выявления соответствующих новых исследований с использованием поисковых терминов «дефицит йода», «концентрация йода в моче», «мониторинг». Был проведен ручной поиск информации в списках ссылок оригинальных статей и обзоров литературы. Запросы на данные по отдельным странам были отправлены в Региональное бюро ВОЗ и национальным координаторам ГСИ в странах региона.

Для каждой страны были отобраны самые последние данные по медианной КЙМ (мКЙМ) для трех групп населения: детей школьного возраста и подростков (6–15 лет), взрослых (возраст более 15 лет, женщин и мужчин) и беременных женщин. Выбранные исследования должны были быть проведены в период с 2008 по 2023 гг. и быть репрезентативными на национальном уровне. При отсутствии национальных данных использовались региональные данные первого административного уровня (области, провинции и т.п.) в том случае, если выборка населения из региона являлась однородной с остальной частью населения.

Минимальный размер выборки для анализа данных мКЙМ (разовые или суточные образцы мочи) составлял не менее 100 человек. Для анализа йода в моче должны были быть использованы методы Санделла-Кольтхоффа и масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (МС), а результаты представлены в виде медианной,

арифметической и/или геометрической средней КЙМ, выраженные в мкг/л, а при доступности также межквартильный размах (IQR) и/или доверительный интервал (CI).

3. ИНДИКАТОРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЙОДНОГО СТАТУСА

3.1. Концентрация йода в моче

Йодный статус для каждой группы населения определялся на основе мКЙМ и классифицировался либо как дефицит йода (легкий, умеренный и тяжелый), либо как оптимальный, либо как избыточный с риском неблагоприятных последствий для здоровья [3] (табл. 1).

Поскольку более 90% йода, поступающего в организм с пищей, выводится с мочой в течение 24 часов после потребления, мКЙМ отражает текущее потребление йода из всех пищевых источников. Дефицит и избыток йода среди населения определяется путем сравнения мКЙМ у населения с пороговыми значениями, определенными ВОЗ [3] и представленным в таблице 1. Однако до настоящего времени пороговые значения мКЙМ для взрослых, беременных женщин и младенцев остаются предметом дискуссии [4], а эксперты ВОЗ занимаются их пересмотром. Предполагается, что для надежной оценки йодного статуса на основе мКЙМ в конкретной популяции необходимо исследование приблизительно 500 человек [5]. Из-за высокой вариабельности потребления йода показатели КЙМ не могут использоваться для оценки индивидуального потребления йода или для диагностики дефицита йода [6]. В период лактации концентрация йода в грудном молоке может быть более надежным индикатором йодного статуса у младенцев, чем мКЙМ [4].

Йодный статус можно исследовать в любой группе населения, но ВОЗ рекомендует наблюдение за детьми школьного возраста, взрослыми и/или беременными женщинами [3]. Мониторинг в одной и той же группе населения с течением времени может помочь лучше выявлять изменения в потреблении йода и облегчить анализ тенденций. мКЙМ традиционно исследовалась у детей в возрасте 6–12 лет, поскольку наблюдения на базе школ были логистически наиболее осуществимы, а йодный статус у детей считался репрезентативным для общей популяции [3, 7]. Однако в последние годы условия в Европейском регионе изменились. Мотивация школ, родителей и детей к участию в популяционных исследованиях стала сложной задачей, что приводит к большому числу отказов и искажает репрезентативность исследования

² Все ссылки на Косово в настоящем документе следует понимать в контексте резолюции 1244 (1999) Совета Безопасности ООН.

и интерпретацию результатов. Кроме того, по ряду причин, указанных ниже, и исследования среди детей могут не быть репрезентативными для общей популяции.

Сведения о дефиците йода во многих странах Региона побудили проводить исследования мКЙМ у беременных женщин, т.е. группы населения, особенно уязвимой к дефициту йода. Логистика исследований йодного статуса йода у беременных женщин может облегчена тем, что они регулярно сдают мочу на анализ в ходе дородового наблюдения в медицинских учреждениях.

Влияние объема мочи

Содержание йода в разовых образцах мочи может различаться в зависимости от состояния гидратации человека на момент сбора образца. Низкие объемы мочи могут переоценивать потребление йода и маскировать дефицит йода, тогда как большие объемы могут недооценивать потребление. Нынешний порог мКЙМ, определяющий адекватное потребление йода (≥ 100 мкг/л), изначально был определен для детей на основе нормы физиологической потребности (НФП) в йоде в 120 мкг/день, 90% экскреции йода с мочой и ее среднего объема мочи в 1,0 л в день. Медианный порог КЙМ для взрослых в 100 мкг/л был рассчитан на основе НФП в 150 мкг/день и среднего объема мочи 1,5 л/день [3]. Однако несколько недавних европейских исследований сообщают о более высоком объеме мочи у взрослых, составляющем около 1,9–2,1 л/день [8, 9]. При объеме мочи около 2 л/день мКЙМ, соответствующая НФП для йода в 150 мкг/день, будет составлять 70 мкг/л, что ниже текущего порога адекватного потребления йода, рекомендуемого ВОЗ (табл. 1). При таком же объеме мочи у беременных женщин мКЙМ всего лишь 110 мкг/л может соответствовать адекватному потреблению йода ≥ 250 мкг/день. Следовательно, у взрослых лиц и беременных женщин мКЙМ ниже пороговых значений (соответственно, 100 мкг/л и 150 мкг/л) не обязательно указывает на дефицит йода, что имеет значение для интерпретации данных.

3.2. Концентрация тиреоглобулина (ТГ) в крови

Уровень ТГ в крови является индикатором йодного статуса в популяции, чувствительным к повышению активности щитовидной железы (ЩЖ) и/или увеличению ее объема. ТГ синтезируется фолликулярными клетками в ЩЖ и является предшественником для выработки тиреоидных гормонов. Уровни ТГ в крови при адекватном потреблении йода являются низкими, но увеличиваются при дефиците и избытке йода и нормализуются в ответ на восполнение дефицита йода. Однако повышенная концентрация ТГ не является специфичной для дефицита

йода, и роль других факторов пока не полностью изучена. Концентрация ТГ может быть измерена в сыворотке, плазме или «сухих пятнах» цельной крови. Референтные диапазоны для ТГ различаются между аналитическими методами. Кроме того, антитела к ТГ могут мешать точному анализу. При адекватном потреблении йода в популяции частота повышенного уровня ТГ должна быть менее 3% [3, 10].

3.3. Неонатальный ТТГ

В большинстве стран Европейского региона все новорожденные проходят плановый скрининг на врожденный гипотиреоз путем измерения ТТГ в образцах цельной крови из сухого пятна на фильтровальной бумаге, собранных через 2–5 дней после рождения. Целью неонатального скрининга является выявление новорожденных с врожденным гипотиреозом и начало немедленного лечения препаратами тироксина для предотвращения необратимой задержки развития нервной системы. Врожденный гипотиреоз подозревается при повышении уровня ТТГ более 20 мМЕ/л, но некоторые страны используют более низкие пороговые значения в зависимости от используемого метода. Дефицит йода во время беременности и/или после рождения может увеличивать оборот йода в ЩЖ младенца, что приводит к ее гиперстимуляции и повышению уровня неонатального ТТГ. Частота встречаемости повышенного неонатального ТТГ (>5 мМЕ/л) у более, чем 3% новорожденных может указывать на дефицит йода [3, 11]. Хотя неонатальный ТТГ может быть хорошим показателем наличия умеренного или тяжелого дефицита йода во время беременности, чувствительность этого индикатора при легком дефиците йода считается низкой [11]. Тенденции в уровне неонатального ТТГ у новорожденных с течением времени могут отражать изменения в йодном статусе и потреблении йода среди населения Европейского региона.

3.4. Надзор за заболеваниями щитовидной железы

Некоторые страны Европейского региона ВОЗ (например, Армения, Азербайджан, Беларусь, Кыргызстан, Российская Федерация, Швеция и Украина) собирают данные о заболеваемости патологиями ЩЖ, связанными с дефицитом йода (табл. 2). Рутинный сбор сведений по заболеваемости зобом встроен в существующие системы мониторинга показателей здоровья и не требует дополнительных финансовых ресурсов или организационных усилий. В Беларуси после успешного внедрения принятых в 2001 г. требований по обязательному использованию йодированной соли в пищевой промышленности мКЙМ увеличилась с 68 мкг/л до 191 мкг/л [12],

Таблица 2. Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (E01). МКБ-10*

Код по МКБ-10	Название заболевания
E.01.0	Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью
E.01.1	(Много)узловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью
E.01.2	Зоб (эндемический), связанный с йодной недостаточностью, неуточненный
E.01.8	Другие болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью

* International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 2019 (<https://icd.who.int/browse10/2019/en>).

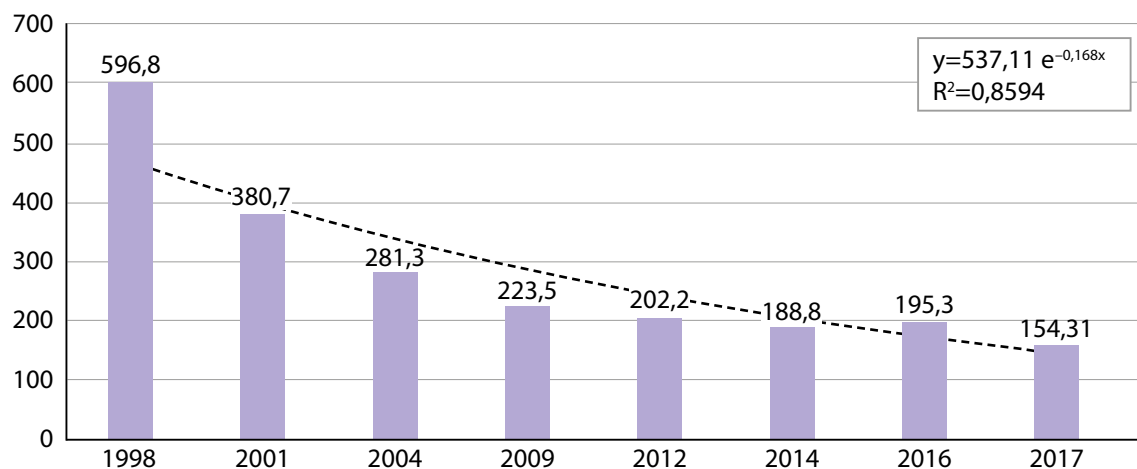


Рисунок 1. Динамика заболеваемости диффузным зобом (E01.0 и E04.0) у детей и подростков в Республике Беларусь за период с 1998 по 2017 гг. [12].

а заболеваемость зобом в период с 1998 по 2007 гг. снизилась почти в четыре раза (рис. 1). В Российской Федерации при низком охвате населения йодированной солью заболеваемость зобом у детей (0–14 лет) оставалась стабильной в период с 2009 по 2015 гг. [13]. В Швеции было зарегистрировано адекватное потребление йода у школьников (мКЙМ 125 мкг/л [14]), и в период с 1998 по 2018 гг. не было зарегистрировано ни одного случая «йододефицитного зоба (E01)» у детей и подростков. Однако тенденции заболеваемости зобом следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они в большей степени могут зависеть от существующей клинической практики выявления зоба и не отражать изменения в йодном статусе населения.

4. ЙОДНЫЙ СТАТУС В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ

Эффективность национальных стратегий, направленных на профилактику дефицита йода, следует оценивать в репрезентативных популяционных исследованиях мКЙМ в идеале каждые пять лет [3]. В течение 2008–2023 гг. национальные репрезентативные исследования, проведенные среди детей в возрасте 6–15 лет, взрослых и/или беременных женщин, были доступны в 38 из 54 стран Региона.

Национально репрезентативные исследования мКЙМ среди детей школьного возраста были доступны в половине государств, но многие (29%) из них старше 10 лет. Несколько стран (например, Таджикистан, Узбекистан) оценивали мКЙМ среди детей дошкольного возраста (6–59 месяцев) в исследованиях на уровне домохозяйств вместе с женщинами репродуктивного возраста, но эти данные не были включены в данный обзор. У взрослых лиц йодный статус (мКЙМ в разовой или суточной моче) был оценен в 22 из 54 стран. В Кыргызстане, Латвии, Литве, Таджикистане и Украине национальные репрезентативные исследования среди взрослых были выполнены в течение последних пяти лет. Однако в 10 из 22 стран данные мКЙМ старше 10 лет. С 2008 по 2023 гг. в 24 странах Региона были проведены репрезентативные исследования йодного статуса у беременных женщин, большинство (18) были проведены в течение последних 10 лет. В 17 странах Региона отсутствуют данные националь-

ных репрезентативных мКЙМ для какой-либо группы населения [1].

Потребление йода детьми школьного возраста в целом адекватно в 26 из 28 стран региона, за исключением Германии и Израиля. Данные мКЙМ у взрослых лиц (>15 лет) указывают на адекватное потребление йода в 12 из 22 государств, но в 8 странах (Швейцария, Италия, Бельгия, Германия, Литва, Финляндия, Украина и Швеция) мКЙМ была ниже 100 мкг/л. Однако в 3 странах (Швейцария, Литва и Италия) суточный объем мочи составлял 1,9–2,1 л/день [8, 9], что может привести к недооценке йодного статуса с использованием порогового значения мКЙМ в 100 мкг/л. Из 24 стран, для которых имелись репрезентативные данные мКЙМ у беременных женщин, потребление йода было достаточным в 9 и недостаточным в 15 странах.

Таким образом, репрезентативные исследования мКЙМ в странах Европейского региона ВОЗ, представленные в данном обзоре, показали значительное улучшение йодного статуса среди детей школьного возраста: количество стран с дефицитом йода сократилось с 23 в 2003 г. до 2 в 2023 г.

В 2023 г. ни одна страна в Европейском регионе ВОЗ не была затронута умеренным или тяжелым дефицитом йода или имела его избыточное потребление. Дети школьного возраста имеют легкий дефицит йода в двух странах: Израиле, где ранее не было данных о мКЙМ, и в Германии, где йодный статус за последние годы ухудшился. Региональные обследования в Российской Федерации и национальное обследование на Украине в целом не показали улучшения йодного статуса населения. Недавнее национальное исследование в Таджикистане обнаружило низкую мКЙМ у детей в возрасте 6–59 месяцев, что также предполагает ухудшение потребления йода [1].

4.1. Влияние йодирования соли на йодный статус у различных групп населения

4.1.1. Обязательное йодирование соли

В период с 2008 по 2023 гг. йодный статус был оценен в 16 из 21 страны Европейского региона с обязательным йодированием соли как в домохозяйствах, так и для производства пищевых продуктов

промышленного производства (ППП). Уровень йода в соли в этих странах варьировался от 15 до 65 мг/кг. Во всех 13 странах этой группы мКЙМ у школьников указывала на адекватное потребление йода (табл. 3). У взрослых йодный статус был адекватным в 5 странах, слегка повышенным — в одной стране (Армения). В Литве мКЙМ у взрослых была ниже порогового значения в 100 мкг/л, но потребление йода оценивалось примерно в 200 мкг/день с учетом высокого среднего объема мочи (2,1 л/день) [8].

У беременных женщин мКЙМ ниже порогового значения 150 мкг/л в Черногории (уровень обогащения соли йодом был впоследствии повышен), Румынии, Турции и Узбекистане. В Узбекистане и Таджикистане существуют проблемы с производством качественной йодированной соли и низким ее охватом домохозяйств и пищевой промышленности. Данные по йодному статусу населения, отвечающие требованиям этого обзора, отсутствуют для Боснии и Герцеговины, Сербии, Словакии, Словении и Туркменистана [1].

Таблица 3. Медианная КЙМ (мкг/л) у школьников (6–15 лет), взрослых (более 15 лет) и беременных женщин в странах Европейского региона ВОЗ при обязательном, добровольном йодировании соли или отсутствие требований по ее йодированию [1]

Страны региона	Группы населения Медианная концентрация йода в моче (мкг/л)		
	Школьники (6–15 лет)	Взрослые (более 15 лет)	Беременные женщины
Страны с обязательным йодированием соли (n=21)			
1. Грузия	298 (IQR: 224, 374)	–	211
2. Румыния	255	–	131
3. Хорватия	251 (IQR: 157, 371)	–	–
4. Армения	242 (IQR: 203, 289)	311 (IQR: 244, 371)	226 (IQR: 209, 247)
5. Северная Македония	236	–	168
6. Болгария	182 (IQR: 119, 245)	165	170 (95% CI: 161, 177)
7. Кыргызстан	175 (95% CI: 172, 190)	167 (95% CI: 158, 175)	180 (95% CI: 146, 198)
8. Черногория	173	–	133.3
9. Косово	149 (95% CI: 144, 153)	–	183
10. Албания	136 (95% CI: 142, 161)	–	–
11. Азербайджан	135	–	151
12. Узбекистан	> 100	141 (95% CI 132, 151)	117 (95% CI: 102–140)
13. Казахстан	–	204	170
14. Таджикистан	–	122 (IQR 89, 149)	–
15. Литва	–	96	–
16. Турция	–	–	94 (IQR: 52, 153)
17. Босния и Герцеговина	–	–	–
18. Сербия	–	–	–
19. Словакия	–	–	–
20. Словения	–	–	–
21. Туркменистан	–	–	–
Страны с обязательным йодированием соли для определенных продуктов питания и/или каналов сбыта продуктов (n=9)			
1. Молдова	204 (IQR: 130, 302)	136	173
2. Беларусь	191	–	121
3. Италия	124 (IQR: 77, 188)	46 (IQR: 23–88)	–
4. Австрия	127	154	–
5. Польша	120 (95% CI 74, 166)	–	112 (95% CI 98, 124; IQR 44, 179)
6. Португалия	106	–	–
7. Дания	–	–	–
8. Венгрия	–	–	–
9. Российская Федерация	–	–	–

Продолжение таблицы 3

Страны региона	Группы населения Медианная концентрация йода в моче (мкг/л)		
	Школьники (6–15 лет)	Взрослые (более 15 лет)	Беременные женщины
Страны с добровольным йодированием соли (n=13)			
1. Чехия	248	129	98
2. Испания	173 (95% CI: 118–237)	117 (IQR: 69, 165)	–
3. Швейцария	127 (95% CI: 119, 140; IQR 87, 194)	–	97 (95% CI: 90, 106; IQR: 45, 187)
4. Бельгия	113 (95% CI: 110, 117; IQR: 72, 154)	94 (IQR: 68, 133)	124 (IQR: 73, 213; 95% CI 118, 131)
5. Латвия	107 (IQR: 61, 154)	60 (IQR 38–94)	69 (IQR 54, 93)
6. Германия	89 (IQR: 55, 120)	54 (IQR: 25, 83)	–
7. Греция	–	114	127
8. Финляндия	–	96 (IQR: 55, 138)	–
9. Украина	–	90 (95% CI: 84, 96)	–
10. Швеция	–	74	101 (95% CI: 95, 108; IQR: 61, 182)
11. Норвегия	–	–	79 (IQR: 47–132)
12. Франция	–	–	–
13. Нидерланды	–	–	–
Страны с отсутствием регулирования по йодированию соли (n=11)			
1. Исландия	200 (IQR: 90, 320)	–	89 (95% CI: 42, 141)
2. Великобритания	149	106	–
3. Ирландия	111 (IQR: 72, 165)	107 (IQR: 70, 161)	–
4. Израиль	83 (IQR: 52, 127)	–	61 (IQR: 36, 97)
5. Андорра	–	–	–
6. Кипр	–	–	–
7. Эстония	–	–	–
8. Люксембург	–	–	–
9. Мальта	–	–	–
10. Монако	–	–	–
11. Сан-Марино	–	–	–

Сокращения: CI — доверительный интервал; IQR — межквартильный размах.

4.1.2. Обязательное йодирование соли для определенных продуктов питания и/или каналов сбыта

Девять стран Европейского региона ВОЗ имеют обязательную нормативную базу по йодированию соли для определенных продуктов питания и/или общественного питания (учреждения образования, здравоохранения и социального обеспечения). В большинстве из них потребление йода в целом является адекватным у школьников, хотя оно, как правило, ниже, чем в странах с обязательным йодированием соли (табл. 3). В странах с обязательным использованием йодированной соли в ППП (Беларусь) или в хлебопекарной промышленности (Австрия и Молдова) имеется адекватное потребление йода. В Италии наличие йодированной соли в продуктовых магазинах и супермаркетах является обязательным, тогда как нейодированная соль может продаваться

по запросу покупателя. Закон разрешает, но не требует использование йодированной соли в пищевой промышленности и общественном питании, включая школьные столовые. Недавнее общенациональное исследование, однако, показало, что 78% школьных столовых в Италии использовали йодированную соль, и потребление йода у детей было достаточным [9].

В Российской Федерации и Португалии йодированная соль должна использоваться в общественном питании (учреждения образования, здравоохранения и социального обеспечения), но охват домохозяйств йодированной солью в них, как правило, невысок (менее 20%). В Российской Федерации никогда не проводились общенациональные исследования йодного статуса, однако данные региональных исследований, проведенных в 2008–2023 годах, показывают, что мКЙМ у школьников и беременных женщин существенно

различается между регионами страны. Йодный статус был оптимальным в крупных городах (Москва, Новосибирск, Санкт-Петербург, Тюмень), тогда как в других регионах, особенно в сельской местности, он был в основном недостаточным [15]. Новые санитарные нормы и правила, принятые в 2020 г., требуют обязательного использования йодированной соли в школьных столовых и детских садах, а также в других социальных и образовательных учреждениях. В Польше йодирование соли является обязательным только для розничной торговли, а для производства ППП является добровольным и ограниченным. В Молдове уровень йодирования соли был повышен (до 25–40 мг/кг) в 2022 г., а йодирование соли стало обязательным для хлебопекарной промышленности и общественного питания. Дания пересмотрела уровень йода в соли с 13 до 20 мг/кг в 2019 г., но новые данные по мКЙМ пока отсутствуют [1].

4.1.3. Добровольное йодирование соли

Йодирование соли является добровольным в 13 странах Европейского региона ВОЗ. В 6 странах подтвержден адекватный йодный статус как минимум в одной группе населения (табл. 3). Однако в остальных странах мКЙМ колеблется вокруг порогового значения у взрослых (100 мкг/л) и/или у беременных женщин (150 мкг/л), что свидетельствует о пограничной недостаточности йода. Во всех 7 странах с доступными данными мКЙМ у беременных женщин составляла менее 150 мкг/л (табл. 3). По сравнению со странами с обязательным йодированием соли, в этой группе стран был более низкий охват домохозяйств йодированной солью и ее использование в производстве ППП.

Несколько стран этой группы сообщили о снижении потребления йода за последние 10–15 лет. Так, в Германии потребление йода снизилось у детей и в настоящее время является недостаточным, что связано с низкими продажами йодированной соли и недостаточным ее использованием в ППП [16]. Возможно, такая же тенденция существует в других странах в добровольном йодировании соли. На Украине недавнее национальное исследование выявило неадекватный йодный статус у взрослых (мКЙМ 90 мкг/л) [17]. На момент составления настоящего обзора производство соли на Украине было приостановлено, а пищевая соль импортируется в основном из Польши, Румынии и Турции).

4.1.4. Отсутствие регулирования по йодированию соли

В четырех странах (Исландия, Ирландия, Израиль и Великобритания) не существует нормативных документов по йодированию соли. Население Израиля подвержено легкому дефициту йода, тогда как в трех других странах потребление йода в целом достаточно. Данные свидетельствуют о том, что в странах Западной Европы, помимо йодированной соли, йод потребляется с молоком и молочными продуктами [1]. Население Исландии исторически получало достаточное количество йода благодаря высокому потреблению морской рыбы. Однако в связи с изменениями в структуре питания потребление йода остается достаточным у детей, но снижено у беременных женщин. В Ирландии мКЙМ также указывает на недостаточное потребление йода.

В Израиле молоко и молочные продукты содержат йод, но их потребление является недостаточным для обеспечения адекватного потребления йода [18]. В Великобритании у детей (4–18 лет) и взрослых (19–64 года) йодный статус является адекватным, однако ряд региональных исследований указывают на дефицит йода у беременных (мКЙМ < 150 мкг/л).

4.1.5. Равенство в потреблении йода

Во всем мире дефицит йода более распространен в географически отдаленных районах и среди групп с низким доходом, особенно в странах с ограниченным доступом к йодированной соли. Такая картина наблюдается в некоторых странах Восточной Европы и Центральной Азии. Более низкая мКЙМ была зарегистрирована в сельской местности по сравнению с городскими жителями у женщин репродуктивного возраста в Узбекистане и у беременных женщин в Молдове. В Узбекистане мКЙМ у женщин была адекватной в городских районах (148 мкг/л), тогда как у женщин, проживающих в Наманганской и Самаркандской областях, а также в беднейших домохозяйствах по всей стране, мКЙМ была ниже оптимальной [19]. Напротив, в Северной Македонии, где высокие уровни охвата домохозяйств адекватно йодированной солью поддерживаются на протяжении десятилетий, не было обнаружено статистически значимых различий в мКЙМ между детьми из домохозяйств с низким и высоким доходом [1]. В Италии наблюдалась противоположная тенденция: мКЙМ среди детей школьного возраста была ниже в городских районах по сравнению с сельскими [9].

5. ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕФИЦИТА ЙОДА

Низкое содержание йода в почве в странах Европы было причиной тяжелого дефицита йода в XIX веке. Сегодня, несмотря на неоптимальное потребление йода во многих странах Региона, потребление йода улучшилось по сравнению с 1980-ми годами XX века, когда зоб был эндемичным, а субклинический гипотиреоз у новорожденных был частым явлением во многих странах. Поскольку природный дефицит йода будет сохраняться, программы обогащения соли йодом требуют постоянной приверженности со стороны правительств стране Региона.

Коррекция дефицита йода экономически эффективна, если затраты на программу обогащения ниже, чем расходы, связанные с последствиями дефицита. Негативное экономическое воздействие наиболее очевидно в группах населения с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба, нейро-когнитивных нарушений и тяжелой умственной отсталости, и предполагаемое соотношение затрат и выгод от обогащения йодом в этом случае составляет от 1:26 до 1:400. В 2008 г. «Копенгагенский консенсус» в составе ведущих мировых экспертов в области экономики, руководствуясь соотношением экономических затрат и выгод, поставил йодирование соли на 3-е место в списке из более чем 30 инициатив по содействию глобальному развитию, исходя из ее стоимости всего 0,05 долл. США на человека в год [20].

В отличие от тяжелого дефицита йода, последствия его легкого дефицита для здоровья человека определены менее четко, что влияет на точность оценок экономической эффективности йодной профилактики. Основным аргументом в пользу оптимизации потребления йода у населения с легким дефицитом йода является снижение расходов здравоохранения за счет профилактики развития узловых заболеваний щитовидной железы, зоба и гипертиреоза. В Швейцарии заболеваемость гипертиреозом значительно снизилась после коррекции легкого дефицита йода, а в Дании распространенность как одиночных, так и множественных узлов ЩЖ была ниже через 11 лет после начала обязательного обогащения соли йодом. Немногие исследования, оценивающие экономическое влияние легкого дефицита йода в Европейском регионе, указывают на общественную выгоду от йодной профилактики [21].

Дефицит йода является одним из многих факторов риска заболеваний ЩЖ и — потенциально — умственной отсталости. Создание Европейского регионального реестра заболеваний ЩЖ, связанных с дефицитом йода, необходимо для более точной оценки затрат и выгод коррекции легкого дефицита йода. Отсутствие данных о распространенности дефицита йода является еще одной проблемой для надежного анализа затрат и выгод. Недавняя оценка с использованием модели, разработанной для оценки преимуществ и недостатков профилактики дефицита йода в Германии, показывает, что обогащение соли йодом увеличивает ожидаемую продолжительность жизни с поправкой на ее качество [22]. Однако доказательства причинно-следственной связи между легким дефицитом йода и умственной отсталостью остаются слабыми, что затрудняет анализ затрат и выгод потенциального улучшения интеллектуальных возможностей, связанных с коррекцией легкого дефицита йода.

По иронии судьбы, в то время, как многие беременные женщины по-прежнему остаются подвержены риску дефицита йода, в Европейских странах существует признание того, что сельскохозяйственные животные, включая молочных коров, получают несомненную пользу от адекватного потребления йода. Фактически обогащение кормов для животных йодом является устоявшейся практикой в Европейском регионе, обеспечивая адекватное потребление йода во всех секторах животноводческой отрасли и существенный экономический эффект.

Подводя итог, йодирование соли в XX веке предотвратило эндемический зоб и когнитивные нарушения с явными экономическими выгодами в тех странах, где дефицит йода был достаточно тяжелым. И в настоящее время потребление йода все еще не является оптимальным в значительной части Европейского региона ВОЗ, а легкий дефицит йода является причиной предотвратимой высокой частоты узлов ЩЖ и гипертиреоза. Соотношение затрат и выгод для профилактики легкого дефицита йода в Европейском регионе является благоприятным, учитывая низкую стоимость программы обогащения йодом (в Германии она оценивается примерно в 11 (евро) центов на человека в год) и значительные расходы на диагностику и лечение узлового зоба и гипертиреоза [22]. Помимо предотвращения экономических последствий легкого дефицита йода, также нельзя допустить возврата

к ситуации, существовавшей в 1980-х годах, когда эндемический зоб и субклинический гипотиреоз у новорожденных были частыми явлениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования йодного статуса в странах Европейского регионе ВОЗ указывают на в целом адекватное потребление йода школьниками, в основном за счет сочетания использования йодированной соли и йода, поступающего с молоком и молочными продуктами. Количество стран с дефицитом йода сократилось с 23 в 2003 г. до 2 в 2023 г. Обязательное йодирование соли обеспечивает адекватное потребление йода во всех группах населения, за исключением нескольких стран, где эти программы плохо реализуются. Недавние исследования указывают на снижение потребления йода в некоторых странах с добровольным йодированием соли, а понятие «легкого» дефицита йода на основе умеренно сниженной мКЙМ может быть обманчивым, поскольку предполагает наличие в популяции определенной доли населения с более тяжелым йодным дефицитом. Рутинный надзор за йодным статусом с использованием национальных репрезентативных исследований мКЙМ отсутствует в большинстве стран Европейского региона, и во многих странах имеются устаревшие данные (более 10 лет) о йодной обеспеченности. Мониторинг йодного статуса должен быть направлен на взрослое население (особенно женщин репродуктивного возраста) и/или беременных женщин. мКЙМ у детей школьного возраста может больше не отражать йодный статус для населения в целом в Европейском регионе, поскольку потребление молока и молочных продуктов (важных источников йода в странах западной и центральной Европы) у детей выше, чем у взрослых. Кроме того, во многих странах йодированная соль является обязательной для приготовления пищи в школьных столовых, но не в домохозяйствах и пищевой промышленности. Концентрация йода, измеренная в образцах разовой или суточной мочи, отражает недавнее потребление йода из всех пищевых источников и является наиболее подходящим индикатором для оценки йодного статуса населения. Существующий порог мКЙМ, определяющий адекватное потребление йода (≥ 100 мкг/л), был первоначально определен для детей, а затем распространен на взрослых. Однако нынешние пороговые значения мКЙМ, рекомендуемые для взрослых (более 100 мкг/л) и беременных женщин (более 150 мкг/л), могут недооценивать адекватное потребление йода в 150 мкг/день для взрослых и 250 мкг/день для беременных женщин из-за более большого объема суточной мочи (обычно ≥ 2 л/день) у многих взрослых популяций Европейского региона. Рекомендуется, чтобы национальный статус йода контролировался, по крайней мере, в одной группе населения каждые пять лет.

Йодирование соли (и/или опосредованное обогащение молока и молочных продуктов через использование йодных добавок к кормам у коров) при тяжелом дефиците йода предотвращает эндемический зоб и когнитивные нарушения с явными экономическими выгодами. Если в Европейском регионе не будет поддерживаться адекватное потребление йода, расстройства, связанные с дефицитом йода, могут вернуться вновь и приведут

к экономическим потерям. Благоприятное соотношение затрат и выгод для профилактики легкого дефицита йода в Европейском регионе является правдоподобным, учитывая низкую стоимость программ обогащения йодом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная публикация была подготовлена при финансовой поддержке Kiwanis International и Глобальной сети по йоду.

Этот перевод не был создан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за содержание или точность этого перевода. Оригинальное английское издание является обязательным и аутентичным изданием: Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024".

Основными авторами доклада ВОЗ/ГСЙ являются Мария Андерссон (Maria Andersson), ГСЙ; Сара Бат (Sarah Bath), Университет Суррея; Клэр Фарранд (Clare Farrand), Европейское региональное бюро ВОЗ; Григорий Герасимов (Grigory Gerasimov), ГСЙ; Родриго Морено-Рейес

(Rodrigo Moreno-Reyes), ГСЙ. Перевод на русский язык и адаптация текста выполнены профессором Г.А. Герасимовым.

Благодарности. Европейское региональное бюро ВОЗ выражает благодарность Джойс Грин (IGN), Элизабет Пирс, Лизе Роджерс (штаб-квартира ВОЗ), Вернере Шультинку (IGN) и Майклу Циммерману за рецензирование и предоставление ценных комментариев, а также Саре Маршанд за помощь в сборе данных, а также выражает Нармин Гулузаде (Европейское региональное бюро ВОЗ), Даниэле-Марии Мадан (Европейское региональное бюро ВОЗ), Регине Малых (Европейское региональное бюро ВОЗ) и Алене Токаревой (Европейское региональное бюро ВОЗ) за рецензирование окончательного текста доклада.

Мы признаем ценный вклад, внесенный национальными координаторами IGN, коллегами из нескольких страновых офисов ВОЗ, национальными партнерами в государствах — членах Европейского региона ВОЗ в предоставлении данных и работу по проверке информации, представленной на уровне страны/территории. Особая благодарность — Кремлину Викрамасингхе и Годену Галеа (Европейское региональное бюро ВОЗ) за общее руководство и содействие консультациям по обзору данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024
2. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). Geneva: World Health Organization; 2023 (<https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/databases/vitamin-and-mineral-nutrition-information-system>)
3. World Health Organization, United Nations Children Fund, International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://iris.who.int/handle/10665/43781>, accessed 15 April 2024)
4. Andersson M, Braegger CP. The role of iodine for thyroid function in lactating women and infants. *Endocr Rev.* 2022;43(3):469–506. doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnab029>
5. Karmisholt J, Laurberg P, Andersen S. Recommended number of participants in iodine nutrition studies is similar before and after an iodine fortification programme. *Eur J Nutr.* 2014;53(2):487–92. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0551-5>
6. König F, Andersson M, Hotz K, Aeberli I, Zimmermann MB. Ten repeat collections for urinary iodine from spot samples or 24-h samples are needed to reliably estimate individual iodine status in women. *J Nutr.* 2011;141(11):2049–54. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.144071>
7. Dold S, Zimmermann MB, Jukic T, Kusic Z, Jia Q, Sang Z, et al. Universal salt iodization provides sufficient dietary iodine to achieve adequate iodine nutrition during the first 1000 days: a cross-sectional multicenter study. *J Nutr.* 2018;148(4):587–98. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy015>
8. Zakauskienė U, Macioniene E, Zabulienė L, Sukackienė D, Linkeviciute-Dumce A, Banys V, et al. Sodium, potassium and iodine intake in an adult population of Lithuania. *Nutrients.* 2022;14(18):3817. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14183817>
9. Iacone R, Iaccarino Idelson P, Formisano P, Russo O, Lo Noce C, Donfrancesco C, et al. Iodine intake estimated by 24 h urine collection in the Italian adult population: 2008–2012 survey. *Nutrients.* 2021;13(5):1529. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13051529>
10. Stinca S, Andersson M, Weibel S, Herter-Aeberli I, Fingerhut R, Gowachirapant S, et al. Dried blood spot thyroglobulin as a biomarker of iodine status in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2829>
11. Peters C, Brooke I, Heales S, Ifederu A, Langham S, Hindmarsh P, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH: impact of ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(9):3445–9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1822>
12. Mokhort TV, Petrenko SV, Leushev B, Fedorenko EV, Kolomiets ND, Mokhort AG. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017–2018. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(3):149–55. doi: <https://doi.org/10.14341/et9732>
13. Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA, Panfilov KO. The analytical review of monitoring of the basic epidemiological characteristics of iodine deficiency disorders among the population of the Russian Federation for the period 2009–2015. *Problemy Endokrinologii.* 2018;64(1):21–37. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201864121-37>
14. Andersson M, Berg G, Eggertsen R, Filipsson H, Gramatkovski E, Hansson M, et al. Adequate iodine nutrition in Sweden: a cross-sectional national study of urinary iodine concentration in school-age children. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(7):828–34. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2008.46>
15. Korobitsyna R, Aksenov A, Sorokina T, Trofimova A, Grijbovski AM. Iodine status of 6–12-year-old children in Russia over the past 10 years: a scoping review. *Nutrients.* 2022;14(4):897. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14040897>
16. Remer T, Hua YF, Esche J, Thamm M. The DONALD study as a longitudinal sensor of nutritional developments: iodine and salt intake over more than 30 years in German children. *Eur J Nutr.* 2022;61(4):2143–51. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-022-02801-6>
17. Tronko M, Kravchenko V, Bondar T. Study of iodine supply in the population of Ukraine within the framework of the steps project «Study of the prevalence of risk factors for non-infectious diseases» of the World Health Organization. *Endokrynologia.* 2022;27(3):203–13. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-3.203>
18. Barnett-Itzhaki Z, Ehrlich D, Troen AM, Rorman E, Groisman L, Blaychfeld-Magnazi M, et al. Results of the national biomonitoring program show persistent iodine deficiency in Israel. *Isr J Health Policy Res.* 2022;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13584-022-00526-9>
19. Gerasimov G. Uzbekistan: low iodine intake in pregnant women reflects poor coverage with iodized salt. *IDD Newsletter.* 2020;48(1):15–7. <https://ign.org/latest/newsletter/fighting-idd-in-papua-new-guinea/>
20. Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R. Guidelines on food fortification with micronutrients. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006 (<https://iris.who.int/handle/10665/43412>)
21. Gorstein JL, Bagriansky J, Pearce EN, Kupka R, Zimmermann MB. Estimating the health and economic benefits of universal salt iodization programs to correct iodine deficiency disorders. *Thyroid.* 2020;30(12):1802–9. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0719>
22. Schaffner M, Rochau U, Muhlberger N, Conrads-Frank A, Qerimi Rushaj V, Sroczynski G, et al. The economic impact of prevention, monitoring and treatment strategies for iodine deficiency disorders in Germany. *Endocr Connect.* 2021;10(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0384>

Рукопись получена: 22.05.2025. Одобрена к публикации: 24.05.2025. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Герасимов Григорий Анатольевич**, д.м.н., профессор, региональный координатор Глобальной сети по йоду по странам Восточной Европы и Центральной Азии [**Gregory A. Gerasimov**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-7219>; e-mail: gerasimovg@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Герасимов Г.А. Йодный статус населения в странах Европейского региона ВОЗ (сокращенный перевод отдельных разделов доклада Европейского бюро ВОЗ) // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 29-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13611>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gerasimov GA. The Iodine status of the population in the WHO European Region (an abridged translation of selected sections of the WHO European report). *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):29-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13611>

СПОНТАННАЯ РЕМИССИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ АПОПЛЕКСИИ В ГОРМОНАЛЬНО АКТИВНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА



© В.О. Вишнякова*, Д.А. Беляева, Е.А. Старостина, Е.Г. Пржицкая

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени акад. И.И. Дедова, Москва, Россия

Апоплексия в аденоме гипофиза, особенно в случае гормонально активных опухолей, представляет собой редкий, но клинически значимый и потенциально смертельный синдром. В данной статье подробно рассмотрены два клинических случая спонтанной ремиссии акромегалии и болезни Иценко-Кушинга у пациентов, госпитализированных в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для проведения нейрохирургического лечения. Представленные клинические случаи иллюстрируют необходимость тщательного обследования и ретестирования пациентов с гормонально активными опухолями гипофиза непосредственно перед проведением нейрохирургических вмешательств. Кроме того, проведен анализ клинических данных о ремиссии нейроэндокринных заболеваний вследствие апоплексии в аденоме гипофиза. Обсуждение затрагивает механизмы развития, медикаментозное и нейрохирургическое лечение. Также описаны возможные исходы апоплексии, которые, несмотря на потенциальную пользу в виде ремиссии нейроэндокринных заболеваний, могут сопровождаться грозными осложнениями, такими как потеря зрения и развитие гипопитуитаризма. В дополнение к представленной информации о патогенезе, последствиях и терапевтических подходах нами проведен анализ зарегистрированных в PubMed, eLibrary и CYBERLENINCA клинических случаев ремиссии нейроэндокринных заболеваний после апоплексии, с детальным рассмотрением частоты осложнений, последовательности выпадения функций гипофиза, а также сроков восстановления после апоплексии в гормонально активные аденомы гипофиза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апоплексия; акромегалия; болезнь Иценко-Кушинга; гипопитуитаризм.

SPONTANEOUS REMISSION OF NEUROENDOCRINE DISEASES DUE TO APOPLEXY IN HORMONALLY ACTIVE PITUITARY ADENOMAS

© Victoria O. Vishnyakova*, Darya A. Belyaeva, Evgenia A. Starostina, Elena G. Przhivalkovskaya

I.I. Dedov Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Pituitary adenoma apoplexy, especially in the case of hormonally active tumors, is a rare but clinically significant and potentially life-threatening syndrome.

This article presents a literature review on the topic of remission of severe neuroendocrine diseases due to adenoma apoplexy. The discussion addresses possible mechanisms underlying apoplexy in pituitary adenomas. It also presents potential outcomes of apoplexy, which, despite the potential benefit of neuroendocrine disease remission, can be accompanied by serious complications such as vision loss and hypopituitarism.

In addition to the literature review on the prevalence, pathogenesis, outcomes, and treatment approaches for apoplexy in hormonally active pituitary adenomas, we conducted an analysis of PubMed reports on remission of neuroendocrine diseases following apoplexy, the frequency and nature of complications, such as the sequence and prevalence of pituitary function loss, and the timeline for recovery.

Additionally, two clinical cases of spontaneous remission of acromegaly and Cushing's disease in patients hospitalized at Endocrinology research Centre for neurosurgical treatment are discussed. These cases highlight the need for thorough examination and retesting of patients with hormonally active tumors immediately prior to neurosurgical interventions.

KEYWORDS: apoplexy; acromegaly; Cushing's disease; hypopituitarism.

Апоплексия в аденоме гипофиза представляет собой редкий, но потенциально смертельный клинический синдром, поражающий от 2 до 12% пациентов с аденомами гипофиза, встречающийся преимущественно у пациентов с гормонально неактивными аденомами. Первый летальный случай кровоизлияния в аденому гипофиза описал Р. Bailey в 1898 г. Второй случай такого явления был описан в 1905 г. Bleibtreu L. в его работе

«Ein Fall von Akromegalie», когда при посмертном вскрытии головного мозга у молодого пациента с акромегалией было обнаружено геморрагическое поражение гипофиза. Основным клиническим проявлением данного синдрома является внезапное возникновение интенсивной головной боли, сопровождаемой зрительными нарушениями [1]. Факторы, предрасполагающие к развитию апоплексии в аденоме гипофиза, включают артериальную

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

гипертензию, нейрохирургические вмешательства, применение антикоагулянтной терапии и черепно-мозговые травмы. Апоплексия также может возникнуть после проведения определенных диагностических тестов, таких как введение инсулина, тиреотропин-релизинг-гормона, гонадотропин-релизинг-гормона, соматостатина, кортикотропин-релизинг-гормона. Период между проведением исследования и началом апоплексии обычно составляет всего несколько минут [2–5].

Нормальная васкуляризация гипофиза поддерживается гипофизарной портальной системой, состоящей из сети капилляров, которые проходят от гипоталамуса через длинные воротные вены и верхнюю гипофизарную артерию, достигая передней доли гипофиза, а также из нижней гипофизарной артерии, питающей заднюю долю гипофиза. Обе эти артерии берут свое начало от внутренней сонной артерии и имеют анастомозы. Однако у аденомы гипофиза васкуляризация осуществляется преимущественно прямым артериальным кровоснабжением, а не через портальную систему, что создает условия для возможных нарушений в кровоснабжении и повышения риска развития апоплексии. Кроме того, кровеносные сосуды аденомы гипофиза характеризуются неполным созреванием и повышенной хрупкостью сосудистых стенок. С увеличением размеров новообразования гипофиза растет потребность в кислороде, что также может привести к апоплексии [6–9].

Клиническая картина апоплексии гипофиза варьирует и в значительной степени определяется степенью кровоизлияния, некроза и отека. Обычно характеризуется внезапным началом сильной головной боли, которая отмечается более чем у 80% пациентов, сопровождаемой рвотой (57%), нарушениями зрения (50%) и симптомами паралича черепно-мозговых нервов (52%). Головная боль представляет собой доминирующий симптом острой апоплексии гипофиза, который отмечается более чем у 80% пациентов, и ее внезапное и интенсивное наступление часто описывается пациентами как «раскат грома среди ясного неба» [1, 10, 11]. Предположительно, такая симптоматика обусловлена тракцией твердой мозговой оболочки или проникновением крови и некротического материала в субарахноидальное пространство, что вызывает раздражение мозговых оболочек. В большинстве случаев головная боль имеет ретроорбитальный характер, однако может проявляться бифронтальной или диффузной болью. Часто головная боль сопровождается рвотой и тошнотой, что может маскироваться под симптомы мигрени или менингита. В редких случаях головная боль протекает в бессимптомной или подострой форме с постепенным нарастанием симптомов, и тогда апоплексия в аденоме может быть случайно обнаружена при проведении инструментальных визуализирующих исследований или вскрытии [1, 10, 11]. Другими частыми симптомами апоплексии являются потеря зрения, диплопия и офтальмоплегия. Специфическим эндокринным осложнением является развитие гипопитуитаризма с потерей одной или нескольких функций гипофиза.

Диагностика осуществляется с использованием компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. МРТ является предпочтительным методом диагностики апоплексии, так как обладает более высокой чувствительностью по сравне-

нию с КТ — от 88 до 90%. Типичные признаки апоплексии на МРТ: в острой фазе (0–7 дней) обнаруживается гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенной визуализации (T2W1) с изоинтенсивностью или незначительной гипоинтенсивностью на T1-взвешенной визуализации (T1W1), в подострой фазе (7–21 день) кровоизлияние становится гиперинтенсивным как на T1-взвешенной визуализации, так и на T2-взвешенной визуализации, в хронической фазе (>21 дня) наблюдается выраженная гипоинтенсивность как на T1-взвешенной визуализации, так и на T2-взвешенной визуализации [12].

Апоплексия в аденоме гипофиза ранее рассматривалась как неотложное нейрохирургическое состояние. В настоящее время наиболее часто прибегают к консервативной терапии. Результаты исследований подтверждают позицию, что выжидательная тактика приводит к самостоятельному разрешению зрительных нарушений и восстановлению функции гипофиза [13].

После рассмотрения общих аспектов диагностики и лечения апоплексии в аденоме гипофиза мы хотим представить конкретные клинические случаи, демонстрирующие возможные исходы данного состояния. Особый интерес представляют редкие случаи спонтанной ремиссии тяжелых нейроэндокринных заболеваний, таких как акромегалия и болезнь Иценко-Кушинга вследствие апоплексии в аденоме гипофиза.

МЕТОДЫ

Представленная статья содержит истории болезни наших пациентов, анализ соответствующей литературы в PubMed, eLibrary, CYBERLENINCA и данные пациентов из медицинской информационной системы qMS ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава Российской Федерации (МЗ РФ).

Нами были проанализированы ранее опубликованные клинические случаи ремиссии нейроэндокринных заболеваний после апоплексии в аденоме гипофиза. Для этого был проведен поиск в базе данных PubMed, eLibrary и CYBERLENINCA с 2010 по 2024 гг. с использованием ключевых слов «апоплексия» и «ремиссия».

Критерии включения: подтвержденный диагноз гормонально-активной аденомы гипофиза, визуализационные данные апоплексии в аденоме гипофиза, доказанная ремиссия нейроэндокринного заболевания после эпизода апоплексии, отсутствие ограничений по возрасту и полу, наличие информированного согласия от пациентов и их законных представителей на использование медицинских данных в исследовательских целях.

Критерии исключения: отсутствие подтвержденной аденомы, другие причины развившегося состояния, отсутствие полных данных по гормональному статусу или клиническому состоянию пациента. Первым этапом мы просмотрели заголовки и аннотации, чтобы определить, соответствуют ли статьи критериям включения, вторым — оценили содержание статей на соответствие нашим критериям включения. Мы разработали стандартизированную форму для извлечения данных, которая включала: идентификационные данные статьи (авторы, год публикации, журнал), характеристики пациента (возраст, пол), тип нейроэндокринного заболевания до апоплексии (диагностические критерии), характеристики

аденомы гипофиза (размер), клинические проявления апоплексии, лечение апоплексии (консервативное, хирургическое), сопутствующую дисфункцию других желез внутренней секреции или нарушение продукции других гормонов гипофиза после апоплексии, наличие ремиссии основного заболевания. Проанализировав данные, мы систематизировали результаты в виде таблицы, включающей в себя: длительность заболевания до апоплексии в аденому гипофиза, размеры аденомы гипофиза, пол и возраст пациентов, клинические проявления, возможные триггеры апоплексии, исход основного заболевания и осложнения, а также лечение, которое проводилось данным больным.

Кроме того, с помощью медицинской информационной системы qMS ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ мы произвели выгрузку историй болезней всех пациентов нашего центра с диагнозом «Апоплексия в аденому гипофиза» с октября 2015 по июнь 2024 г. и также провели анализ клинических данных о ремиссии нейроэндокринных заболеваний вследствие апоплексии в аденому гипофиза.

Спонтанная ремиссия акромегалии вследствие апоплексии в аденому гипофиза

Пациентка, 46 лет, с акромегалией поступила в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в ноябре 2023 г. с жалобами на слабость, утомляемость, головные боли и боли в суставах.

Из анамнеза

Впервые отметила появление симптомов акромегалии в 2021 г.: укрупнение черт лица и увеличение размера обуви. За медицинской помощью не обращалась до августа 2023 г., когда впервые была госпитализирована на стационарное лечение по месту жительства по поводу головной боли, не купирующейся приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), повышением артериального давления (АД) до 170/100 мм рт.ст. На МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненной 31 августа 2023 г., визуализировано объемное образование хиазмально-селлярной области с четкими контурами, размерами 2,5х2,2х2,6 см, с тесным прилежанием к сифонам внутренних сонных артерий, с супра- интраселлярным распространением и компрессией хиазмы. По данным лабораторного обследования подтверждена активная стадия акромегалии: повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) до 663 мкг/л (норма до 218). Пациентка была дистанционно консультирована на врачом-эндокринологом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, рекомендовано нейрохирургическое лечение в плановом порядке.

В ноябре 2023 г. впервые госпитализирована в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для обследования на предмет осложнений акромегалии и подготовки к нейрохирургическому лечению. При поступлении в отделение ведущими жалобами пациентки были выраженная слабость, головные боли и эпизоды снижения АД, отсутствие менструаций с марта 2023 г. В ходе обследования подтверждена ремиссия акромегалии: уровень ИФР-1 в пределах нормальных значений — 120,6 нг/мл (15–250), подавление соматотропного гормона (СТГ) в ходе перорального глюкозотолерантного теста максимально до 0,132 нг/мл (норма менее 0,4 нг/мл). Также впервые были выявлены вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз и гипогонадотропный гипогонадизм (табл. 1).

На МРТ головного мозга с контрастным усилением — МР-признаки перенесенной апоплексии в аденому гипофиза: в полости турецкого седла с распространением в левый кавернозный синус визуализируется образование неправильной формы, неоднородного МР-сигнала за счет кистозного компонента в центральных отделах с гиперинтенсивным на T1-ВИ ободком по контуру. При сравнении со снимками МРТ от 31.08.2023 отмечается уменьшение размеров макроаденомы гипофиза с 25х22х26 мм до 26х13х22 мм (рис. 1).

На МРТ головного мозга с контрастным усилением — МР-признаки перенесенной апоплексии в аденому гипофиза: в полости турецкого седла с распространением в левый кавернозный синус визуализируется образование неправильной формы, неоднородного МР-сигнала за счет кистозного компонента в центральных отделах с гиперинтенсивным на T1-ВИ ободком по контуру. При сравнении со снимками МРТ от 31.08.2023 отмечается уменьшение размеров макроаденомы гипофиза с 25х22х26 мм до 26х13х22 мм (рис. 1).

Таким образом, подтверждена ремиссия акромегалии вследствие апоплексии в аденому гипофиза, нейрохирургическое лечение не показано, установлен гипопитуитаризм. Инициирована терапия гидрокортизоном в дозировке 10 мг в 08:00 и 5 мг в 16:00. Через неделю к терапии добавлен левотироксин натрия 50 мкг утром. На фоне проводимой терапии пациентка отметила значительное улучшение самочувствия.

В заключение данного случая следует отметить, что, несмотря на ремиссию акромегалии, апоплексия в аденому гипофиза осложнилась развитием гипопитуитаризма, что потребовало дополнительного назначения гормональной терапии и дальнейшего наблюдения за пациенткой. Этот случай подчеркивает необходимость тщательного мониторинга пациентов после апоплексии для своевременной коррекции возможных осложнений.

Таблица 1. Гормональные исследования крови в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Кортизол утром	↓86,97	нмоль/л	64–327
свТ4	↓9,7	пмоль/л	15–19
Эстрадиол	↓46,72	пмоль/л	97–592
ИФР-1	N 120,6	нг/мл	15–250
СТГ в ходе ПГТТ	N 0,132	нг/мл	менее 0,4 нг/мл
ФСГ	3,3	Ед/л	1,6–9,7
ЛГ	↓0,873	Ед/л	2,5–11

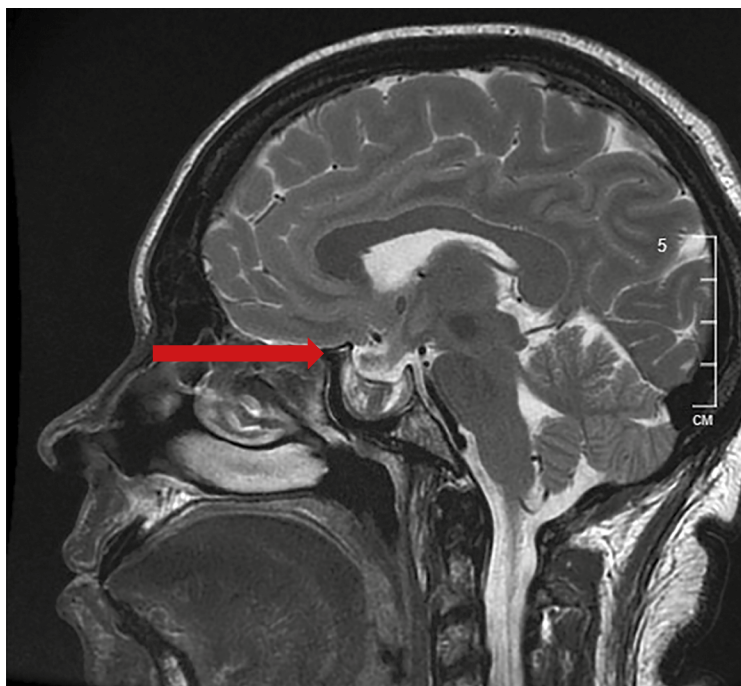


Рисунок 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением от 23.11.2023. МР-признаки перенесенной апоплексии в аденому гипофиза.

Спонтанная ремиссия болезни Иценко-Кушинга вследствие апоплексии в аденому гипофиза

Пациент, 45 лет, с болезнью Иценко-Кушинга, госпитализирован в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ в июне 2020 г.

Из анамнеза

В марте 2020 г. обратился к эндокринологу по месту жительства с жалобами на быстрое увеличение массы тела на 15 кг в течение 1,5 года, боли в мышцах нижних конечностей, повышение АД до 160/100 мм рт.ст., сопровождаемое головной болью, появление багровых стрий на боковых поверхностях живота. В ходе лабораторно-инструментального обследования подтверждена болезнь Иценко-Кушинга: повышение уровня кортизола суточной мочи до 526,9 нмоль/л (норма — менее 485), отрицательный ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона: кортизол утром — 154 нмоль/л (норма менее 50), адренокортикотропный гормон (АКТГ) — 95 пг/мл. На МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлено эндоселлярное образование гипофиза неправильной округлой формы, размерами 9х8,5х10,6 мм.

В июне 2020 г. впервые госпитализирован в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для обследования на предмет гиперкортицизма и подготовки к трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии. Однако при обследовании получены низкие уровни вечернего кортизола крови и кортизола суточной мочи, что исключает наличие гиперкортицизма (кортизол суточной мочи — 78,4 нмоль/сут (100–379), вечерний кортизол слюны — 1,9 нмоль/л (0,5–9,65)). Данные лабораторных исследований представлены в таблице 2. На МРТ гипофиза с контрастным усилением визуализирована микроаденома гипофиза с признаками перенесенного кровоизлияния: в левой части аденогипофиза определялась зона кистозных изменений, преимущественно гиперинтенсивная с гипоинтенсивным ободком на T2-взвешенных изображениях, размерами 5х8 мм, при контрастном усилении характеризующаяся сниженным (по сравнению с тканью аденогипофиза) накоплением контрастного препарата.

С целью обследования на предмет возможных осложнений апоплексии в аденому гипофиза исследован уровень кортизола крови утром, тиреотропного гормона, свободного тироксина, тестостерона, инулиноподобного

Таблица 2. Гормональные исследования крови в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, подтверждающие ремиссию заболевания

Кортизол вечером	N 95,9	нмоль/л	64–327
Кортизол в ходе НПТ	N 11,6	нмоль/л	менее 50
АКТГ утром	N 26,8	пг/мл	7,2–63,3
АКТГ вечером	N 18,7	пг/мл	2–25,2
Кортизол суточной мочи	↓78	нмоль/сут	100–379
Кортизол в слюне вечером	N 1,93	нмоль/л	0,5–9,65

фактора роста 1, пролактина. Выявлена вторичная надпочечниковая недостаточность: утренний кортизол крови — 48,85 нмоль/л (норма от 171 нмоль/л). Данных за нарушения других функций гипофиза не получено: ТТГ — 1,2 мМЕ/л (норма 0,25–3,5), свТ4 — 10,68 пмоль/л (норма 9–19), ИФР-1 224,7 нг/мл (норма 62,0–230,0), тестостерон 13,8 нмоль/л (норма 11,00–28,20), пролактин — 264 мЕд/л (норма 94–500).

Следовательно, в ходе стационарного обследования в отделении нейроэндокринологии подтверждена ремиссия болезни Иценко-Кушинга вследствие апоплексии в аденому гипофиза с развитием желательного исхода лечения — вторичной надпочечниковой недостаточности без нарушения других функций гипофиза. Нейрохирургическое лечение не показано, инициирована терапия гидрокортизоном 15 мг в 08:00 и 5 мг в 16:00, на фоне которой пациент отметил значительное улучшение общего самочувствия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали ранее опубликованные клинические случаи ремиссии нейроэндокринных заболеваний после апоплексии в аденому гипофиза. Для этого был проведен поиск в базе данных PubMed, eLibrary, CYBERLENINCA с 2010 по 2024 гг. с использованием ключевых слов «апоплексия» и «ремиссия». В результате поиска выявлено 702 статьи, из которых 19 (n=19) соот-

ветствовали критериям отбора. Все ранее зарегистрированные случаи, а также наши два текущих случая, суммированы в таблице 3.

Возраст пациентов колебался от 11 до 77 лет (средний возраст — 38 лет). Наиболее часто данная патология описывалась у мужчин (в 10 случаях). Средняя продолжительность заболевания до апоплексии гипофиза составила 5 лет. Только в 4 случаях из 19 отсутствовала яркая клиническая картина, характерная для апоплексии, у одного пациента описывались нетипичные проявления апоплексии, такие как симптомы Брудзинского и Кернига с повышением температуры тела.

Из 19 случаев только у 2 пациентов есть связь с провоцирующим фактором — апоплексия в аденому гипофиза, индуцированная ветряной оспой, а также нейрохирургическое вмешательство.

Во всех случаях апоплексия привела к ремиссии основного заболевания, хотя позднее у одной пациентки случился рецидив болезни Иценко-Кушинга. 12 пациентам потребовалась медикаментозная терапия гипопитуитаризма, возникшего после перенесенной апоплексии в аденому гипофиза. Наиболее часто гипопитуитаризм встречался у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга (42,1%). У пациентов с акромегалией — в 57,9% случаев. В 10,5% случаев подтверждено развитие пангипопитуитаризма, у одного из которых в дальнейшем произошло восстановление всех функций гипофиза.

Таблица 3. Обзор литературы о случаях ремиссии нейроэндокринных заболеваний после апоплексии в аденому гипофиза

№	Публикация	Диагноз	Длительность заболевания	Размеры аденомы гипофиза, см	Пол, возраст	Симптомы	Триггер	Гипопитуитаризм	Лечение
1	Клинический случай №1	Акромегалия	~2 года	2,5x2,2x2,6	Ж, 46	-	-	Вторичная надпочечниковая недостаточность; вторичный гипотиреоз; гипогонадотропный гипогонадизм	Гидрокортизон, левотироксин натрия
2	Клинический случай №2	Болезнь Иценко-Кушинга	~1,5 года	0,9x0,85x0,106	М, 45	-	-	-	Гидрокортизон
3	[14]	Болезнь Иценко-Кушинга	~3 года	2,0x2,8x1,5	М, 33	Внезапное появление сильной головной боли и тошноты, рвоты, гипотония, битемпоральная гемианопсия и диплопия	-	Вторичный гипотиреоз; вторичный гипогонадизм	Экстренная трансфеноидальная операция и декомпрессия
4	[15]	Акромегалия	-	1,6x1,8	Ж, 51	Сильная головная боль, фонофобия, светобоязнь, тошнота и рвота, симптомы Кернига и Брудзинского, температура 38 °С	-	Вторичная надпочечниковая недостаточность; вторичный гипотиреоз, несахарный диабет, вторичный гипогонадизм	-
5	[16]	Акромегалия	~ 5-10 лет	-	М, 41	Сильная боль в шее	-	Вторичная надпочечниковая недостаточность; вторичный гипогонадизм	Гидрокортизон и препараты тестостерона
6	[16]	Болезнь Иценко-Кушинга	~1 год	-	Ж, 47	Острая головная боль	-	Последующий рецидив болезни Иценко-Кушинга	Гидрокортизон

Продолжение таблицы 3

№	Публикация	Диагноз	Длительность заболевания	Размеры аденомы гипофиза, см	Пол, возраст	Симптомы	Триггер	Гипопитуитаризм	Лечение
7	[17]	Болезнь Иценко-Кушинга	~17 лет	0,9x0,6x0,8	Ж, 15		-		Последующий рецидив болезни Иценко-Кушинга с ремиссией после трансфеноидальной аденомэктомии
8	[18]	Акромегалия	~1 год	3,2x3,0x3,2	М, 18	Сильная головная боль, периодическая рвота и нечеткость зрения, битемпоральная гемианопсия	-	-	-
9	[19]	Акрогигантизм	-	0,7 -> 0,3 в высоту	Ж, 11	Умеренные головные боли без нарушений зрения, с рвотой, лихорадкой, вялостью и потерей веса на 6 кг за 3 недели	-	СТГ-дефицит; вторичный гипогонадизм; вторичный гипотиреоз	Гормон роста, левотироксин натрия, эстрадиол
10	[20]	Акромегалия	~10 лет	0,12	М, 40	Интенсивная головная боль в течение 4–5 часов	-	-	-
11	[21]	Болезнь Иценко-Кушинга	~ 3 года	-	Ж, 31	Головокружение, тошнота, рвота, потеря аппетита, интенсивная головная боль	-	Гипогонадотропный гипогонадизм; вторичный гипотиреоз	Гидрокортизон
12	[22]	Болезнь Иценко-Кушинга	~2 года	1,5x1,9x2,3	Ж, 59	Острая головная боль, тошнота	-	-	-
13	[23]	Акромегалия	~5 лет	-	М, 50	Острая головная боль	-	Пангипопитуитаризм с последующим восстановлением	Гидрокортизон
14	[24]	Болезнь Иценко-Кушинга	-	0,1x0,15x0,18	Ж, 77	Острая головная боль, тошнота, рвота	-	Пангипопитуитаризм	Гидрокортизон
15	[25]	Болезнь Иценко-Кушинга	-	правая аденома — 0,4x0,3 левая аденома — 0,8x0,6 (в нее апоплексия)	М, 18	Постоянная рвота на фоне надпочечниковой недостаточности	Ветряная оспа	Вторичная надпочечниковая недостаточность	Гидрокортизон
16	[26]	Акромегалия	-	0,26x0,21x0,15	М, 36	Острая головная боль	-	Вторичная надпочечниковая недостаточность; вторичный гипотиреоз	Гидрокортизон, левотироксин натрия
17	[27]	Акромегалия	-	-	М, 32	Головная боль, тошнота, рвота	-	Вторичная надпочечниковая недостаточность; вторичный гипогонадизм; вторичный гипотиреоз; гипопролактинемия	Внутривенное введение глюкокортикостероидов (препарат не указан), проведение трансфеноидальной аденомэктомии в связи с компрессией зрительного перекреста
18	[28]	Акромегалия	~1,5 года	0,22x0,25x0,32	М, 25	Головная боль, резкое снижение остроты зрения в правом глазу, западение правого верхнего века, повышение температуры тела, сухость во рту, частое мочеиспускание, общая слабость, тошнота, рвота	-	-	Трансфеноидальное удаление инфралатеросупраселлярной аденомы гипофиза
19	[29]	Акромегалия, гиперпролактинемия	~10 лет	0,2x0,27x0,3	Ж, 47	-	Нейрохирургическое вмешательство	Вторичный гипотиреоз	Левотироксин натрия, каберголин, октреотид длительного действия

Частота развития осложнений распределилась следующим образом: у 57,9% пациентов диагностированы вторичный гипотиреоз и гипогонадотропный гипогонадизм, у 42,1% — вторичная надпочечниковая недостаточность, у 15,8% — СТГ-дефицит, у 5,3% — центральный несахарный диабет и у 5,3% — гипопролактинемия.

За время работы ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ с октября 2015 по июнь 2024 гг. зарегистрировано 9 случаев апоплексии в гормонально активную аденому гипофиза (n=9). Из них только у 2, ранее описываемых, пациентов развилась ремиссия основного заболевания, у 4 пациентов наблюдалось развитие гипопитуитаризма: у 4 (44%) — вторичная надпочечниковая недостаточность, у 3 (33%) — вторичный гипотиреоз, у 2 (22%) — гипогонадотропный гипогонадизм, у 2 (22%) — центральный несахарный диабет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апоплексия гипофиза может возникнуть у пациентов с аденомами гипофиза, и ее следует предполагать у любого пациента, у которого появилась острая сильная головная боль. Помимо историй болезней пациентов нашего центра, мы проанализировали данные зарубежной литературы и обнаружили, что в 71% случаев головная боль была ведущим симптомом. Однако у части пациентов клинические проявления отсутствовали, поэтому важно помнить о неспецифических симптомах кровоизлияния в аденому гипофиза (тошнота, рвота, нарушение зрения, головокружение, лихорадка), а также о проявлениях снижения выработки гормонов гипофиза, например, внезапное прекращение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин, гипотония, полидипсия.

После апоплексии необходима повторная оценка секреции гормонов гипофиза с целью решения вопроса о необходимости инициации соответствующей терапии.

У пациентов с гормонально активными аденомами важно проводить ретестирование перед нейрохирургическими вмешательствами, что позволит определить актуальный статус активности заболевания и принять обоснованное решение о необходимости оперативного лечения.

Спонтанная ремиссия тяжелых нейроэндокринных заболеваний, вызванная апоплексией в аденому гипофиза, может казаться положительным исходом. Однако важно подчеркнуть, что такие события могут сопровождаться серьезными осложнениями, включая нарушения зрения и развитие гипопитуитаризма, что диктует необходимость тщательного мониторинга пациентов после апоплексии.

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. Вишнякова В.О., Беляева Д.А., Старостина Е.А. — концепция и дизайн рукописи, написание рукописи; Пржиляковская Е.Г. — концепция и дизайн рукописи, внесение в рукопись существенных правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность врачам-эндокринологам, которые своевременно диагностировали акромегалию и болезнь Иценко-Кушинга и направили пациентов в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для специализированного лечения. Также мы благодарим пациентов, согласившихся на использование их клинических данных и историю болезни для описания в данной публикации, что позволило внести важный вклад в развитие научного знания и практики в области эндокринологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Briet C, Salenave S, Bonneville J-F, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *Endocr Rev.* 2015;36(6):622-645. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1042>
2. Skljarevski V, Khoshyomn S, Fries TJ. Pituitary Apoplexy in the Setting of Coronary Angiography. *J Neuroimaging.* 2003;13(3):276-279. doi: <https://doi.org/10.1177/1051228403013003014>
3. Mura P, Cossu AP, Musu M, et al. Pituitary apoplexy after laparoscopic surgery: A case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014
4. Hidiroglu M, Kucuker A, Ucaroglu E, Kucuker SA, Sener E. Pituitary Apoplexy After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(5):1635-1637. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.09.038>
5. Kiliçli F, Dökmetaş HS, Gürel M. Development of pituitary apoplexy during TRH/GnRH test in a patient with pituitary macroadenoma. *Singapore Med J.* 2010
6. Semple PL, De Villiers JC, Bowen RM, Lopes MBS, Laws ER. Pituitary apoplexy: Do histological features influence the clinical presentation and outcome? *J Neurosurg.* 2006. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.6.931>
7. Oldfield EH, Merrill MJ. Apoplexy of pituitary adenomas: the perfect storm. *J Neurosurg.* 2015;122(6):1444-1449. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141720>
8. Turner HE, Nagy Z, Gatter KC, Esiri MM, Harris AL, Wass JAH. Angiogenesis in pituitary adenomas and the normal pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6485>
9. Nawar RN, AbdelMannan D, Selman WR, Arafah BM. Analytic Review: Pituitary Tumor Apoplexy: A Review. *J Intensive Care Med.* 2008. doi: <https://doi.org/10.1177/0885066607312992>
10. Donegan D, Erickson D. Revisiting Pituitary Apoplexy. *J Endocr Soc.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac113>
11. Garza I, Kirsch J. Pituitary Apoplexy and Thunderclap Headache. *Headache J Head Face Pain.* 2007;47(3):431-432. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00729.x>
12. Boellis A, di Napoli A, Romano A, Bozzao A. Pituitary apoplexy: an update on clinical and imaging features. *Insights Imaging.* 2014;5(6):753-762. doi: <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0362-0>
13. Horwitz MJ. Response to letter: What medical options should be considered for the treatment of primary hyperparathyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04101.x>
14. Liu T, Rossiter JP, Houlden RL, Awad S. Sparsely Granulated Corticotroph Pituitary Macroadenoma Presenting With Pituitary Apoplexy Resulting in Remission of Hypercortisolism. *AACE Clin Case Reports.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2022.04.003>
15. Villar-Taibo R, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, Álvarez-San Martín RM, Kyriakos G, Cano-Rodríguez I. Spontaneous remission of acromegaly: apoplexy mimicking meningitis or meningitis as a cause of apoplexy? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):76-80. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002701>

16. Roerink SH, van Lindert EJ, van de Ven AC «Spontaneous remission of acromegaly and Cushing's disease following pituitary apoplexy: Two case reports». *The Netherlands Journal of Medicine*. 2015;73(5):242-6. PMID: 26087804.
17. Rahman SH, Chittibonia P, Quezado M, Patronas N, Stratakis CA, Lodish MB. Delayed diagnosis of Cushing's disease in a pediatric patient due to apparent remission from spontaneous apoplexy. *J Clin Transl Endocrinol Case Reports*. 2016;2:30-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jecr.2016.09.001>
18. Kumar S, Sharma S. Pituitary apoplexy causing spontaneous remission of acromegaly following long-acting octreotide therapy: a rare drug side effect or just a coincidence. *Oxford Med Case Reports*. 2016;2016(4):81-83. doi: <https://doi.org/10.1093/omcr/omw009>
19. Maltby VE, Crock PA, Lüdecke DK. A rare case of pituitary infarction leading to spontaneous tumour resolution and CSF-sella syndrome in an 11-year-old girl and a review of the paediatric literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(9-10). doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0143>
20. Alam S, Kubihal S, Goyal A, Jyotsna VP. Spontaneous Remission of Acromegaly After Pituitary Apoplexy in a Middle-Aged Male. *Ochsner J*. 2021;21(2):194-199. doi: <https://doi.org/10.31486/toj.20.0002>
21. vanBoven E, Massolt ET, van Rossum «Spontaneous remission of unidentified Cushing's disease revealed by hair cortisol analysis». *The Netherlands Journal of Medicine*. 2020;78(5):297-299. PMID: 33093257.
22. Siwakoti K, Omay SB, Inzucchi SE. Spontaneous resolution of primary hypercortisolism of Cushing disease after pituitary hemorrhage. *AACE Clin Case Rep*. 2020;6(1):e23-e29. doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2019-0292>
23. Sanz-Sapera E, Sarria-Estrada S, Arian F, Biagetti B. Acromegaly remission, SIADH and pituitary function recovery after macroadenoma apoplexy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019;2019(1):19-0057. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0057>
24. Souteiro P, Belo S, Carvalho D. A rare case of spontaneous Cushing disease remission induced by pituitary apoplexy. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(5):555-556. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0645-7>
25. Raj H, Kamalanathan S, Sahoo JP, Kadhavan T. Varicella causing remission of Cushing's disease. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-2018-225867. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225867>
26. Patra S, Biswas SN, Datta J, Chakraborty PP. Hypersomatotropism induced secondary polycythaemia leading to spontaneous pituitary apoplexy resulting in cure of acromegaly and remission of polycythaemia: 'The virtuous circle'. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017222669. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222669>
27. Simsek Bagir G, Civi S, Kardes O, Kayaselcuk F, Ertorer ME. Stubborn hiccups as a sign of massive apoplexy in a naive acromegaly patient with pituitary macroadenoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017:17-0044. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0044>
28. Махкамов К.Э., Азизов М.М. Ремиссия инвазивной СТГ-секретирующей макроадеомы гипофиза после транссфеноидальной аденомэктомии на фоне развития питуитарной апоплексии. // *Российский онкологический журнал*. — 2015. — Т. 20. — №5 [Mahkamov KE, Azizov MM. Remission of invasive CTG secreting macroadenocarcinoma of hypophysis with pituitary apoplexy after transsphenoidal adenectomy. *Russian Journal of Oncology*. 2015;20(5):36-39 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/onco40216>
29. Азизян В.Н., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Молитвословова Н.Н. Интраоперационное кровоизлияние в аденому гипофиза как причина ремиссии акромегалии. // *Эндокринная хирургия*. — 2011. — Т. 5. — № 1 [Azizyan VN, Grigorjev AU, Ivaschenko OV, Molitvoslovova NN. Intraoperation haemorrhage into hypophysis adenoma as the cause of acromegaly remission. *Endocrine Surgery*. 2011;5(1):39-44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2011-1-39-44>

Рукопись получена: 07.02.2025. Одобрена к публикации: 13.04.2025. Опубликовано online: 31.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вишнякова Виктория Олеговна [Victoria O. Vishnyakova]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6327-1456>; SPIN-код: 2515-2291; e-mail: vikavishnyakova23@gmail.com

Беляева Дарья Андреевна [Darya A. Belyaeva]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9105-0298>; e-mail: darya.belyaeva.30.98@mail.ru

Старостина Евгения Александровна, к.м.н. [Evgenia A. Starostina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; SPIN-код: 5040-8628; e-mail: starostina.ev@mail.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Вишнякова В.О., Беляева Д.А., Старостина Е.А., Пржиялковская Е.Г. Спонтанная ремиссия нейроэндокринных заболеваний вследствие апоплексии в гормонально активные аденомы гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 39-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13567>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vishnyakova VO, Belyaeva DA, Starostina EA, Przhialkovskaya EG. Spontaneous remission of neuroendocrine diseases due to apoplexy in hormonally active pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):39-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13567>

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КОСВЕННЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСТАВА ТЕЛА



© Э.А. Бондарева^{1*}, Б.А. Гарасько¹, Н.Н. Хромов-Борисов², Н.В. Мазурина³, Е.В. Ершова³, К.А. Комшилова³, Е.А. Трошина³

¹Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

²Комиссия РАН по борьбе с лженаукой, Санкт-Петербург, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Определение компонентов состава тела — мышечной и жировой массы — важный этап клинических и эпидемиологических исследований. Наиболее распространенными методами количественного определения состава тела являются косвенные методы. Однако разнообразие применяемых методов и моделей приборов затрудняет прямое сопоставление данных как на групповом, так и на индивидуальном уровнях.

ЦЕЛЬ. Целью исследования является анализ согласованности оценок абсолютных значений жировой и безжировой массы тела, а также доли жировой массы тела, полученных с применением биоимпедансных анализаторов ABC-02 «Медасс» (НТЦ Медасс, Россия), 770InBody (InBody, Корея) и ультразвукового сканера BodyMetrix BX2000 (IntelaMetrix, США) в группе мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное неконтролируемое исследование. Было проведено измерение основных антропометрических признаков (длина и масса тела, окружность талии). Состав тела определяли методом биоимпедансометрии (БИА) по октополярной схеме на приборе 770InBody и по тетраполярной схеме на приборе ABC-02 «Медасс» и ультразвукового исследования (УЗИ) с применением ультразвукового сканера BodyMetrix BX2000 (ВМ). Были рассчитаны абсолютное (ЖМ) и относительное (%ЖМ) количество жировой массы тела и безжировая масса тела (БЖМ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Были обследованы 48 человек (38 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 24 до 74 лет. Антропометрические признаки обследованных представлены широким диапазоном. Для всех пар компонентного состава тела обнаружена сильная корреляционная связь с минимальным значением для пары %ЖМ ABC-ВМ 0,85 [0,73; 0,91] и максимальным 0,998 [0,977; 0,993] для пары ЖМ ABC-InBody. Для всех пар измерений, кроме %ЖМ, определенного методом БИА, обнаружены значимые статистические различия ($p < 0,001$). Показаны: высокая согласованность между БИА оценками абсолютного количества жировой массы (ЖМ) ($CCC > 0,95$), умеренная согласованность ($CCC 0,9–0,95$) для доли жировой массы (%ЖМ), определенной разными БИА анализаторами, а для всех остальных пар согласованность измерений можно признать как слабую ($CCC < 0,90$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наилучшая согласованность на групповом и индивидуальном уровнях выявлена для оценок жировой массы тела двумя разными БИА анализаторами (InBody и ABC).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биоимпедансометрия; состав тела; жировая масса; ультразвуковое сканирование, InBody, BodyMetrix.

INTERCHANGEABILITY OF DIFFERENT INDIRECT METHODS FOR DETERMINING BODY COMPOSITION

© Elvira A. Bondareva^{1*}, Boris A. Garasko¹, Nikita N. Khromov-Borisov², Natalya V. Mazurina³, Ekaterina V. Ershova³, Kseniya A. Komshilova³, Ekaterina A. Troshina³

¹Lopukhin Federal research and clinical center of physical-chemical medicine, Federal medical biological agency, Moscow, Russia

²Commission on Pseudoscience of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³I.I. Dedov Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Determination of body composition components — muscle and fat mass — is an important step in clinical and epidemiological studies. The most common methods for quantitative determination of body composition are indirect methods. However, the variety of methods and models of devices used makes direct comparison of data at both group and individual levels difficult.

AIM: The aim of the study is to analyze the consistency of estimates of absolute values of fat and lean body mass, as well as the proportion of body fat mass, obtained using bioimpedance analyzers ABC-02 «Medas» (STC Medas, Russia), 770InBody (InBody, Korea) and ultrasound scanner BodyMetrix BX2000 (IntelaMetrix, USA) in a group of men and women.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS: An observational, single-center, cross-sectional, uncontrolled study was conducted. The main anthropometric characteristics (height and weight, waist circumference) were measured. Body composition was determined by bioimpedancemetry (BIA) using the octopolar scheme on the 770InBody device and the tetrapolar scheme on the ABC-02 Medass device and ultrasound scanning using the BodyMetrix BX2000 (BM) ultrasound scanner. The absolute (FM) and relative amount of body fat (PBF) and lean body mass were calculated.

RESULTS: A total of 48 people (38 women and 10 men) aged 24 to 74 years were examined. The anthropometric characteristics of the examined subjects were presented in a wide range. A strong correlation was found for all pairs of body composition components: the minimum value for the pair PBF ABC-BM was 0.853 [0.730, 0.913], the maximum was 0.988 [0.977, 0.993] for the pair FM ABC-InBody. Also, significant statistical differences ($p < 0.001$) were found for all pairs of measurements, except for PBF determined by the BIA method. High agreement ($CCC > 0.95$) of BIA estimates of the absolute amount of fat mass was shown, moderate agreement ($CCC 0.9-0.95$) is characteristic of the PBF determined by different BIA analyzers, and for all other pairs the agreement of measurements can be assessed as weak ($CCC < 0.90$).

CONCLUSION: The best agreement at the group and individual levels was found for FM estimates by two different BIA analyzers (InBody and ABC).

KEYWORDS: BIA; body composition; fat mass; ultrasound scanning, InBody, BodyMetrix.

ОБОСНОВАНИЕ

Определение компонентов состава тела необходимо в медицинских целях для оценки количества мышечной массы тела у пожилых и тяжелобольных пациентов, в популяционных исследованиях распространенности ожирения, для оценки индивидуального риска развития коморбидных ожирению или саркопении заболеваний, в практике подготовки спортсменов, а также в антропологических исследованиях различных популяций современного человека [1]. В связи с перечисленными причинами для диагностики нутритивного статуса в медицинских исследованиях широко применяются методы, позволяющие количественно определить состав тела [1]. Среди значительного разнообразия данных методов можно выделить крайне мощные и точные референсные (эталонные) методы (подводное взвешивание, воздушнозаместительную плетизмографию, нейтронно-активационный анализ, двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию, методы компьютерной томографии) и косвенные или полевые методы (калиперометрия, биоимпедансометрия, ультразвуковое сканирование, расчет по аналитическим формулам из простых антропометрических признаков) [1, 2]. Косвенные методы обладают меньшей точностью, однако они получили значительно более широкое распространение в связи с быстротой и низкой стоимостью процедур, отсутствием потенциально вредных воздействий на организм, мобильностью, а также они могут быть использованы в широком возрастном диапазоне [3]. Биоимпедансный анализ предполагает соблюдение ряда допущений и условий: отсутствие кардиостимулятора и/или металлических имплантов, обследование натощак, отсутствие физической нагрузки накануне и непосредственно перед исследованием, запрет на употребление алкоголя накануне. Кроме того, факторы, которые изменяют гидратацию тканей (заболевания, прием некоторых препаратов, питьевой режим), искажают оценки состава тела [4]. Эти условия в ряде случаев накладывают ограничения на использование биоимпедансометрии. Прямое сопоставление данных, получаемых с использованием приборов биоимпедансного анализа (БИА-приборов) от разных производителей, затруднено, так как уравнения для расчета компонента состава тела из показателей активного

сопротивления не всегда приводятся производителем в открытых источниках или инструкциях к поставляемому оборудованию. Это, с одной стороны, ограничивает применение БИА в эпидемиологических и клинических исследованиях, а с другой — затрудняет стандартизацию и сопоставление данных, полученных на разных биоимпедансных анализаторах.

Ультразвук был предложен как альтернатива измерению толщины кожно-жировых складок, так как он лишен недостатков калиперометрии. К недостаткам расчета массы жировой ткани по результатам измерения толщин кожно-жировых складок калипером относятся следующие: значительная вариабельность результатов в зависимости от квалификации исследователя, сложность или невозможность определения границы подкожная жировая клетчатка-мышца, влияние уровня гидратации кожи и тканей, невозможность корректного измерения у людей с ожирением, связанная с ограниченной шириной, на которую могут быть разведены лапки калипера, распределение соединительной ткани и кровеносных сосудов, которое может исказить толщину измеряемой кожно-жировой складки [5–7]. В то же время УЗИ позволяет одновременно проводить оценку толщины скелетной мышцы в месте измерения [8]. Ультразвуковые сканеры могут измерять толщину подкожного жира на 100 и более мм без сдавливания тканей и определять границы раздела между тканями с точностью 1 мм. В 1960–1970 гг. было показано, что ультразвуковые измерения толщины подкожного жира тесно коррелируют с прямыми измерениями подкожного жира ($r=0,98$) посредством электропроводимости [8–9]. Особенности оценки состава тела методом ультразвукового исследования собраны и систематизированы в современных работах [5–7, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является анализ согласованности оценок абсолютных значений жировой и безжировой массы тела, а также доли жировой массы тела, полученных с применением биоимпедансных анализаторов ABC-02 «Медасс», 770InBody и ультразвукового сканера BodyMetrixTM (IntelMetrix, США) в группе мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва.

Время исследования. Июнь–июль 2024 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения: мужчины и женщины старше 17 лет.

Критерии исключения: наличие металлических имплантов, наличие кардиостимулятора, беременность и период лактации.

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

Сплошной (пациенты, поступавшие на стационарное лечение).

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное неконтролируемое исследование.

Методы

Антропометрическое обследование включало измерение длины тела (ДТ) лазерным антропометром (КАФА, Россия), обхватов талии (ОТ) и бедер (ОБ) неэластичной измерительной лентой и массы тела (МТ) (770InBody). Было проведено определение состава тела методами биоимпедансометрии (ABC-02 «Медасс» и 770InBody) и ультразвукового сканера BodyMetrix BX2000 (IntelaMetrix, США). Здесь и далее для них использованы сокращенные обозначения: ABC, IB и BM соответственно.

БИА выполняли с применением ABC-02 «Медасс» (НТЦ «Медасс»; Россия) по стандартной тетраполярной схеме «запястье-голеностопный сустав» на правой стороне тела с наложением электродов F3001 (FIAB; Италия) при положении испытуемых лежа на спине.

БИА на анализаторе InBody 770 (Корея) выполняли согласно протоколу производителя. Были определены абсолютные и относительные значения жировой (ЖМ и %ЖМ соответственно), скелетно-мышечной массы (СММ).

Ультразвуковое определение состава тела проводили с применением сканера BodyMetrix BX2000 (IntelaMetrix, США) в положении обследованного стоя [11]. Использовали формулу Джексона-Поллока для семи точек. В качестве контактной среды был использован гель для ультразвуковых исследований средней вязкости «Медиагель» («Гельтек»; Россия).

Статистический анализ

В статистике нет единого универсального метода проверки согласованности лабораторных методов. Поэтому согласно современным рекомендациям, для решения основной задачи настоящего исследования — оценить согласованность трех косвенных методов определения состава тела — в работе использовали комплексный подход [12, 13] с вычислением информационно взаимодополняющих статистических показа-

телей: средняя разность (MD); стандартизированная средняя разность (размер эффекта по Коэну для парных наблюдений с учетом их корреляции, d_{RM}) [14]; коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена (r_s); коэффициент конкордантной корреляции Лина (CCC), который измеряет согласие между двумя измерениями одной и той же переменной, и его рекомендуют для оценки воспроизводимости при повторении экспериментов, согласия между результатами разных методов и т.п., анализ Блэнда-Олтмена.

В подавляющем большинстве случаев использовали алгоритмы бутстрепа, как наиболее надежные (непараметрические) и предпочтительные для задач статистического оценивания параметров большинства типов данных (вне зависимости, например, от формы распределения) [16]. Для этого использовали программы PAST, JASP и jamovi [15]. Для вычисления размера эффекта с учетом корреляции использовали пакет «statpsych» в среде R.

Согласно современным рекомендациям, для всех оцениваемых в работе показателей вычисляли 95%-е ДИ или бейзовские заслуживающие внимания (credible) интервалы.

Там, где было возможно, использовали современные методы бейзовской статистики. В частности, для коэффициентов корреляции использовали медиану их апостериорных распределений и 95%-е ДИ. В качестве интегрального показателя для сравнения правдоподобий нулевой и альтернативной гипотез использовали бейзовы факторы: BF_{10} — в пользу альтернативной гипотезы против нулевой, или BF_{01} — в пользу нулевой гипотезы против альтернативной. Согласно общепринятой договоренности, существенными принимали эффекты с $BF_{10} > 100$. Значения p указывали исключительно как дань традиции. Согласно современным рекомендациям статистически значимыми признавали эффекты с $p < 0,005$ (а не 0,05).

Заслуживающими внимания считали размеры эффекта, для которых нижняя граница 95%-х ДИ превышала значение $d_{RM} = 1$ [17]; корреляции, для которых нижняя граница 95%-х ДИ превышала значение $r = 0,8$; конкордантную корреляцию, для которой нижняя граница 95%-х ДИ превышала значение $CCC = 0,95$.

Для анализа Блэнда-Олтмена и для точечной и интервальной оценок CCC использовали модуль Simple Agreement Analysis из пакета jamovi и <https://huuygens.science.uva.nl/BA-plotter/>. Анализ эквивалентности проводили в пакете «TOSTER». Для контроля ошибки первого рода при множественных попарных сравнениях использовали поправку Холма.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследовательской работы в рамках Государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции». Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 48 человек (38 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 24 до 74 лет. В обследованной выборке ИМТ (кг/м²) <18,5 имели три человека, ИМТ 18,5–24,9 — 10 человек, ИМТ 25–29,9 — 2 человека, ИМТ 30–35,7 — 11 человек, ИМТ 36–40 и ИМТ >40 — 15 человек.

Характеристики исследованных признаков приведены в таблице 1. Среди исследованных признаков половой диморфизм обнаружен по длине тела, доле жировой массы тела, определенной в УЗИ, а также по абсолютным значениям безжировой (УЗИ) и скелетно-мышечной массы тела (БИА).

Для всех пар компонентов состава тела обнаружена сильная корреляционная связь (табл. 2). Между показателями %ЖМ и ЖМ, определенными данными методами, обнаружены значимые статистические различия. Попарные сравнения выявили статистические различия для всех сравниваемых пар: %ЖМ ABC-BM $p_{\text{holm}} = 10 \cdot 10^{-7}$ ($BF_{10} = 77700$), %ЖМ ABC- InBody $p_{\text{holm}} = 0,053$ ($BF_{10} = 5,03$), %ЖМ InBody -BM $p_{\text{holm}} = 3 \cdot 10^{-11}$ ($BF_{10} = 94480$), ЖМ ABC-BM $p_{\text{holm}} = 3 \cdot 10^{-7}$ ($BF_{10} = 20400$), ЖМ ABC- InBody $p_{\text{holm}} = 0,062$ ($BF_{10} = 18$), ЖМ InBody -BM $p_{\text{holm}} = 9 \cdot 10^{-11}$ ($BF_{10} = 29800$).

Невооруженным глазом видно, что BM слегка занижает значения по сравнению с IB и ABC, которые практически не различаются (рис. 1). Это подтверждают

Таблица 1. Значения компонентов состава тела, определенных методами УЗИ и БИА в общей выборке

Признак	Метод	Среднее (М)	Стандартное отклонение (SD)	Коэффициент вариации (CV, %)
Доля жировой массы (%ЖМ), %	BM	35 [32; 37]	8,7 [6,6; 10,4]	25 [18; 31]
	InBody	41 [38; 45]	12,6 [9,9; 14,6]	31 [23; 39]
	ABC	40 [36; 43]	11,7 [9,7; 13,6]	30 [22; 37]
Жировая масса (ЖМ), кг	BM	36 [31; 41]	17,8 [15,1; 20,6]	49 [29; 59]
	InBody	44 [37; 51]	24,7 [20,9; 28,5]	56 [46; 68]
	ABC	42 [36; 48]	23,2 [19,5; 26,8]	55 [45; 67]
Безжировая масса (БЖМ), кг	BM	64 [57; 70]	22,5 [16,3; 27,3]	35 [28; 41]
	ABC	56 [52; 62]	14,6 [10,8; 17,7]	26 [20; 31]
Скелетно-мышечная масса (СММ), кг	InBody	30 [28; 32]	7,6 [6,0; 8,9]	25 [21; 30]
	ABC	25 [23; 37]	7,2 [5,5; 8,7]	29 [24; 34]

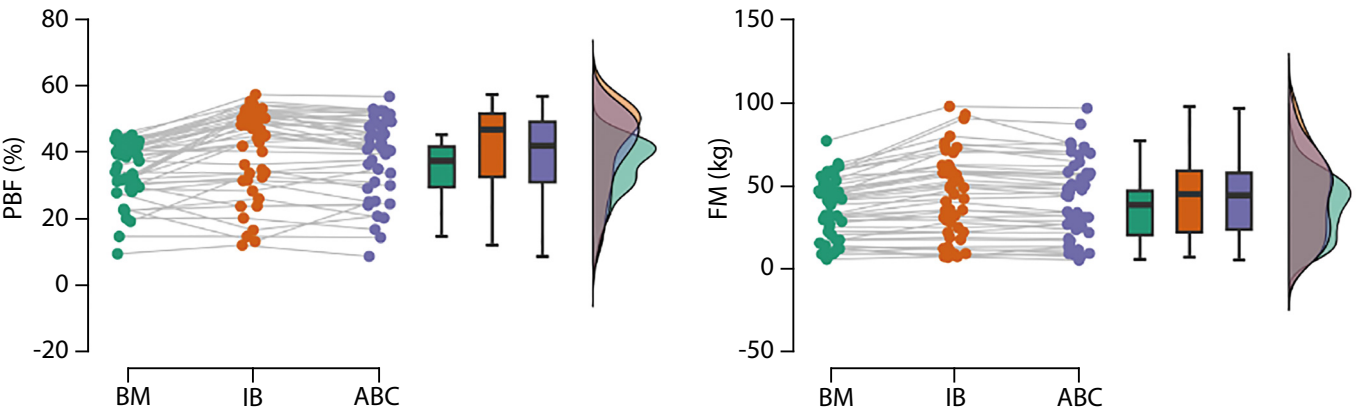


Рисунок 1. Сравнительный анализ показателей %ЖМ (PBF) и ЖМ (FM), определенных в УЗ-сканировании (BM), в октополярной схеме БИА (InBody) и тетраполярной схеме БИА (ABC).

полученные 95%-е для средних разностей и размеров эффекта и p -значения для попарных сравнений. Сравнение размера эффекта в парах исследованных признаков показало, что для %ЖМ в паре БИА, ЖМ для всех пар и БЖМ в паре ВМ-ABC d_c статистически незначим (табл. 2). Для остальных пар d_c значимо отличается от нулевого значения, однако область 95%ДИ содержит диапазон

слабых значений. То есть размер эффекта с практической точки зрения позволяет считать наблюдаемые различия пренебрежимо малыми, несмотря на формальное преодоление уровня значимости.

Наглядно корреляции представлены на рисунке 2.

Анализ позволяет заключить, что высокую согласованность ($CCC > 0,95$) демонстрирует БИА оценка абсолютного

Таблица 2. Попарные сравнения методов и корреляции между ними

Показатель	Пара	MD_{RM} [95%ДИ]	d_{RM} [95%ДИ]	CCC [95%ДИ]	Точные 90%-е ДИ для критерия Shieh
%ЖМ	BM — InBody	-6,7 [-8,8; -4,7]	-0,62 [-0,85; -0,40]	0,67 [0,53; 0,77]	-23; 9,5
	BM — ABC	-5;0 [-6,6; -3,5]	-0,48 [-0,67; -0,31]	0,78 [0,67; 0,83]	-17; 7,3
	InBody — ABC	1,7 [0,62; 2,8]	0,14 [0,048; 0,24]	0,94 [0,90; 0,97]	-6,8; 10
ЖМ	BM — InBody	-7,8 [-11; -5,1]	-0,36 [-0,50; -0,22]	0,85 [0,78; 0,90]	-30; 13
	BM — ABC	-5,8 [-7,8; -3,7]	-0,27 [-0,39; -0,16]	0,90 [0,85; 0,93]	-23; 10
	InBody — ABC	2,1 [0,89; 3,2]	0,085 [0,04; 0,14]	0,98 [0,97; 0,99]	-6,9; 11
БЖМ	BM — ABC	7,6 [4,8; 11]	0,40 [0,23; 0,57]	0,82 [0,75; 0,88]	-14; 28
CMM	InBody — ABC	5,1 [4,3; 6;0]	0,68 [0,51; 0,87]	0,74 [0,63; 0,82]	-1,5; 12

Примечание: MD_{RM} и d_{RM} — соответственно, средняя разность и стандартизированный размер эффекта с поправкой на коррелированность повторных измерений, CCC — коэффициент конкордантной корреляции Лина. ЖМ — жировая масса, БЖМ — безжировая масса, CMM — скелетно-мышечная масса.

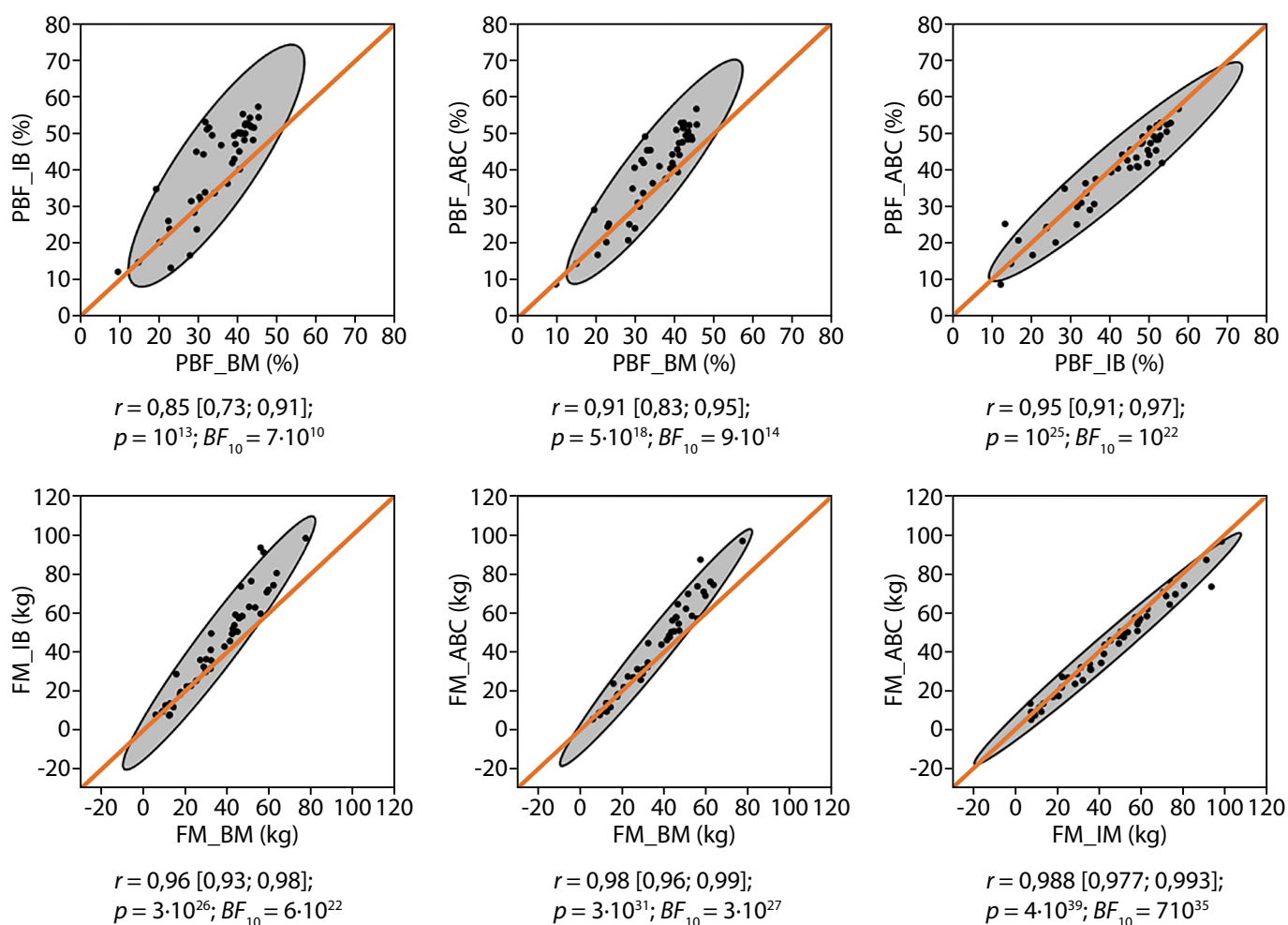


Рисунок 2. Медианы апостериорного распределения коэффициента корреляции Пирсона r с 95%м ДИ.

Эллипсы — границы 95%х доверительных зон для диаграмм рассеяния. Диагонали — прямые, отражающие идеальное совпадение результатов сопоставляемых методов ($CCC=1$).

количества жировой массы (ЖМ), умеренная согласованность ($CCC\ 0,9-0,95$) характерна для доли жировой массы (%ЖМ), определенной разными БИА анализаторами, а для всех остальных пар согласованность измерений можно оценить как слабую ($CCC < 0,90$) (табл. 3). Для всех пар измерений обнаружено смещение оценок, максимальное смещение характерно для ЖМ и %ЖМ в паре BodyMetrix-

InBody770, минимальное — для ЖМ и %ЖМ в паре ABC-02-InBody770. Для пары ABC-02-InBody770 выявлены также самые узкие границы согласованности (табл. 3). На графиках Бленда-Альтмана видно, что для пар измерений УЗИ-БИА в области низких значений показателя BodyMetrix дает оценки выше, чем БИА анализаторы, а в области высоких значений — наоборот (рис. 3).

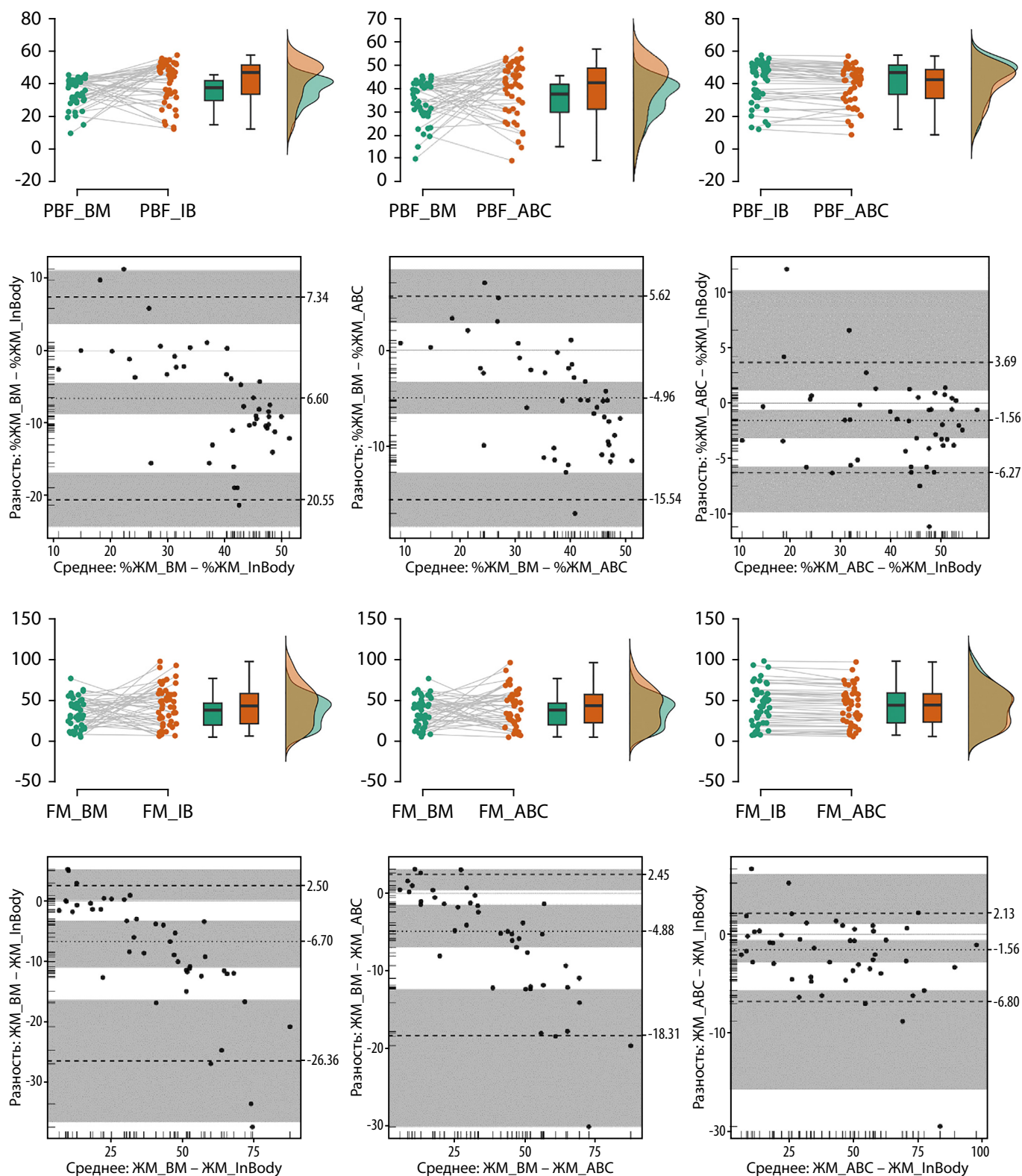


Рисунок 3. Графики Гарднера-Олтмена и Блэнда-Олтмена для значений жировой массы тела (FM), и ее доли (PBF), определенных в ходе УЗ-сканирования (BM), и различных биоимпедансных анализаторов (InBody770 и ABC-02).

CCC — коэффициент конкордантной корреляции Лина. Пунктирные линии — среднее значение признака для пары методов и границы согласованности, серые области — 95%ДИ для среднего и границ согласованности.

Был проведен анализ эквивалентности для показателей относительного и абсолютного значения жировой массы, определенных разными методами (рис. 4). Статистическая эквивалентность подтверждена для %ЖМ и ЖМ, определенных на разных БИА анализаторах.

В ходе проведения обследования нежелательных явлений зафиксировано не было. Все измерительных методы и процедуры являются неинвазивными и разрешены к применению с детского возраста. Проведение данных процедур не сопровождалось ухудшением самочувствия или другими жалобами со стороны обследованных добровольцев.

Таблица 3. Анализ Блэнда-Олммена для оценки согласия в парах использованных методов

Параметр	Доля жировой массы; %			Жировая масса; кг		
	BM-IB	IB-ABC	BM-IB	BM-IB	IB-ABC	BM-IB
Средняя разность	-6,6 [-8,8; -4,4]	-1,6 [-3,2; -0,59]	-4,96 [-6,6; -3,3]	-6,7 [-11; -3,3]	-1,6 [-2,9; -0,6]	-4,9 [-6,9; -1,4]
Верхняя граница согласованности	7,3 [3,7; 11]	3,7 [1,1; 10]	5,6 [2,8; 8,4]	2,5 [0,2; 5,2]	2,1 [1,0; 6,1]	2,5 [0,4; 3,1]
Нижняя граница согласованности	-21 [-24; -17]	-6,3 [-9,8; -5,7]	-16 [-18; -13]	-26 [-36; -16]	-6,8 [-16; -5,7]	-18 [-30; -12]
Ширина зоны согласованности	28	9,9	21	29	8,9	21
Свободный член линии регрессии	9,3 [2,7; 16]	1,3 [-2,6; 5,2]	7,2 [2,2; 12]	6,0 [2,3; 9,7]	0,69 [-1,6; 2,9]	5,0 [2,2; 7,8]
Угловой коэффициент линии регрессии	-0,42 [-0,58; -0,25]	-0,07 [-0,17; 0,02]*	-0,33 [-0,46; -0,2]	-0,35 [-0,43; -0,27]	-0,06 [-0,11; -0,02]	-0,28 [-0,35; -0,22]
Максимальная ширина зоны согласованности	35,3	20,0	26,8	41,6	21,8	33,2

*пропорциональное смещение отсутствует

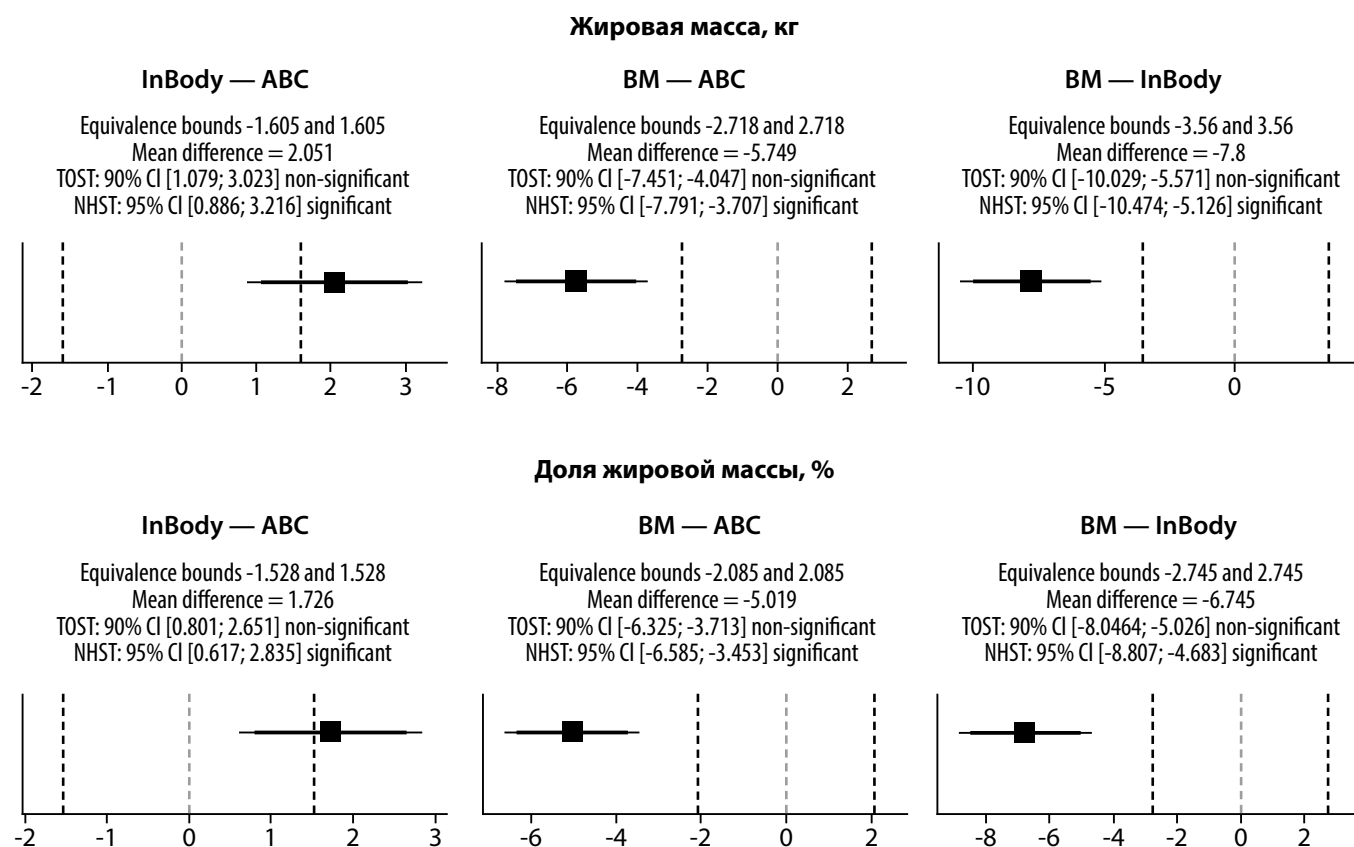


Рисунок 4. Статистический анализ на эквивалентность исследованных методов.

Пунктирные линии — границы эквивалентности. Квадрат — разность средних и ее 90%ДИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования распространенности ожирения и избыточной массы тела, проведенные на территории РФ с использованием отечественного оборудования для импедансометрии, позволяют заключить, что на популяционном уровне 20% мужчин и 30% женщин имеют ожирение, а доля людей с ожирением увеличивается в старших возрастных группах [18]. Высокая доля ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения, а также необходимость сравнения результатов, полученных на разном оборудовании, стимулируют исследования в области методов, пригодных для массовых и полевых обследований гетерогенных групп. Вопрос согласованности оценок состава тела, получаемых с применением разных косвенных методов или разных приборов, не теряет своей актуальности [1, 19, 20]. Самым популярным методом косвенной оценки состава тела является БИА, однако ограничения данного метода затрудняют получение корректных данных у людей с некоторыми коморбидными ожирению заболеваниями и состояниями. В качестве альтернативы БИА в мире развивается направление УЗ-диагностики состава тела, которое сочетает точность и высокую воспроизводимость результатов без ограничений БИА [2, 4, 20]. На сегодняшний день представлено одно исследование, посвященное сопоставлению данных о составе тела, получаемых с применением отечественного и зарубежного анализатора ABC «Медасс» и Tanita. В настоящем исследовании проведен анализ согласованности трех различных приборов в объединенной группе мужчин и женщин, характеризующийся широким диапазоном морфологических характеристик. На групповом уровне БИА анализаторы ABC-02 «Медасс» и 770InBody являются взаимозаменяемыми для оценки %ЖМ и ЖМ (рис. 1 и 3). Также для них отсутствует пропорциональное смещение оценок на всем диапазоне измеряемых величин (рис. 3, табл. 2). Оценки ЖМ на приборах ABC-02 «Медасс» и 770InBody показывают высокий уровень согласованности, что позволяет сравнивать ЖМ, полученные на данных приборах, а также объединять оценки ЖМ в одну базу для последующего анализа. Оценки скелетно-мышечной массы, полученные в паре ABC-ВМ, не могут быть использованы без корректировки на групповом уровне, но не индивидуальном (табл. 2).

Характер различий в парах БИА-BodyMetrix сходный. В парах БИА-BodyMetrix присутствует расхождение в оценке жировой массы тела и ее доли, и оно возрастает с увеличением массы тела обследованных (рис. 3). При снижении ИМТ и, как следствие, ЖМ, оценки, полученные с использованием биоимпедансометрии, оказываются ниже, чем в УЗИ. В обследованной нами выборке разница в оценке ЖМ у мужчин и женщин с морбидным ожирением достигает 40 кг (рис. 3). Наличие смещения оценок ЖМ и %ЖМ в зависимости от ИМТ обследованных уже было показано для когорты женщин [20]. Ранее было показано, что BodyMetrix™ обладает высокой точностью оценки компонентов состава тела не только у молодых и здоровых взрослых, но и у людей с избыточной массой тела и ожирением, однако, по сравнению с воздушной плевтизмографией, занижает содержание жирового

компонента и завышает количество безжировой массы тела [4]. Отметим, что толщины подкожного слоя жира и толщины мышц — исходные данные, которые фиксирует УЗ-сканер, — в сочетании с другими антропометрическими признаками могут быть использованы для разработки прогностических уравнений жировой массы тела, отличных от классических антропометрических аналитических формул, реализованных в ПО ультразвукового сканера [18, 22]. Сравнение УЗИ, БИА и воздушной плевтизмографии (ВП) выявило высокую корреляционную связь между УЗИ и БИА ($r=0,86$), УЗИ и ВП ($r=0,87$) [21], сходные данные были получены и в нашем исследовании. Другое исследование показало отсутствие между УЗИ и ВП значимой разницы, а также отсутствие систематического расхождения данных [22].

Поиск косвенного метода определения состава тела, который мог бы использоваться в широком диапазоне изменчивости морфологических показателей с точностью, сравнимой с лабораторными методами, привел к разработке методик, сочетающих в себе биоимпедансометрию и данные о толщинах кожно-жировых складок для расчета состава тела в рамках трехкомпонентной модели [23]. Вероятно, сочетание БИА и УЗИ может значительно улучшить точность определения состава тела в рамках трехкомпонентной модели. В перспективе необходимо проверить разработанные уравнения на новых группах женщин и мужчин, чтобы оценить работоспособность корректировок на новых данных и необходимости разработки уравнений для каждого пола.

Клиническая значимость результатов

Показана возможность прямого сопоставления абсолютного значения жировой массы тела, полученного на разных приборах ABC-02 «Медасс» и 770InBody, на всем диапазоне значений ИМТ у совершеннолетних. Таким образом, референсные данные по половозрастным нормам, разработанные в масштабном популяционном исследовании на территории РФ для ABC «Медасс», могут быть использованы для данных о ЖМ, получаемых на 770InBody.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится небольшая численность обследованных мужчин и добровольцев с недостатком массы тела.

Направления дальнейших исследований

Низкая согласованность оценок БИА-BodyMetrix, особенно у пациентов с морбидным ожирением, требует разработки процедуры коррекции данных, получаемых в УЗ-сканировании, с соответствующим контролем референсным методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показан высокий уровень согласованности и статистическая эквивалентность двух БИА анализаторов отечественного производства ABC-02 «Медасс» и корейского 770InBody для показателей абсолютного и относительного количества жировой массы тела при использовании тетраполярной и полисегментной схемы соответственно. Прямое сравнение и/или объединение

данных о составе тела, полученных с применением УЗ-сканера BodyMetrix и формул Джексона-Поллока по семи складкам, с данными БИА не рекомендуется, ввиду низкого уровня согласованности и пропорционального смещения оценок.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация подготовлена в рамках Государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой

системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции», Рег. № НИОКТР 122012100180-0.

Конфликт интересов. Трошина Е.А. — член редакционной коллегии журнала «Проблемы эндокринологии».

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

- Price KL, Earthman CP. Update on body composition tools in clinical settings: computed tomography, ultrasound, and bioimpedance applications for assessment and monitoring. *European journal of clinical nutrition*. 2019;73(2):187-193. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0360-2>
- Tinsley GM. Five-component model validation of reference, laboratory and field methods of body composition assessment. *The British journal of nutrition*. 2021;125(11):1246-1259. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114520003578>
- Johnson KE, Miller B, Gibson AL, McLain TA, Juvancic-Heltzel JA, Kappler RM, Otterstetter R. A comparison of dual-energy X-ray absorptiometry, air displacement plethysmography and A-mode ultrasound to assess body composition in college-age adults. *Clinical physiology and functional imaging*. 2017;37(6):646-654. doi: <https://doi.org/10.1111/cpf.12351>
- Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J*. 2008;7:26. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-26>
- Vaquero-Cristóbal R, Catarina-Moreira A, Esparza-Ros F, Barrigas C, Albaladejo-Saura M, Vieira F. Skinfolds compressibility and digital caliper's time response in skinfold measurement in male and female young adults. *J Int Soc Sports Nutr*. 2023;20(1):2265888. doi: <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2265888>
- Araújo D, Teixeira VH, Carvalho P, Amaral TF. Exercise induced dehydration status and skinfold compressibility in athletes: an intervention study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(1):189-194. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.022017.20>
- García-Almeida JM, García-García C, Vegas-Aguilar IM, et al. Nutritional ultrasound: Conceptualization, technical considerations and standardization. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023;70 Suppl 1:74-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.11.010>
- Bullen BA, Quaade F, Olessen E, Lund SA. Ultrasonic reflections used for measuring subcutaneous fat in humans. *Hum Biol*. 1965;37(4):375-384
- Booth RA, Goddard BA, Paton A. Measurement of fat thickness in man: a comparison of ultrasound, Harpenden calipers and electrical conductivity. *Br J Nutr*. 1966;20(4):719-725. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn19660073>
- Marín Baselga R, Teigell-Muñoz FJ, Porcel JM, Ramos Lázaro J, García Rubio S. Ultrasound for body composition assessment: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03756-8>
- Wagner DR, Teramoto M. Interrater reliability of novice examiners using A-mode ultrasound and skinfolds to measure subcutaneous body fat. *PLoS one*. 2020;15(12):e0244019. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244019>
- Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Measures of agreement. *Perspect Clin Res*. 2017;8:187-91. DOI: doi: https://doi.org/10.4103/picr.PICR_123_17
- Vetter TR, Schober P. Agreement analysis: what he said, she said versus you said. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126(6):2123-2128. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002924>
- Bonett DG. Interval Estimation of Standardized Mean Differences in Paired-Samples Designs. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 2015;40(4):366-376. doi: <https://doi.org/10.3102/1076998615583904>
- Хромов-Борисов Н.Н. Диалоги о статистике в научных публикациях. *Научный редактор и издатель*. 2024;9(1 Suppl. 1):155-1532. doi: <https://doi.org/10.24069/SEP-24-01>
- Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001;4(1):9
- Kelter R. Bayesian alternatives to null hypothesis significance testing in biomedical research: a non-technical introduction to Bayesian inference with JASP. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20:142. doi: <https://doi.org/10.1186/s12874-020-00980-6>
- Bondareva EA, Parfenteva OI, Troshina EA, et al. Agreement between bioimpedance analysis and ultrasound scanning in body composition assessment. *Am J Hum Biol*. 2024;36(4):e24001. doi: <https://doi.org/10.1002/ajhb.24001>
- Kogure GS, Silva RC, Ribeiro VB, Mendes MC, Menezes-Reis R, Ferriani RA, Furtado C, Reis R. Concordance in prediction body fat percentage of Brazilian women in reproductive age between different methods of evaluation of skinfolds thickness. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2020;64(3):257-268. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000246>
- Bondareva EA, Parfenteva OI, Vasil'eva AA, et al. Reproducibility of Body Fat and Fat-Free Mass Measurements by Bioimpedance and Ultrasound Scanning Analysis in a Group of Young Adults. *Hum Physiol*. 2023;49:411-420. doi: <https://doi.org/10.1134/S0362119723600042>
- Nickerson BS, McLester CN, McLester JR, Kliszczewicz BM. Agreement Between 2 Segmental Bioimpedance Devices, BOD POD, and DXA in Obese Adults. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2020;23(1):138-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.04.005>
- Miclos-Balica M, Muntean P, Schick F, Haragus HG, Glisici B, Pupazan V, Neagu A, Neagu M. Reliability of body composition assessment using A-mode ultrasound in a heterogeneous sample. *European journal of clinical nutrition*. 2021;75(3):438-445. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00743-y>
- Tinsley GM, Rodriguez C, White SJ, et al. A Field-based Three-Compartment Model Derived from Ultrasonography and Bioimpedance for Estimating Body Composition Changes. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(3):658-667. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002491>

Рукопись получена: 05.11.2024. Одобрена к публикации: 10.01.2025. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бондарева Эльвира Александровна**, к.б.н. [Elvira A. Bondareva, PhD]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а [address: 1a Malaya Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3321-7575>; SPIN-код: 6732-2072; e-mail: Bondareva.E@gmail.com

Гарасько Борис Аркадьевич, к.м.н. [Boris A. Garasko, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7396-521X>; SPIN-код: 2571-8170; e-mail: bgarasko@mail.ru

Хромов-Борисов Никита Николаевич, к.б.н. [Nikita N. Khromov-Borisov, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6435-7218>; SPIN-код: 1086-2105; e-mail: Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>;

SPIN-код: 2880-9644; e-mail: Komshilova.Kseniya@endocrincentr.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD. PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; SPIN-код: 9067-3062; e-mail: natyalmazurina@mail.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD. PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; SPIN-код: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н, член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD. PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондарева Э.А., Гарасько Б.А., Хромов-Борисов Н.Н., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Трошина Е.А. Взаимозаменяемость различных косвенных методов определения состава тела // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 47-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13538>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondareva EA, Garasko BA, Khromov-Borisov NN, Mazurina NV, Ershova EV, Komshilova KA, Troshina EA. Interchangeability of different indirect methods for determining body composition. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):47-56. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13538>

ВЛИЯНИЕ ДООПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ ПАРАТИРЕОИДЭКТОМИИ



© А.П. Першина-Милюткина^{1*}, А.К. Еремкина¹, И.Д. Ожимальов², А.В. Хайриева¹, А.М. Горбачева¹, С.В. Ронжина³, Н.Г. Мокрышева¹

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

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

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Основным методом лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является паратиреоидэктомия (ПТЭ); консервативная терапия, включая бисфосфонаты, может применяться для дооперационной коррекции гиперкальциемии, а также улучшения состояния костной ткани среди лиц, у которых операция должна быть отложена или не может быть проведена ввиду высоких периоперационных рисков. Вопрос о влиянии предоперационной терапии бисфосфонатами (БФ) на костную ткань после операции остается открытым.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние дооперационной терапии бисфосфонатами на параметры МПК, оцениваемые при DXA и 3D-DXA, у пациентов с ПГПТ через год после радикальной ПТЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В исследование включены 50 пациентов (2 мужчины, 48 женщин), разделенные на две группы в зависимости от наличия или отсутствия дооперационной терапии БФ. Использовались методы DXA и 3D-DXA с применением программного обеспечения 3D-Shaper Medical для оценки МПК и микроархитектоники костной ткани. Статистический анализ выполнен с использованием языка R и пакета Statistica v.13.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На момент манифестации заболевания обе группы были сопоставимы по основным показателям кальций-фосфорного обмена, за исключением уровня бета-кросслапса, который был выше в группе без предоперационной терапии БФ ($p=0,0003$). Различий по параметрам DXA и 3D-DXA не определялось.

При сопоставлении групп по абсолютному приросту МПК по результатам DXA в основных отделах скелета и 3D-DXA в бедренной кости значимых различий выявлено не было. Итоговые абсолютные значения параметров 3D-DXA (включая толщину кортикального слоя в бедренной кости в целом и в ее шейке) были выше в группе без терапии, достигая, однако, лишь уровня статистической тенденции.

Также была проведена оценка динамики МПК внутри групп. У пациентов, получавших БФ, статистически значимый прирост МПК в абсолютных значениях был выявлен только в поясничном отделе позвоночника ($p<0,001$). По данным 3D-DXA, статистически значимо выше после ПТЭ был только объем минеральной плотности трабекулярной кости бедра в целом ($p=0,001$).

В группе без терапии БФ статистически значимые различия по абсолютным показателям МПК в до- и послеоперационном периоде наблюдались в поясничном отделе позвоночника ($p<0,001$), в бедре в целом ($p<0,001$) и в его шейке ($p=0,001$). По данным 3D-DXA, статистически значимые различия были выявлены по трем из восьми проанализированных показателей: увеличилась объем минеральной плотности трабекулярной кости бедра в целом ($p<0,001$) и в его шейке ($p<0,001$), а также объем минеральной плотности кортикальной кости в бедре в целом ($p=0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метод 3D-DXA позволяет оценить не только МПК, но и микроархитектонику кости, что важно для прогнозирования риска переломов у пациентов с ПГПТ. Исследования показали, что предоперационная терапия БФ может негативно влиять на восстановление МПК после ПТЭ, особенно в кортикальной костной ткани. Для подтверждения этих данных и уточнения влияния БФ на послеоперационное течение ПГПТ необходимы дальнейшие исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный гиперпаратиреоз; DXA, 3D-DXA; бисфосфонаты; паратиреоидэктомия.

EFFECT OF PREOPERATIVE BISPHOSPHONATE THERAPY ON BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM ONE YEAR AFTER PARATHYROIDECTOMY

© Anastasiia P. Pershina-Miliutina^{1*}, Anna K. Eremkina¹, Ilia D. Ozhimolov², Angelina V. Khairieva¹, Anna M. Gorbacheva¹, Svetlana V. Ronzhina³, Natalia G. Mokrysheva¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2025

Received: 25.02.2025. Accepted: 04.06.2025.

Проблемы эндокринологии 2025;71(4):57-70

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13574>

Problems of Endocrinology. 2025;71(4):57-70



BACKGROUND: The main treatment for primary hyperparathyroidism (PHPT) is parathyroidectomy (PTE), conservative therapy, including bisphosphonates, can be used for preoperative correction of hypercalcemia, as well as to improve bone tissue condition among individuals for whom surgery should be postponed or cannot be performed due to high perioperative risks. The question of the effect of bisphosphonates on bone tissue after surgery remains open.

AIM: To study the effect of preoperative bisphosphonate therapy on BMD parameters assessed in DXA and 3D-DXA in patients with PHPT one year after radical PTE.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on the basis of the Department of pathology of the parathyroid glands and disorders of mineral metabolism of "Endocrinology Research Center" state-funded research facility of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study included 50 patients (2 men, 48 women), divided into two groups depending on the presence or absence of preoperative bisphosphonate (BF) therapy. The methods of DXA and 3D-DXA using 3D-Shaper Medical software were used to evaluate BMD and bone microarchitectonics. The statistical analysis was performed using the R language and the Statistica v.13 package.

RESULTS: At the time of the disease's manifestation, both groups were comparable in terms of the main indicators of calcium phosphorus metabolism, with the exception of the level of beta-crosslapse, which was higher in the group without preoperative BPh therapy ($p < 0,001$). There were also no differences in the parameters of DXA and 3D-DXA. After surgery, both groups showed a comparable increase in BMD based on the results of DXA in the main parts of the skeleton and 3D-DXA in the femur. Changes at the level of the statistical trend were obtained for the 3D-DXA parameters, the final absolute values of which were slightly higher in the second group, including the thickness of the cortical layer in the femur as a whole and in the neck. When comparing the results of DXA before and after PTE in patients receiving BPh, statistically significant differences in absolute BMD values were obtained only in the lumbar spine ($p < 0,001$). According to 3D-DXA data, statistically significant differences were found only in the volume of mineral density of the trabecular bone of the femur as a whole ($p = 0,001$).

When analyzing up to — in the second group, statistically significant differences in absolute BMD values were observed in the lumbar region ($p < 0,001$), in the hip as a whole ($p < 0,001$) and in its neck ($p = 0,001$). According to 3D-DXA data, statistically significant differences were found in three of the eight analyzed indicators, the volume of mineral density of the trabecular bone of the femur as a whole and in the neck ($p < 0,001$ for both), as well as the volume of mineral density of the cortical bone in the neck, ($p = 0,001$).

CONCLUSION: The 3D-DXA method allows us to evaluate not only BMD, but also its microarchitectonics, which is important for predicting the risk of fractures in patients with PHPT. Studies have shown that preoperative BPh therapy can negatively affect the recovery of BMD after PTE, especially in cortical bone tissue. Further studies are needed to confirm these data and clarify the effect of CF on the postoperative course of PHPT.

KEYWORDS: *primary hyperparathyroidism; DXA; 3D-DXA; bisphosphonates; parathyroidectomy.*

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, возникающее вследствие гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) патологически измененными околощитовидными железами (ОЩЖ), как правило, сопровождающееся повышением концентрации кальция крови. Частота ПГПТ в общей популяции составляет в среднем 0,86–1% [1]: от 0,1 (США) до 0,43% (Швеция) [2]. В российской популяции истинная распространенность ПГПТ неизвестна, что прежде всего связано с отсутствием рутинного определения кальция в сыворотке крови [3].

Избыточная концентрация ПТГ в крови приводит к активации остеокластов и интенсификации процессов костной резорбции, поэтому наиболее частым осложнением ПГПТ является снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) вплоть до остеопороза. Наиболее распространенный метод диагностики остеопороза — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Определяемая при проведении DXA МПК является критерием для постановки диагноза «остеопороз». Снижение МПК по Т-критерию $\leq -2,5$ SD для женщин после наступления менопаузы и мужчин старше 50 лет или по Z-критерию $\leq -2,0$ SD для женщин до наступления менопаузы и мужчин моложе 50 лет, или наличие низкоэнергетического перелома (перелом проксимального эпифиза бедренной кости, компрессионные переломы тел позвонков) считаются основаниями для постановки диагноза. Существуют и другие

методы оценки МПК, основанные на компьютерной томографии, ультразвуковом исследовании и проч., но одним из наиболее перспективных является метод 3D-моделирования костной ткани (3D-DXA), способный по данным, полученным с помощью обычной DXA, построить трехмерную реконструкцию бедренной кости и определить объемные характеристики МПК. Работы с применением данной технологии в когорте пациентов с ПГПТ пока ограничены.

В российской популяции у 62,5% пациентов с ПГПТ диагностируются костные осложнения заболевания [4], что сопровождается существенным снижением качества жизни, увеличением инвалидизации и смертности. Единственным патогенетическим лечением ПГПТ остается паратиреоидэктомия (ПТЭ) [5]. При невозможности проведения ПТЭ допустимо консервативное лечение, направленное на замедление процессов костной резорбции и снижение кальциемии. Одной из групп препаратов, применяемых в таких случаях, являются бисфосфонаты (БФ). Их особенностью является фармакокинетика — БФ имеют высокую тропность к костной ткани, поэтому период их полувыведения может достигать нескольких месяцев и даже лет [6].

Хотя радикальная ПТЭ приводит к нормализации уровня ПТГ, восстановление костной ткани занимает значительное время. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, в течение года после ПТЭ назначать антирезорбтивную терапию не рекомендуется. С одной стороны, это может усугубить

послеоперационную гипокальцемию и способствовать вторичному гиперпаратиреозу. С другой, имеются данные о потенциальном негативном влиянии БФ на прирост МПК после операции по сравнению с пациентами без терапии [5, 7]. Нерешенным остается вопрос о пролонгации терапии у пациентов, которые получали БФ до операции. Единого экспертного мнения по этому вопросу на сегодняшний день нет.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние дооперационной терапии бисфосфонатами на параметры МПК, оцениваемые при DXA и 3D-DXA, у пациентов с ПГПТ через год после радикальной ПТЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование было проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

Время исследования. В исследование включены пациенты, госпитализированные в указанное отделение в период с октября 2016 по февраль 2024 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие верифицированного, согласно действующим клиническим рекомендациям, ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0);
- наличие комплексного лабораторно-инструментального обследования до хирургического лечения ПГПТ;
- наличие информации о медикаментозной терапии до ПТЭ;

- проведенное хирургическое лечение ПГПТ (ПТЭ) с достижением стойкой ремиссии заболевания;
- проведенная в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России не ранее, чем за год до ПТЭ, DXA;
- проведенная в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в течение Ме 1 [1; 1] года после ПТЭ DXA;
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в научном исследовании.

Критерии не включения: отсутствие информации о медикаментозной терапии до ПТЭ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Способ формирования выборки — сплошной.

В результате первичного отбора пациентов в исследуемую группу вошли 116 человек, которые далее были разбиты на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия дооперационной терапии БФ, где первая группа — пациенты, получающие терапию.

Дизайн исследования

Настоящее исследование носит характер одноцен- трового, обсервационного, ретроспективного, динамического (первая рентгенологическая денситометрия выполнена не ранее, чем за год до ПТЭ, вторая — не ранее, чем через год после проведения ПТЭ), сравнительного двухвыборочного.

Методы

Все лабораторные исследования были выполнены на базе лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и оценены в соответствии с локальными референсными значениями.

Оценивались следующие показатели: кальций общий, кальций ионизированный, альбумин, щелочная фосфатаза, суточная кальциурия, креатинин (на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США)), интактный ПТГ, СТХ, остеокальцин (на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche,

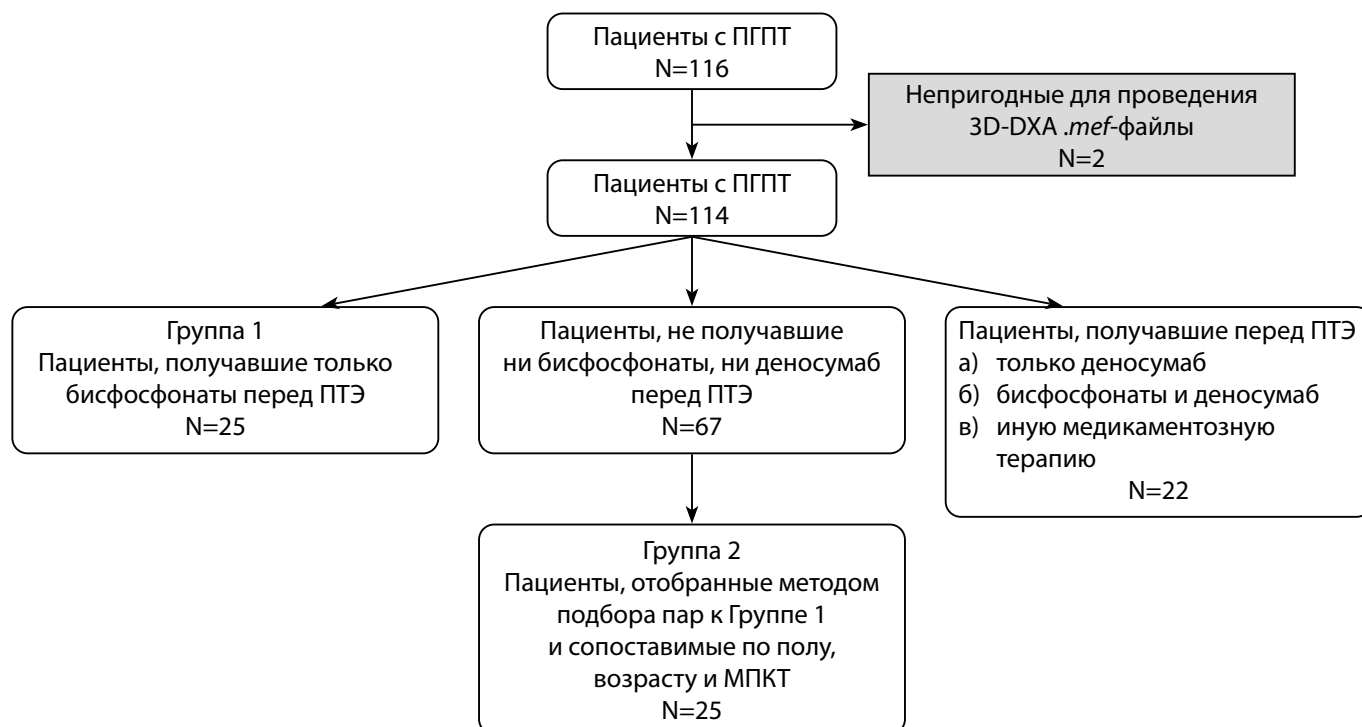


Рисунок 1. Дизайн формирования групп исследования.

Германия)), 1,25-(OH)-D (на анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия)).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI, скорректированный кальций — по формуле $[Ca](\text{скорр.}) = [Ca](\text{общ.}) + 0,8 \cdot (4 - Alb)$, где

Ca (скорр.) — концентрация кальция, скорректированного на альбумин (ммоль/л);

Ca (общ.) — концентрация ионизированного кальция (ммоль/л);

Alb — концентрация альбумина (г/л).

Абсолютная МПК, T- и Z-критерии определялись с помощью DXA в трех отделах скелета — в дистальном отделе лучевой кости, проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночника (Lunar iDXA, GE Healthcare, Япония или Hologic Discovery, США).

Для выявления особенностей повреждения кортикального и трабекулярного компонента костной ткани использовалось новое программное обеспечение 3D-Shaper Medical (certified by BSI to ISO 13485:2016 under certificate number MD 731095; Version v2.12.1, Испания), способное создавать 3D-модели проксимального отдела бедренной кости пациента на основе метаданных, полученных после стандартного денситометрического исследования. Оценивались следующие параметры: минеральная плотность поверхности кортикальной кости (cortical surface bone mineral density — cortical sBMD; мг/см²); объем минеральной плотности кортикальной кости (cortical volumetric bone mineral density — cortical vBMD; мг/см³); толщина кортикальной кости (cortical thickness; мм); объем минеральной плотности трабекулярной кости (trabecular volumetric bone mineral density — trabecular vBMD; мг/см³).

Наличие компрессионных переломов тел позвонков устанавливалось при рентгенографии поясничного и грудного отделов позвоночника в боковой проекции (рентгенодиагностическая система Optima RF420, GE Healthcare, Япония).

Нефрокальциноз и нефролитиаз выявлялись при УЗИ почек и забрюшинного пространства (УЗИ-аппарат Aplio 500, Toshiba, Япония) или мультиспиральной КТ (компьютерный томограф GE Optima CT660, США).

ПТЭ всем пациентам была выполнена в Отделе хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Морфологический диагноз (аденома, атипическая опухоль, карцинома, гиперплазия) устанавливался согласно классификации опухолей эндокринных органов ВОЗ 2017/2022 гг. на базе референс-центра патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования. Радикальность ПТЭ оценивалась по нормализации или снижению концентрации ПТГ более чем на 50% в раннем послеоперационном периоде [5].

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием статистического языка программирования R (v.4.2.2) и программного пакета Statistica v.13 (TIBCO Inc., США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных показателей — абсолютными и относительными частотами в виде n (%). Сравнение двух независимых групп для количествен-

ных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни, зависимых — с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение двух независимых групп для качественных признаков выполнялось с помощью критерия Фриемана-Холтона и точного двустороннего критерия Фишера, в случае бинарных признаков. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости. Рассчитанные уровни значимости в диапазоне от критического до 0,05 описаны в качестве индикаторов статистической тенденции.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №1 от 17.01.2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 50 пациентов, среди них — 2 мужчин (4%) и 48 женщин (96%). Медиана возраста на момент госпитализации в группу 1 составила 59 [56; 62] лет, во второй — 60 [55; 64] лет. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту на момент госпитализации, а также степени снижения МПК до операции (таблица 1, 2). Подробная характеристика показателей кальций-фосфорного обмена представлена в таблице 1. При сравнении двух групп по дооперационным лабораторным показателям статистически значимые различия были обнаружены только по уровню бета-кросслапса, который был выше в группе без предоперационной терапии БФ (1,315 [1,010; 1,720] нг/мл против 0,531 [0,305; 0,976] нг/мл, $p=0,0003$). Значения фосфора, ЩФ и остеокальцина были выше во второй группе, однако оставаясь на уровне статистической тенденции (табл. 1).

Дополнительно мы проанализировали показатели кальций-фосфорного обмена в раннем послеоперационном периоде, статистически значимых различий между группами не выявлено.

При сопоставлении групп по параметрам 3D-DXA на дооперационном этапе статистически значимых различий также не определялось.

Для оценки темпов восстановления костной ткани на фоне стойкой ремиссии ПГПТ нами был рассчитан абсолютный прирост МПК по результатам DXA в основных отделах скелета и 3D-DXA в бедренной кости. В обеих группах показатели были сопоставимы. Изменения на уровне статистической тенденции были получены для параметров 3D-DXA, итоговые абсолютные значения которых были несколько выше во второй группе. Так, выше были показатели толщины кортикального слоя в бедренной кости в целом (1,78 [1,71; 1,84] мм против 1,90 [1,80; 1,96] мм, $p=0,0062$) и в ее шейке (1,50 [1,40; 1,62] мм против 1,63 [1,52; 1,70] мм, $p=0,0130$), более подробно результаты представлены в таблице 3. Пример визуализации динамических изменений МПК при 3D-DXA представлен на рис. 2.

Компрессионные переломы в послеоперационном периоде произошли у одного пациента (1/13, 8%) из группы 1 и у одного из группы 2 (1/14, 7%).

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов по анамнестическим данным и основным характеристикам ПГПТ

Признак	Пациенты, принимающие бисфосфонаты перед операцией		Пациенты, не принимающие бисфосфонаты перед операцией		P
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Возраст на момент госпитализации, лет	25	59 [56; 62]	25	60 [55; 64]	0,6618 ¹
Пол	Мужской	1 (4%)	25	1 (4%)	1,0000 ²
	Женский	24 (96%)		24 (96%)	
Вес, кг	25	67 [62; 74]	24	68,5 [61,5; 83]	-
Рост, см	25	158 [153; 164]	24	161,5 [157; 167]	-
ИМТ, кг/м ²	25	26,22 [24,78; 30,02]	24	26,64 [23,84; 31,12]	-
Данные лабораторных исследований до операции					
Ca _{общий} , ммоль/л	25	2,71 [2,61; 2,89]	25	2,77 [2,67; 2,86]	0,5475 ¹
Ca _{ион.} , ммоль/л	17	1,26 [1,21; 1,35]	17	1,29 [1,25; 1,37]	0,2856 ¹
Ca _{скорр.} , ммоль/л	25	2,61 [2,53; 2,82]	24	2,66 [2,575; 2,78]	0,6818 ¹
Фосфор, ммоль/л	25	0,86 [0,73; 0,92]	23	0,93 [0,87; 1,04]	0,0036 ¹
Альбумин, г/л	25	44,6 [43,0; 47,0]	24	44,5 [43,4; 45,85]	0,6818 ¹
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	25	88 [79; 95]	25	82 [73; 90]	0,2179 ¹
25(OH)D, нг/мл	13	32,4 [20,0; 43,2]	6	17,885 [12,5; 32,0]	0,1740 ¹
иПТГ, пг/мл	25	149,5 [101,3; 209,2]	25	134,3 [110,2; 188,7]	0,8310 ¹
Ca _{суточной мочи} , ммоль/сут	24	8,4975 [7,3725; 11,5275]	25	8,26 [6,47; 10,71]	0,3524 ¹
Щелочная фосфатаза, Ед/л	23	66 [55; 108]	20	110 [83; 128]	0,0144 ¹
Остеокальцин, нг/мл	21	35,77 [21,60; 46,05]	17	69,37 [52,33; 77,87]	0,0017 ¹
Бета-кросслапс, нг/мл	21	0,531 [0,305; 0,976]	18	1,315 [1,010; 1,720]	0,0003 ¹
Общая характеристика костных нарушений до операции					
Остеопороз (на основании результатов ДХА и/или наличия НЭП)	25	23 (92%)	25	22 (88%)	1,0000 ²
Компрессионные переломы	25	3 (12%)	25	5 (20%)	0,7019 ²
Внепозвоночные остеопоротические переломы	25	4 (16%)	25	4 (16%)	1,0000 ²
Фиброзно-кистозный остеоит	25	2 (8%)	25	1 (4%)	1,0000 ²
Нефрокальциноз/нефролитиаз	25	17 (68%)	25	16 (64%)	1,0000 ²
Данные лабораторного обследования после операции					
Ca _{общий} , ммоль/л	24	2,21 [2,175; 2,355]	25	2,27 [2,19; 2,34]	0,7872 ¹
Ca _{ион.} , ммоль/л	24	1,12 [1,08; 1,18]	25	1,11 [1,09; 1,20]	0,7039 ¹
Ca _{скорр.} , ммоль/л	4	2,20 [2,095; 2,245]	1	2,27	-
иПТГ, пг/мл	25	30,35 [12,90; 43,02]	25	32,28 [22,43; 50,93]	0,2859 ¹
Развитие нового НЭП после операции					
Новый подтвержденный перелом в течение года после операции	13	1 (8%)	14	1 (7%)	1,0000 ²

Сокращения: НЭП — низкоэнергетический перелом; иПТГ — интактный паратгормон; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ-ЕРІ).

Примечания:

1 — критерий Манна-Уитни;

2 — двусторонний точный критерий Фишера.

Поправка Бонферрони: $p_0 = 0,05/64 = 0,0008$

Далее мы провели анализ послеоперационных изменений внутри каждой группы. При сравнении результатов DXA у пациентов, получавших БФ до ПТЭ (табл. 4), статистически значимые различия по абсолютным значениям МПК были получены только в поясничном отделе позвоночника (0,913 [0,8495; 0,935] против 0,9535 [0,877; 1,004], $p < 0,001$) (рис. 3), изменения в бедренной и лучевой костях находились на уровне статистической тенденции (табл. 4). По данным 3D-DXA, статистически значимые различия были выявлены лишь по объему минеральной плотности трабекулярной кости в бедре в целом (120,02 [94,73; 132,14] мг/см³ против 132,59 [106,23; 143,80] мг/см³, $p = 0,001$) (рис. 4).

При анализе до- и послеоперационных результатов DXA во второй группе (табл. 5) статистически значимые различия по абсолютным показателям МПК наблюдались в поясничном отделе (0,873 [0,842; 0,984] против 0,956 [0,892; 1,075], $p < 0,001$), в бедре в целом (0,855 [0,749; 0,898] против 0,882 [0,790; 0,943], $p < 0,001$) и его шейке (0,800 [0,722; 0,836] против 0,816 [0,749; 0,876], $p = 0,001$) (рис. 5).

По данным 3D-DXA, статистически значимые различия были выявлены по трем из восьми проанализированных показателей. Здесь так же, как и в случае с группой пациентов, принимающих бисфосфонаты в дооперационном периоде, увеличились объем минеральной плотности трабекулярной кости в бедре в целом (126,32 [107,36; 147,17] мг/см³ против 139,57 [126,39; 161,94] мг/см³, $p < 0,001$) и его шейке (170,94 [134,67; 188,07] мг/см³ против 184,81 [153,66; 201,67] мг/см³, $p < 0,001$) (рис. 6). Статистически значимые различия дополнительно наблюдались по минеральной плотности поверхности кортикальной кости в бедре в целом (139,13 [118,30; 149,55] мг/см² против 140,49 [131,86; 157,12] мг/см², $p = 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор участников проводился только в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России — экспертном учреждении, в которое направляются пациенты с тяжелым

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп по результатам DXA до и после операции

Признак		Пациенты, принимающие бисфосфонаты перед операцией		Пациенты, не принимающие бисфосфонаты перед операцией		p
		N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Данные DXA до операции						
Минимальное значение Т-критерия		23	-3,3 [-4,5; -2,7]	23	-3,5 [-4,4; -2,8]	0,9912 ¹
Минимальное значение Z-критерия		2	-3,3; -2,0	2	-3,8; -1,9	-
BMD	BMD L1-L4	24	0,913 [0,8495; 0,953]	25	0,873 [0,842; 0,984]	0,4777 ¹
	BMD total hip	25	0,812 [0,775; 0,844]	25	0,855 [0,749; 0,898]	0,3130 ¹
	BMD Neck	25	0,772 [0,718; 0,816]	25	0,800 [0,722; 0,836]	0,2072 ¹
	BMD Radius Total	25	0,478 [0,411; 0,530]	24	0,481 [0,407; 0,562]	0,6101 ¹
	BMD Radius 33%	25	0,619 [0,527; 0,651]	24	0,619 [0,534; 0,710]	0,6672 ¹
Данные DXA после операции						
Минимальное значение Т-критерия		23	-3,1 [-4,4; -2,6]	23	-3 [-4,4; -2,5]	0,7417 ¹
Минимальное значение Z-критерия		2	-3,0; -1,3	2	-3,2; -1,6	-
BMD	BMD L1-L4	24	0,9535 [0,877; 1,004]	25	0,956 [0,892; 1,075]	0,8729 ¹
	BMD total hip	25	0,843 [0,788; 0,878]	25	0,882 [0,790; 0,943]	0,0952 ¹
	BMD Neck	25	0,778 [0,754; 0,817]	25	0,816 [0,749; 0,876]	0,1377 ¹
	BMD Radius Total	24	0,4905 [0,424; 0,521]	24	0,4975 [0,416; 0,5645]	0,8934 ¹
	BMD Radius 33%	24	0,619 [0,5595; 0,665]	24	0,6165 [0,546; 0,7005]	0,7571 ¹
Прирост BMD	Прирост BMD L1-L4, %	24	5,4 [2,4; 7,65]	25	6,1 [3,0; 10,1]	0,3371 ¹
	Прирост BMD total hip, %	25	3,8 [-0,4; 9,0]	25	4,4 [1,3; 8,5]	0,4849 ¹
	Прирост BMD Neck, %	25	1,5 [-1,2; 5,3]	25	3,2 [1,9; 7,6]	0,1903 ¹
	Прирост BMD Radius Total, %	24	2,35 [-0,8; 7,55]	23	1,8 [-1,7; 3,5]	0,5371 ¹
	Прирост BMD Radius 33%, %	24	2,45 [-1,45; 6,4]	23	3,2 [-2,1; 6,0]	0,8900 ¹

Сокращения: МПК — минеральная плотность костной ткани.

Примечания:

1 — критерий Манна-Уитни;

3 — критерий Фримена-Холтона.

Поправка Бонферрони: $p_0 = 0,05/64 = 0,0008$.

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп по результатам 3D-DXA до и после операции

Признак	Пациенты, принимающие бисфосфонаты перед операцией		Пациенты, не принимающие бисфосфонаты перед операцией		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Данные 3D-DXA до операции					
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости TH (мг/см²)	25	132,01 [121,84; 141,21]	25	139,13 [118,30; 149,55]	0,5094 ¹
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости FN (мг/см²)	25	110,02 [94,31; 115,28]	25	116,77 [104,03; 124,89]	0,1352 ¹
Объем минеральной плотности трабекулярной кости TH (мг/см³)	25	120,02 [94,73; 132,14]	25	126,61 [107,36; 147,17]	0,1567 ¹
Объем минеральной плотности трабекулярной кости FN (мг/см³)	25	169,42 [157,69; 175,44]	25	170,94 [134,67; 188,07]	0,7562 ¹
Объем минеральной плотности кортикальной кости TH (мг/см³)	25	728,55 [705,80; 763,64]	25	730,46 [683,86; 777,71]	0,9690 ¹
Объем минеральной плотности кортикальной кости FN (мг/см³)	25	727,00 [693,61; 757,71]	25	739,69 [688,79; 775,12]	0,6695 ¹
Толщина кортикальной кости с TH (мм)	25	1,78 [1,74; 1,85]	25	1,84 [1,76; 1,94]	0,1352 ¹
Толщина кортикальной кости в FN (мм)	25	1,51 [1,43; 1,59]	25	1,59 [1,49; 1,69]	0,0523 ¹
Данные 3D-DXA после операции					
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости TH (мг/см²)	25	135,94 [123,15; 147,07]	25	140,49 [131,86; 157,12]	0,1683 ¹
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости FN (мг/см²)	25	106,87 [103,72; 113,95]	25	121,18 [106,24; 125,63]	0,0572 ¹
Объем минеральной плотности трабекулярной кости TH (мг/см³)	25	132,59 [106,23; 143,80]	25	139,57 [126,39; 161,94]	0,1073 ¹
Объем минеральной плотности трабекулярной кости FN (мг/см³)	25	177,37 [159,89; 192,46]	25	184,81 [153,66; 201,67]	0,3320 ¹
Объем минеральной плотности кортикальной кости TH (мг/см³)	25	754,30 [714,50; 783,87]	25	731,65 [701,05; 786,30]	0,7562 ¹
Объем минеральной плотности кортикальной кости FN (мг/см³)	25	747,08 [700,96; 768,78]	25	732,91 [698,32; 789,36]	0,8462 ¹
Толщина кортикальной кости с TH (мм)	25	1,78 [1,71; 1,84]	25	1,90 [1,80; 1,96]	0,0062 ¹
Толщина кортикальной кости в FN (мм)	25	1,50 [1,40; 1,62]	25	1,63 [1,52; 1,70]	0,0130 ¹

Примечания:

1 — критерий Манна-Уитни.

Поправка Бонферрони: $p_0 = 0,05/64 = 0,0008$.

и/или нетипичным течением заболевания, что ограничивает репрезентативность полученной выборки.

Сопоставление с другими публикациями

Единственным патогенетическим методом лечения ПГПТ остается ПТЭ, при этом наличие костных осложнений заболевания в виде снижения МПК и/или наличия НЭП вынесено экспертами в качестве самостоятельного абсолютного показания к операции [5]. Многочисленные исследования подтверждают непосредственное положительное влияние удаления измененных ОЩЖ на состояние костной ткани без применения дополнительной антиостеопоротической терапии. Быстрый прирост МПК в проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночника наблюдается в течение первых 1–2 лет после операции, кроме того, улучшаются значения трабеку-

лярного костного индекса, отражающего микроархитектонику костной ткани [8, 9]. Важно отметить, что данные изменения определяются и у пациентов старшей возрастной группы (>75 лет) [10]. Дальнейший прирост МПК может сохраняться на протяжении достаточно длительного периода времени (10–15 лет после ПТЭ), достигая +8% в поясничном отделе позвоночника и +5% в шейке бедренной кости относительно исходных значений. Помимо влияния на МПК, хирургическое лечение ассоциировано с достоверным снижением риска переломов. По результатам метаанализа Kongsaree N. и соавт. (73 778 человек в группе ПТЭ против 164 410 человек в группе наблюдения), хирургическое лечение приводило к достоверному снижению риска перелома в любом отделе скелета в целом (ОР 0,80; 95% ДИ, 0,74–0,86), и — отдельно — в бедренной кости (ОР, 0,63; 95% ДИ, 0,52–0,76) [11].

Таблица 4. Динамическая характеристика состояния костной ткани в группе 1 после ПТЭ

Признак		До операции		После операции		p, W
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Данные DXA						
BMD	BMD L1-L4	24	0,913 [0,8495; 0,953]	24	0,9535 [0,877; 1,004]	<0,001
	BMD total hip	25	0,812 [0,775; 0,844]	25	0,843 [0,788; 0,878]	0,008
	BMD Neck	25	0,772 [0,718; 0,816]	25	0,778 [0,754; 0,817]	0,044
	BMD Radius Total	25	0,478 [0,411; 0,530]	24	0,4905 [0,424; 0,521]	0,019
	BMD Radius 33%	25	0,619 [0,527; 0,651]	24	0,619 [0,5595; 0,665]	0,023
Данные 3D-DXA						
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости TH (мг/см²)		25	132,01 [121,84; 141,21]	25	135,94 [123,15; 147,07]	0,035
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости FN (мг/см²)		25	110,02 [94,31; 115,28]	25	106,87 [103,72; 113,95]	0,367
Объем минеральной плотности трабекулярной кости TH (мг/см³)		25	120,02 [94,73; 132,14]	25	132,59 [106,23; 143,80]	0,001
Объем минеральной плотности трабекулярной кости FN (мг/см³)		25	169,42 [157,69; 175,44]	25	177,37 [159,89; 192,46]	0,010
Объем минеральной плотности кортикальной кости TH (мг/см³)		25	728,55 [705,80; 763,64]	25	754,30 [714,50; 783,87]	0,069
Объем минеральной плотности кортикальной кости FN (мг/см³)		25	727,00 [693,61; 757,71]	25	747,08 [700,96; 768,78]	0,040
Толщина кортикальной кости с TH (мм)		25	1,78 [1,74; 1,85]	25	1,78 [1,71; 1,84]	0,581
Толщина кортикальной кости в FN (мм)		25	1,51 [1,43; 1,59]	25	1,50 [1,40; 1,62]	0,459

Сокращения: иПТГ — интактный паратгормон.

Примечание: поправка Бонферрони: $p_0 = 0,05/13 = 0,0038$.

Таблица 5. Сравнение групп пациентов, не принимающих медикаментозную терапию перед операцией, в динамике

Признак		До операции		После операции		p, W
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Данные DXA						
BMD	BMD L1-L4	25	0,873 [0,842; 0,984]	25	0,956 [0,892; 1,075]	<0,001
	BMD total hip	25	0,855 [0,749; 0,898]	25	0,882 [0,790; 0,943]	<0,001
	BMD Neck	25	0,800 [0,722; 0,836]	25	0,816 [0,749; 0,876]	0,001
	BMD Radius Total	23	0,479 [0,407; 0,562]	23	0,499 [0,411; 0,565]	0,089
	BMD Radius 33%	23	0,608 [0,533; 0,699]	23	0,634 [0,524; 0,704]	0,053
Данные 3D-DXA						
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости TH (мг/см²)		25	139,13 [118,30; 149,55]	25	140,49 [131,86; 157,12]	0,001
Минеральная плотность поверхности кортикальной кости FN (мг/см²)		25	116,77 [104,03; 124,89]	25	121,18 [106,24; 125,63]	0,021
Объем минеральной плотности трабекулярной кости TH (мг/см³)		25	126,61 [107,36; 147,17]	25	139,57 [126,39; 161,94]	<0,001
Объем минеральной плотности трабекулярной кости FN (мг/см³)		25	170,94 [134,67; 188,07]	25	184,81 [153,66; 201,67]	<0,001
Объем минеральной плотности кортикальной кости TH (мг/см³)		25	730,46 [683,86; 777,71]	25	731,65 [701,05; 786,30]	0,051
Объем минеральной плотности кортикальной кости FN (мг/см³)		25	739,69 [688,79; 775,12]	25	732,91 [698,32; 789,36]	0,135
Толщина кортикальной кости с TH (мм)		25	1,84 [1,76; 1,94]	25	1,90 [1,80; 1,96]	0,009
Толщина кортикальной кости в FN (мм)		25	1,59 [1,49; 1,69]	25	1,63 [1,52; 1,70]	0,221

Сокращения: иПТГ — интактный паратгормон.

Примечание: поправка Бонферрони: $p_0 = 0,05/13 = 0,0038$.

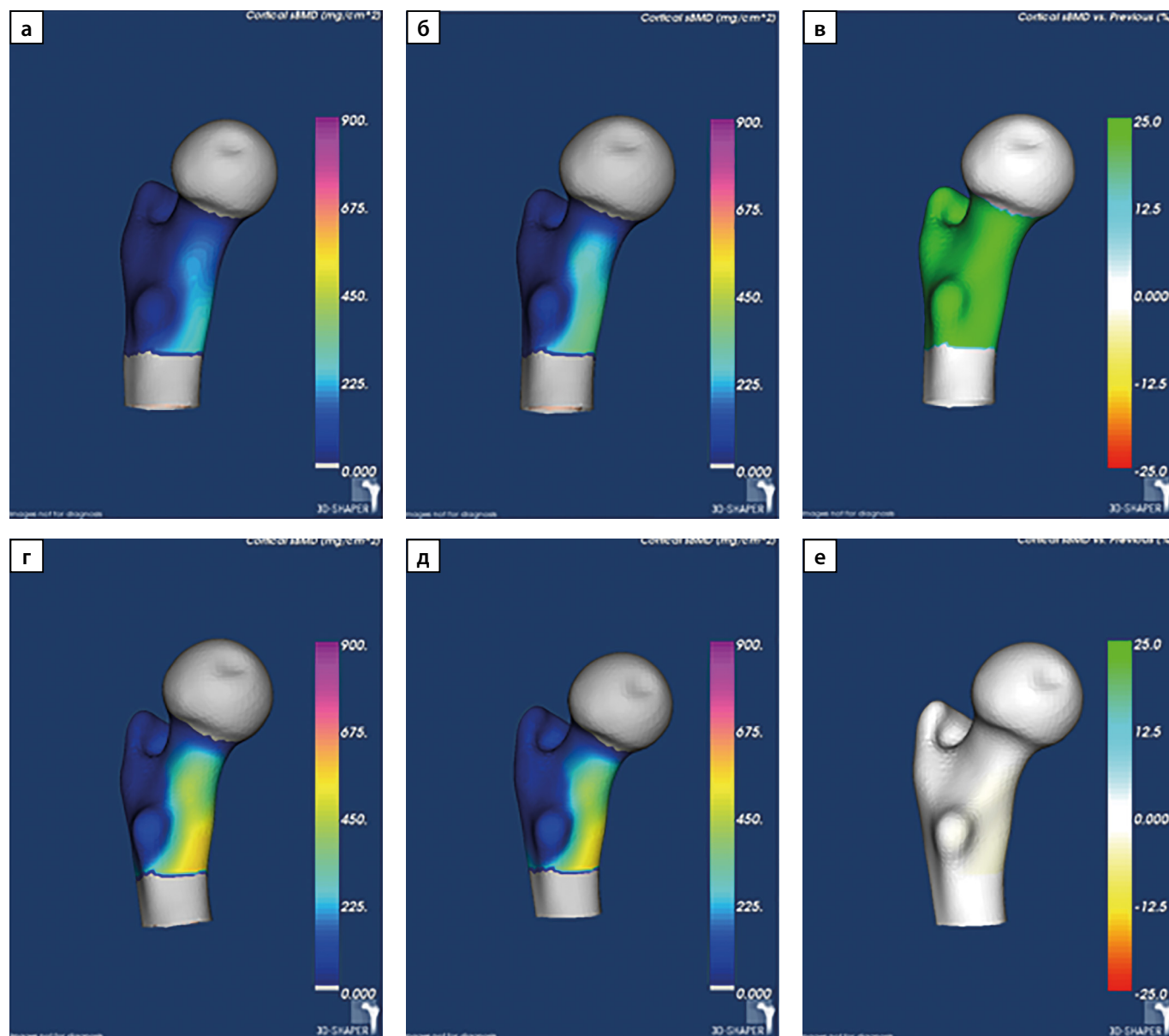


Рисунок 2. Пример визуализации минеральной плотности поверхности кортикальной кости в динамике, полученные с помощью программного обеспечения 3D-Shaper.

Примечание: а)-в) пациент из группы 1; г)-е) пациент из группы 2. а), г) визуализация минеральной плотности поверхности кортикальной кости дорсального отдела бедренной кости до ПТЭ (мг/см²); б), д) визуализация минеральной плотности поверхности кортикальной кости дорсального отдела бедренной кости после ПТЭ (мг/см²); в), е) визуализация изменения минеральной плотности поверхности кортикальной кости дорсального отдела бедренной кости до ПТЭ и после ПТЭ; изменение минеральной плотности поверхности кортикальной кости показано в виде ее прироста после ПТЭ относительно бывшей минеральной плотности поверхности кортикальной кости до ПТЭ (%).

Антиостеопоротическая терапия у пациентов с ПГПТ остается важным инструментом для дооперационной коррекции гиперкальциемии, а также улучшает состояние костной ткани среди лиц, для которых операция должна быть отложена или не может быть проведена ввиду высоких периоперационных рисков [5]. В ряде работ продемонстрировано положительное влияние консервативной терапии (БФ и деносумаба) на МПК, а также на показатели кальций-фосфорного обмена и маркеров костного ремоделирования при бессимптомных формах ПГПТ или при невозможности проведения ПТЭ. В то же время снижения частоты новых переломов, как основного критерия эффективности антиостеопоротической терапии, не отмечалось [12, 13].

Исследования по оценке комбинированного медикаментозного и хирургического лечения костных нару-

шений у пациентов с ПГПТ лимитированы, хотя данный вопрос крайне актуален для российской популяции. По результатам анализа Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга ПГПТ, в РФ примерно 1/3 пациентов (28,7%) принимают или принимали бисфосфонаты в различных режимах (преимущественно алендронат 70 мг 1 раз в неделю) [4].

Может ли данная терапия сказаться на восстановлении костной ткани после операции — открытый вопрос, требующий дополнительных исследований. Бисфосфонаты эффективно подавляют избыточную костную резорбцию благодаря высокой аффинности к кристаллам гидроксиапатита, преимущественно в местах активного ремоделирования кости, но не влияют на костный синтез. За счет такого механизма действия данные препараты способны длительно находиться в костном депо (до 10 лет).

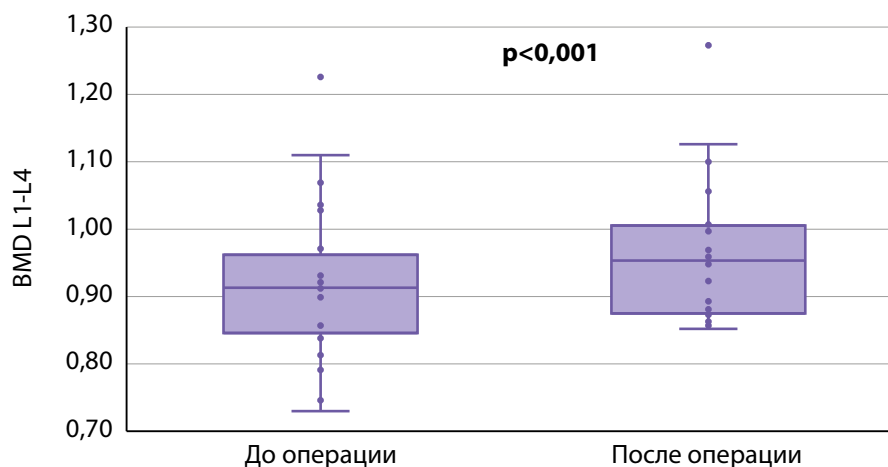


Рисунок 3. Признаки DXA, по которым обнаружены статистически значимые различия в динамике в группе 1.

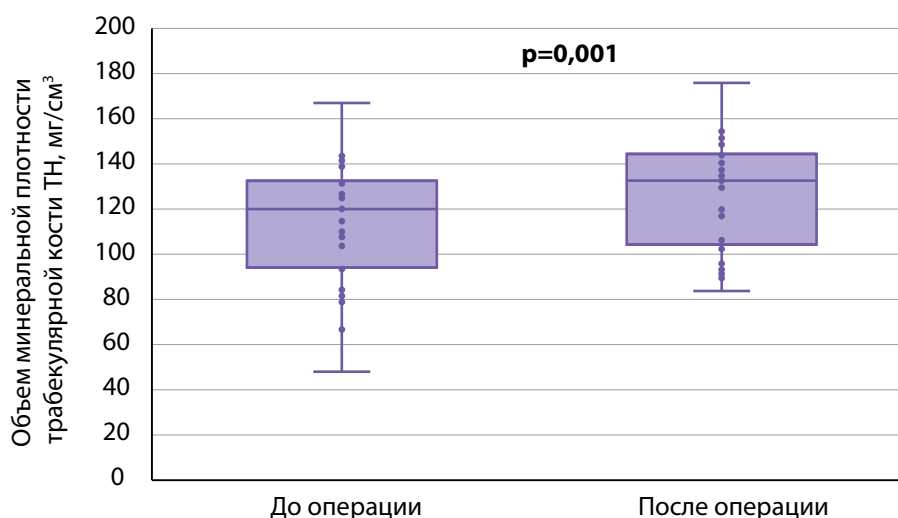


Рисунок 4. Признаки 3D-DXA, по которым обнаружены статистически значимые различия в динамике в группе 1.

При постменопаузальном остеопорозе подавление избыточной активности остеокластов имеет преимущества, так как костное ремоделирование становится более сбалансированным [14]. Однако при ПГПТ патогенез костных нарушений иной, что в целом связано с высоким костным обменом на фоне избыточной гиперсекреции ПТГ. После ПТЭ секреция ПТГ возвращается к физиологическому «пульсовому» режиму, стимулирующему как костеобразование, так и костную резорбцию. В послеоперационном периоде оба процесса крайне важны для удаления дефектной костной ткани и замещения ее новой с достаточными прочностью и упругостью [15]. Можно предположить, что назначение БФ может мешать активному костеобразованию. Так, в исследовании РаТН, в котором изучалась эффективность рекомбинантного ПТГ в моно- или комбинированной терапии с бисфосфонатами среди пациентов с постменопаузальным остеопорозом, было выявлено значительное увеличение образования костной ткани именно в первой группе. Авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия подавляет анаболическое влияние аналога ПТГ на костную ткань [16].

Важной характеристикой нашего исследования является сопоставимость групп по исходным значениям МПК накануне операции. Это позволило нивелировать влияние степени выраженности костных осложнений ПГПТ до операции на темпы прироста МПК после. При

сравнении абсолютных показателей и процента прироста МПК в различных отделах скелета до и после ПТЭ группы оказались сопоставимы, что подтверждает положительные изменения после операции в обеих группах. В целом, это не противоречит данным Orr L.E. и соавт. [7]. Авторы провели ретроспективное когортное исследование 1737 пациентов с первичным гиперпаратиреозом, которые были разделены на 5 групп в зависимости от проводимой терапии: наблюдение, монотерапия бисфосфонатами, ПТЭ, бисфосфонаты, затем ПТЭ; ПТЭ, после бисфосфонаты. В отличие от нашего исследования сравнительный анализ по приросту МПК проводился только между группами ПТЭ и ПТЭ далее БФ, что прежде всего было связано с нехваткой данных DXA. Достоверных различий не наблюдалось, изменения МПК в бедренной кости составили +5,50%, (95% ДИ 3,39; 7,61) и + 6,30% (95% ДИ 2,53; 10,07) соответственно. Chor HJ. и соавт. также сопоставили эффективность комбинированного лечения (ПТЭ и затем БФ) по сравнению с изолированной ПТЭ. Но в отличие от предыдущей работы, Chor HJ. и соавт. был сделан вывод, что у пациентов с остеопорозом на комбинированной терапии нет преимуществ по сравнению с пациентами, не принимавшими БФ, и напротив, данная комбинация могла препятствовать увеличению костной массы в послеоперационном периоде [17].

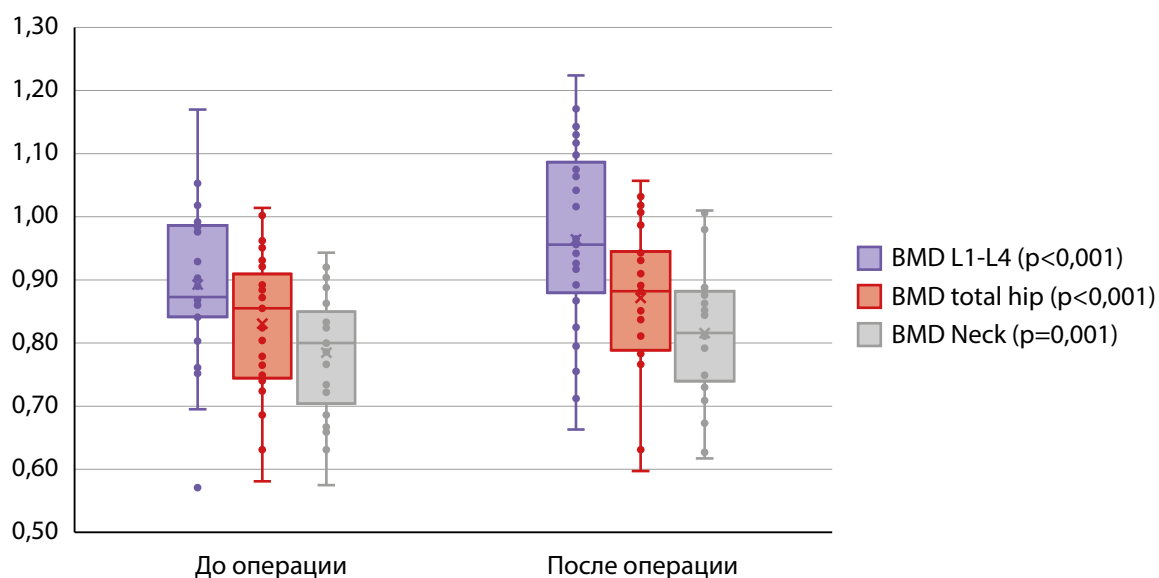


Рисунок 5. Признаки DXA, по которым обнаружены статистически значимые различия в динамике в группе 2.

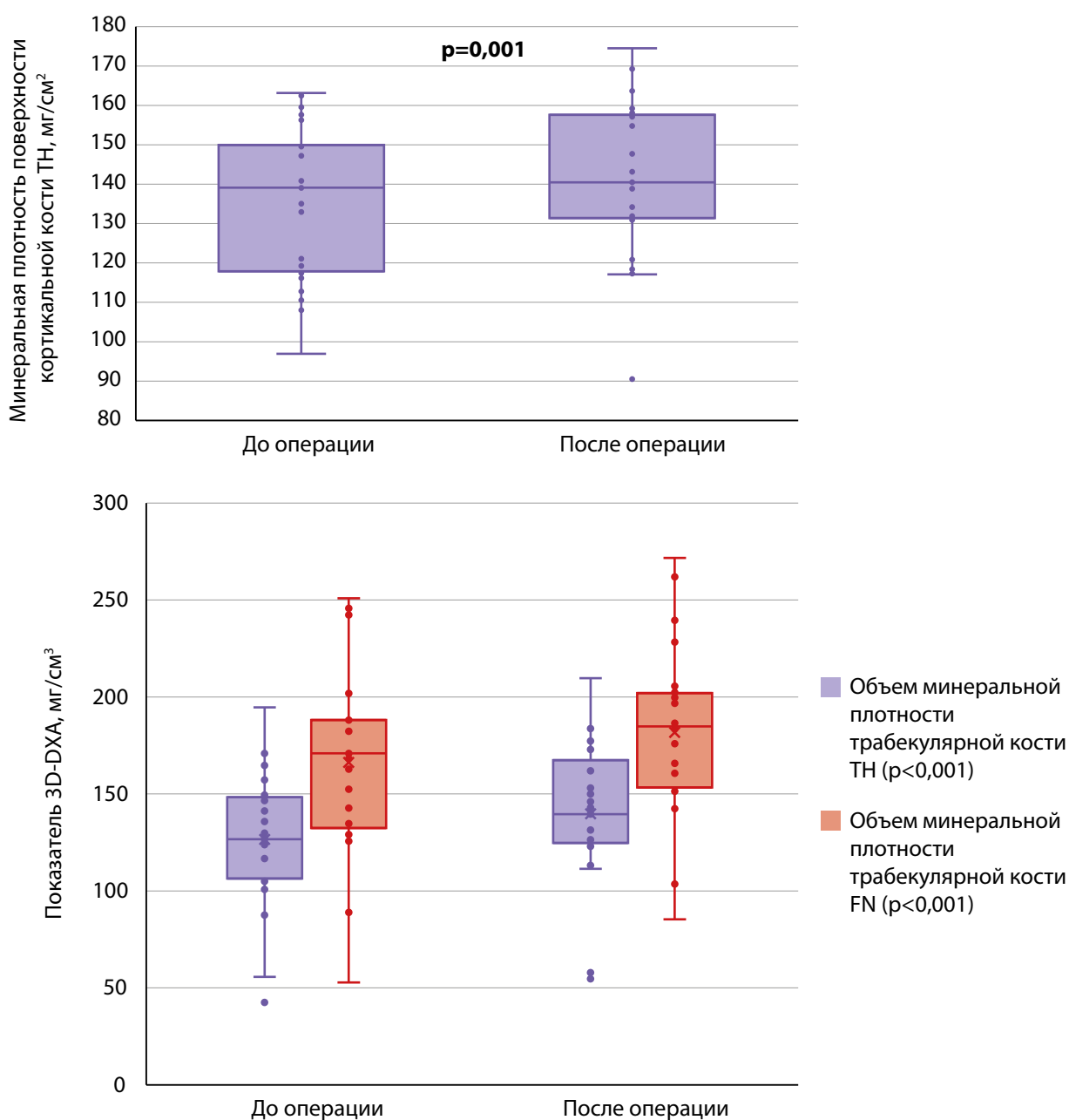


Рисунок 6. Признаки 3D-DXA, по которым обнаружены статистически значимые различия в динамике в группе 2.

Важно отметить, что показатели МПК все же остаются суррогатным критерием при оценке эффективности антиостеопоротической терапии. Основным критерием остается отсутствие новых НЭП. Несмотря на положительные изменения МПК, новые компрессионные переломы произошли в обеих группах, при этом частота их развития была сопоставима. Вероятно, к основной причине новых НЭП можно отнести исходно значимые изменения в костной ткани до операции и недостаточный период восстановления после нее. В исследовании Orr L.E. и соавт. ПТЭ, а также прием бисфосфонатов с последующей ПТЭ были ассоциированы со снижением риска РТХ (ОР 0,55, 95% ДИ 0,35; 0,84 и ОР 0,46, 95% ДИ 0,25; 0,83 соответственно), что указывает на то, что предшествующая медикаментозная терапия не исключала положительного влияния операции. Напротив, прием БФ, инициированный после ПТЭ, не имел преимуществ в снижении риска НЭП. И более того, авторы пришли к выводу о том, что назначение БФ после операции может нивелировать положительное влияние ПТЭ на риск переломов [7]. Однако, с учетом фармакокинетики препаратов, их способности длительно сохраняться в костном депо, и таким образом влиять на ремоделирование, «временное» деление на до и после ПТЭ может быть условным.

В пользу наибольшего влияния именно операции на риск переломов выступают результаты метаанализа Kongsaree N. и соавт., включающем более 230 тыс. пациентов с ПГПТ (73 778 человек в группе ПТЭ против 164 410 человек в группе наблюдения). ПТЭ ассоциировалась с достоверным снижением риска перелома в любом отделе скелета (ОР 0,80; 95% ДИ, 0,74–0,86), а также отдельно перелома бедренной кости (ОР, 0,63; 95% ДИ, 0,52–0,76). При этом снижения риска переломов костей предплечья и позвонков не наблюдалось (переломы у 3574 и 3795 пациентов соответственно) [11].

Исследования с применением технологии 3D-DXA при ПГПТ пока немногочисленны, и в основном касались сравнительного анализа минеральных характеристик кортикального и трабекулярного компонентов между пациентами с ПГПТ и здоровыми добровольцами, а также лицами с постменопаузальным остеопорозом. Пациенты с ПГПТ ожидаемо характеризовались худшими значениями поверхностной минеральной плотности и толщины кортикальной ткани, различия по общей и трабекулярной объемной плотности были продемонстрированы только при сопоставлении с группой постменопаузального остеопороза [18, 19]. Таким образом, устранение избытка ПТГ в первую очередь должно сказаться на состоянии именно кортикального компонента. В нашем исследовании у пациентов без предшествующей антиостеопоротической терапии после ПТЭ на уровне статистической тенденции отмечались более высокие значения толщины кортикального слоя в бедренной кости в целом и в его шейке, что потенциально указывает на негативное влияние бисфосфонатов на восстановление кортикального компонента после операции. Данную гипотезу поддерживают результаты, полученные нами при сопоставлении как абсолютных значений МПК, так и объемных и поверхностных характеристик внутри группы. Для пациентов с ПТЭ без приема БФ в анамнезе статистически значимые различия были обнаружены по большому числу признаков. При этом они затрагива-

ли как абсолютные значения МПК (в поясничном отделе позвоночника, бедре в целом и шейке), так и параметры 3D-DXA (объем минеральной плотности трабекулярной кости в бедре в целом и его шейке, минеральной плотности поверхности кортикальной кости в бедре в целом).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод 3D-DXA позволяет получить объемные данные о костной структуре, что помогает более точно оценить не только минеральную плотность, но и микроархитектонику костной ткани. Кроме того, данный метод может помочь в оценке функционального состояния костей и предсказании риска переломов, что крайне важно для пациентов с ПГПТ. Учитывая частое назначение бисфосфонатов накануне ПТЭ, актуальным остается вопрос о влиянии данной терапии на послеоперационное течение заболевания. Некоторые исследования сосредоточились на возможности назначения бисфосфонатов после хирургического вмешательства, однако основные выводы указывают на отсутствие преимуществ такого подхода и, более того, на потенциально негативное влияние на риск переломов. В настоящем исследовании впервые был проведен детальный анализ влияния предоперационной терапии бисфосфонатами на динамику показателей МПК у пациентов с ПГПТ через год после паратиреоидэктомии с использованием как DXA, так и 3D-DXA. Согласно полученным результатам восстановление МПК в группе бисфосфонатов в комбинации с ПТЭ по сравнению с изолированным хирургическим лечением протекало хуже, особенно в отношении кортикальной костной ткани. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется расширение выборки пациентов и увеличение срока наблюдения за пациентами.

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. Першина-Милютин А.П. — существенный вклад в концепцию исследования, в получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Еремкина А.К. — существенный вклад в дизайн исследования, в получение данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Ожималов И.Д. — существенный вклад в получение данных, интерпретацию результатов, написание статьи; Хайриева А.В. — существенный вклад в получение данных, интерпретацию результатов; Горбачева А.М. — существенный вклад в концепцию исследования, интерпретацию результатов; Ронжина С.В. — существенный вклад в получение данных, интерпретацию результатов; Мокрышева Н.Г. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
2. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
3. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., Маганева И.С., Ковалева Е.В., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 300-310. [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobрева EA, Maganewa IS, Kovaleva EV, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-310 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
4. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, Kovaleva EV, Miliutina AP, et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203437. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203437>
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов. // *Эндокринная хирургия*. — 2022. — Т. 16. — №4. — С. 5-54. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Antsiferov MB, et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022;16(4):5-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12790>
6. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-45. doi: <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
7. Orr LE, Zhou H, Zhu CY, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2020;167(1):144-148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.04.059>
8. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Olivieri FM, Morelli V, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):155-62. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0305>
9. Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, Tong K, Wang Y, et al. The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2351-2372. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4685>
10. Hangge PT, Norain A, Butterfield RJ 3rd, Wasif N, Cronin PA, Stucky CH. Parathyroidectomy in the elderly is beneficial and safe with similar improvements in postoperative bone mineral density. *Am J Surg*. 2022;224(1 Pt A):147-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2022.04.031>
11. Kongsaree N, Thanyajaroen T, Dechates B, Therawit P, Mahikul W, Ngaosuwan K. Skeletal Effect of Parathyroidectomy on Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):e1922-e1935. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae326>
12. Rajput S, Dutta A, Rajender S, Mithal A, Chattopadhyay N. Efficacy of antiresorptive agents bisphosphonates and denosumab in mitigating hypercalcemia and bone loss in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1098841. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1098841>
13. Segula D, Nikolova T, Marks E, Ranganath L, Mishra V. Long Term Outcome of Bisphosphonate Therapy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Int J Clin Med*. 2014;05(14):829-835. doi: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.51411>
14. Hsieh S-C, Kibret T, Hamid JS, et al. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2023(9). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015008>
15. Iwanowska M, Kochman M, Szatko A, Zgliczyński W, Glinicki P. Bone Disease in Primary Hyperparathyroidism-Changes Occurring in Bone Metabolism and New Potential Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11639. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms252111639>
16. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1207-15. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031975>
17. Choe HJ, Koo BK, Yi KH, Kong SH, Kim JH, Shin CS, Chai JW, Kim SW. Skeletal effects of combined bisphosphonates treatment and parathyroidectomy in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2022;40(2):292-300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01279-2>
18. Arboiro-Pinel R, Mahillo-Fernández I, Díaz-Curiel M. Bone Analysis Using Trabecular Bone Score and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry-Based 3-Dimensional Modeling in Postmenopausal Women With Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2022;28(1):83-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epr.2021.08.006>
19. Arboiro-Pinel R, Mahillo-Fernández I, Díaz-Curiel M. Primary Hyperparathyroidism: Assessment of the Effects of Parathyroidectomy Using Dual X-Ray Absorptiometry, Trabecular Bone Score, and Dual X-Ray Absorptiometry-Based Three-Dimensional Modeling. *Endocr Pract*. 2024;30(4):340-347. doi: <https://doi.org/10.1016/j.epr.2024.01.004>

Рукопись получена: 25.02.2025. Одобрена к публикации: 04.06.2025. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>;
SPIN-код: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Ожималов Илья Дмитриевич [Ilia D. Ozhimalov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3118-1401>; SPIN-код: 4385-0310;
e-mail: i.ozhimalov@gmail.com

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

Горбачева Анна Максимовна [Anna M. Gorbacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>;
SPIN-код: 9815-7509; e-mail: gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Ронжина Светлана Владимировна [Svetlana V. Ronzhina]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3570-9183>;
e-mail: Ronzhinasveta5@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Першина-Милютин А.П., Еремкина А.К., Ожималов И.Д., Хайриева А.В., Горбачева А.М., Ронжина С.В., Мокрышева Н.Г. Влияние дооперационной терапии бисфосфонатами на минеральную плотность костной ткани у пациентов с ПГПТ через год после паратиреоидэктомии // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 57-70. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13574>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pershina-Miliutina AP, Eremkina AK, Ozhimalov ID, Khairieva AV, Gorbacheva AM, Ronzhina SV, Mokrysheva NG. The Effect of preoperative bisphosphonate therapy on bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism one year after parathyroidectomy. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):57-70. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13574>

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА У МАЛЬЧИКА 15 ЛЕТ, МАНИФЕСТИРОВАВШАЯ В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ



© Ю.Л. Скородок¹, И.Ю. Иоффе^{1*}, Е.В. Плотникова¹, Н.Ю. Калинин², И.И. Нагорная¹, А.В. Кожевникова¹, Н.В. Казаченко³, О.В. Филиппова³

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

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

³Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — ведущая форма (75–80%) эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) у подростков. Несмотря на характерные клинические проявления, диагностика БИК затруднена необходимостью нескольких методов исследования, риском ложноположительных и ложноотрицательных результатов, трудностями интерпретации, низким процентом МР-визуализации у детей. У представленного пациента, с 10 лет отмечавшего избыточные прибавки массы тела, снижение скорости роста выявлено ретроспективно, абсолютная низкорослость развилась к 14,5 года. При обследовании в 15 лет выявлены инверсия суточного ритма кортизола (09:00 — 378,4 нмоль/л, 23:00 — 598,9 нмоль/л), повышение уровня кортизола в слюне в 23:00 (20,32 нмоль/л) и экскреции с мочой (981,5 мкг/сут). Ночной дексаметазоновый тест (МДТ) был положительным (кортизол 44,26 нмоль/л), АКТГ — в «серой зоне» (22,19 пг/мл). При МРТ с контрастированием признаки неоднородной структуры гипофиза. При повторном обследовании в 15,5 года инверсия суточного ритма кортизола сопровождалась абсолютной гиперкортизолемией (09:00 — 843,4 нмоль/л, 23:00 — 929,4 нмоль/л), МДТ стал отрицательным (кортизол 235 нмоль/л), уровень АКТГ оставался в «серой зоне» (25,1 пг/мл). При МРТ с контрастированием аденома гипофиза 6×4 мм. Градиент уровня АКТГ между левым нижним каменистым синусом и периферической кровью 13,3 подтвердил БИК. После трансфеноидальной аденомэктомии уровень кортизола 39,4 нмоль/л свидетельствовал о ремиссии с низким риском рецидива, в дальнейшем отмечалось обратное развитие симптомов ЭГ. Послеоперационные несахарный диабет и первичный гипотиреоз потребовали заместительной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперкортицизм; болезнь Иценко-Кушинга; малый дексаметазоновый тест; селективный забор крови из нижних каменистых синусов; трансфеноидальная аденомэктомия; дети.

CUSHING'S DISEASE IN A 15-YEAR-OLD BOY, MANIFESTING IN PREPUBERTAL AGE

© Yulia L. Skorodok¹, Irina Y. Ioffe^{1*}, Elena V. Plotnikova¹, Natalia Y. Kalinchenko², Irena I. Nagornaya¹, Anzhelika V. Kozhevnikova¹, Natalia V. Kazachenko³, Olga V. Filippova³

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

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

³Children's city multidisciplinary clinical center of high medical technologies named after K. A. Rauhufus, Saint-Petersburg, Russia

Cushing's disease (CD) is the leading form (75–80%) of the endogenous hypercortisolism (EH) in adolescents. Despite the obvious clinical manifestations, the diagnosis of CD is complicated because of the need of several research methods, the risk of false-positive and false-negative results, difficulties in interpretation and the low percentage of MR-imaging in children. The present patient had noted excessive weight gain since the age of 10 years, a decrease in growth rate was detected retrospectively, absolute short stature developed by the age of 14.5 years. An examination at the age of 15 revealed an inversion of the circadian cortisol rhythm (9:00 378.4 nmol/l, 23:00 598.9 nmol/l), an increase in the cortisol level in saliva at 23:00 (20.32 nmol/l) and excretion in urine (981.5 mcg/day). The overnight dexamethasone test (ODT) was positive (cortisol 44.26 nmol/l), ACTH was in the "gray zone" (22.19 pg/ml). MRI with contrast showed signs of a heterogeneous pituitary gland structure. When patient was re-examined at 15.5 years the inversion of the circadian rhythm of cortisol was accompanied by absolute hypercortisolemia (9:00 843.4 nmol/l, 23:00 929.4 nmol/l), ODT became negative (cortisol 235 nmol/l), ACTH level remained in the "gray zone" (25.1 pg/ml). MRI with contrast showed pituitary adenoma 6×4 mm. An ACTH level gradient between the left inferior petrosal sinus and peripheral blood of 13.3 confirmed CD. After transsphenoidal adenomectomy, a cortisol level of 39.4 nmol/l indicated remission with a low risk of relapse; subsequently a reverse development of EH symptoms were noted. Postoperative diabetes insipidus and primary hypothyroidism required replacement therapy.

KEYWORDS: hypercortisolism; Cushing's disease; overnight dexamethasone test; selective blood sampling from the inferior petrosal sinus; transsphenoidal adenomectomy; children.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — редкое нейроэндокринное заболевание, возникающее вследствие гиперсекреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза и являющееся ведущей формой (75–80%) эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) у подростков и взрослых [1, 2]. Распространенность БИК составляет 39,1:1000000 человек, у детей — 0,12–0,24:1000000 [3, 4].

Несмотря на характерные клинические проявления, диагностика БИК в детском возрасте затруднительна в связи с редкостью встречаемости данного состояния, медленным нарастанием клинической симптоматики. Отличительной клинической особенностью БИК в детском возрасте является снижение скорости роста с развитием низкорослости при поздней постановке диагноза [5]. По данным литературы, от появления первых признаков заболевания до постановки диагноза проходит от 6 месяцев до 6,5 года [1, 6, 7]. Для корректной диагностики требуется целый ряд исследований [8], при проведении которых имеется риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также существуют затруднения в интерпретации тестов. Кроме того, эффективность визуализации кортикотропином у детей при МРТ с контрастированием составляет около 50% [4]. В случае, если аденома не выявляется или ее размеры менее 6 мм, рекомендуется проведение селективного забора крови из нижних каменных синусов (НКС), возможного только в специализированном учреждении [3].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Д., 2008 г. р. обратился в городской детский эндокринологический центр в возрасте 14 лет 4 месяцев с жалобами на прогрессирующую прибавку массы тела на фоне соблюдения диеты и активных занятий спортом.

Масса тела при рождении — 3900 г, рост — 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ранний анамнез без особенностей. В возрасте 7 лет перенес серозный менингит. Семейный анамнез по ожирению, сахарному диабету неотягощен. Рост матери — 164 см, отца — 184 см, старшего брата — 187 см.

С 10 лет прогрессирующий набор массы тела несмотря на занятия спортом (тренажерный зал, лыжи). Впервые обследован в 10 лет 7 месяцев: рост — 147 см (SDS +0,98), масса тела — 49 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 22,7 кг/м² (SDS +2,33). Глюкоза плазмы (ГП) натощак 4,7 ммоль/л (4,4–6,1), ТТГ — 0,65 мМЕ/л (0,51–4,3), свободный Т₄ (свТ₄) — 13,3 пмоль/л (12,6–21,0), антитела к ТПО и ТГ отрицательные, пролактин — 193,1 мМЕ/л (86–324). Рекомендованы диета и физические нагрузки, на фоне которых отмечалось снижение массы тела.

В возрасте 12 лет 3 месяцев появились жалобы на головные боли, периодическую утомляемость, эпизодическое повышение артериального давления (АД) до 122/78–126/83 мм рт.ст., обморочные состояния на фоне голодания, психоэмоционального напряжения. При обследовании у кардиолога патология сердечно-сосудистой системы исключена. В 12 лет 6 месяцев рост — 148,5 см (SDS -0,56), масса тела — 59,6 кг, ИМТ — 27,0 кг/м² (SDS +2,5). При ретроспективном анализе обратило на себя внимание выраженное снижение скоро-

сти роста до 0,7 см/год (SDS -4,03). АД — 110/70 мм рт.ст. Половое развитие по Tanner PII, объем тестикул по Prader d=2 ml, s=3 ml. Выявлена нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ): ГП натощак 5,3 ммоль/л (<6,1), через 2 часа 9,7 ммоль/л (<7,8) при нормальном содержании инсулина в крови 15,6 мкЕд/мл (2,0–25,0). Первичный гипотиреоз исключен (ТТГ — 1,33 мМЕ/л; норма 0,51–4,3). Уровни ЛГ<0,1 МЕ/л (0,02–4,9), ФСГ — 0,59 МЕ/л (0,26–3,2) и тестостерона (Т) 1,4 нмоль/л (1,03–5,19 нмоль/л) соответствовали возрастной норме. Костный возраст 10,5–11 лет по Greulich. При УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения поджелудочной железы. Диагностированы ожирение 2 степени, НТГ, синдром неправильного пубертата (СНП). Рекомендованы диета, физические нагрузки, метформин по 500 мг 2 раза в день, повторное обследование через 6–12 месяцев. Пациент получал лечение в течение года, затем самостоятельно его отменил.

В 14 лет 4 месяца рост — 151 см (SDS -1,8), скорость роста низкая (1,5 см/год; SDS -2,8), масса тела — 59,9 кг, ИМТ — 26,27 кг/м² (SDS +2,01). Половое развитие по Tanner PIV, объем тестикул по Prader d=s=8 ml. Костный возраст 14,5–15 лет по Greulich. Данных за нарушение углеводного обмена не получено (ГП натощак — 4,9 ммоль/л (<6,1), через 2 часа после нагрузки — 5,4 ммоль/л (<7,8)), исключены заболевания щитовидной железы (ТТГ — 0,97 мМЕ/л (0,51–4,3), свТ₄ — 16,02 пмоль/л (12,6–21,0), антитела к ТПО и ТГ отрицательные, УЗИ в норме). Концентрация ИФР-1 резко снижена (109 нг/мл; SDS <-2). Выявлено умеренное повышение утреннего уровня кортизола (626,7 нмоль/л; норма 133–537) в сочетании с высоким содержанием дегидроэпиандростерона сульфата (866,2 мкг/дл, норма 70,2–492), прегненолона (13 нг/мл, норма 0,1–3,4) и нормальными концентрациями андростендиона (2,194 нг/мл, норма 0,33–3,3) и 17-гидроксипрогестерона (1,0 нг/мл, норма 0,2–3,1). Несмотря на прогрессирование полового оволосения базальные уровни ЛГ<0,1 МЕ/л (0,2–7,0), ФСГ — 0,47 МЕ/л (1,8–9,2), Т — 0,537 нг/мл (1,8–7,63) соответствовали допубертатным значениям, отсутствовало повышение уровня ЛГ в ходе теста с трипторелином (0,931 МЕ/л (>8)). Трехдневный тест с ХГ положительный (9,515 нмоль/л, норма >3,5). Концентрации АМГ 12,5 нг/мл (4,6–22,8) и ингибина В 114,4 пг/мл (62–338) в пределах возрастной нормы, отношение ингибин В/АМГ 9,152 (нет данных о референтном интервале). При МРТ головного мозга и хиазмально-селлярной области с контрастированием выявлены признаки неоднородной структуры гипофиза. Диагностированы ожирение 1 степени, НТГ (от 2021 г.), низкорослость умеренной степени, гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ). Рекомендован курс смеси эфиров тестостерона 100 мг 1 раз в 28 дней №3.

В 15 лет 3 месяца (рис. 1), через 3 месяца после окончания курса терапии смесью эфиров тестостерона рост — 151 см (SDS -2,41), скорость роста 0 см/год, масса тела 64 кг; +4 кг/год; ИМТ 28,1 кг/м² (SDS +2,17), подкожно-жировая клетчатка распределена по центрипетальному типу. Кожные покровы истончены, с мраморностью, багровый румянец, гипертрихоз, в подмышечных областях acanthosis nigricans; стрии отсутствуют. АД — 120/75 мм рт.ст. Половое развитие по Tanner PIV, объем тестикул по Prader d=s=8 ml. Данных за нарушение



Рисунок 1. Пациент, 15 лет 3 мес.



Рисунок 2. Пациент 15 лет 11 мес (6 месяцев после аденомэктомии, 6 дней после возвращения с курорта).

углеводного обмена нет (ГП натощак — 5,2 ммоль/л ($<6,1$), через 120 минут — 4,99 ммоль/л ($<7,8$), уровень HbA_{1c} — 5,23% ($<5,5$)). Выявлены инверсия суточного ритма кортизола (в 09:00 — 378,4 нмоль/л, норма 133–537, в 23:00 — 598,9 нмоль/л, норма $\leq 50\%$ от утреннего), повышение уровня кортизола в слюне в 23:00 (20,32 нмоль/л; точка разделения 9,4) и экскреции с мочой (981,5 мкг/сут; норма <403). Кортизол в ходе ночного дексаметазонового теста (МДТ) 44,26 нмоль/л (<50). АКТГ — 22,19 пг/мл (7,2–63,3). По результатам суточного мониторингирования АД выявлена дневная систоло-диастолическая артериальная гипертензия, стабильная систолическая, лабильная диастолическая. При ФГДС отмечался неэрозивный рефлюкс-эзофагит, очаговый гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс. В ходе КТ исключены объемные образования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Рентгеновская денситометрия позвоночника (L2-L4) выявила снижение минеральной плотности костной ткани (Z-критерий -2,4 SD). Диагностирован АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм — болезнь Иценко-Кушинга без визуализации аденомы. Осложнения: вторичный дефицит гормона роста. Симптоматический гипогонадизм. Артериальная гипертензия. Остеопения. Сопутствующие: НТГ (от 2021 г). Неэрозивный рефлюкс-эзофагит, очаговый гастрит, дуодено-гастральный рефлюкс. Для дальнейшего обследования и лечения направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в возрасте 15 лет 5 месяцев рост — 151 см, масса тела — 67,5 кг (+3,5 кг за 2 месяца) выявлены гиперкортизолемиа и инверсия суточного ритма кортизола и АКТГ: кортизол в 09:00 —

843,4 нмоль/л (77,0–630,0), в 23:00 — 929,4 нмоль/л (64,0–327,0), АКТГ в 09:00 — 25,1 пг/мл (7,2–63,3), в 23:00 — 53,4 пг/мл (2,0–25,5). Отмечались дальнейшее повышение экскреции кортизола (2749,5 нмоль/л; норма 100,0–329,0) и уровня кортизола слюны в 23:00 (72,0 нмоль/л; точка разделения 9,4), отрицательный МДТ (кортизол 235 нмоль/л; норма <50). При МРТ с контрастированием выявлена аденома гипофиза 6×4 мм. Для подтверждения центрального генеза гиперкортицизма проведен селективный забор крови из каменистых синусов: градиент уровня АКТГ между левым нижним каменистым синусом (800 пг/мл) и периферической кровью (60 пг/мл) составил 13,3 (>2 для БИК). Подтвержден диагноз БИК вследствие аденомы гипофиза, выполнена транссфеноидальная аденомэктомия. Послеоперационный уровень кортизола в 09:00 — 39,4 нмоль/л, АКТГ — 6,4 пг/мл. На вторые сутки начата заместительная терапия гидрокортизоном 25 мг/сут (15 мг/м²; с постепенным снижением), в связи с полиурией и тенденцией к гипернатриемии (натрий до 147,8 ммоль/л) — десмопрессин 0,025–0,05 мг/сутки.

Через 2 недели после хирургического лечения в связи с жалобами на выраженную слабость, сонливость, тошноту обследован, выявлены гиперферментемия (АЛТ — 150,4 Ед/л, АСТ — 63,4 Ед/л) и синдром первичного гипотиреоза (ТТГ — 73,97 мМЕ/л, свТ₄ — 11,36 пмоль/л (12,6–21,0)) без признаков АИТ (антитела к ТПО не обнаружены, УЗИ щитовидной железы в норме). Начато лечение левотироксином натрия в стартовой дозе 25 мкг/сутки, урсодезоксихолевой кислотой, на фоне которого самочувствие улучшилось. Через

6 месяцев после операции (рис. 2) рост — 156 см (SDS -2,16), скорость роста — 10 см/год (SDS +2,25), масса тела — 55 кг, ИМТ — 22,6 кг/м² (SDS +0,74). АД — 107/73 мм рт.ст., ЧСС — 80 уд/мин. Половое развитие по Tanner PIV, объем тестикул по Prader d=s=20 мл. АЛТ — 26,9 Ед/л, АСТ — 24,8 Ед/л, ТТГ — 4,8 мМЕ/л (левотироксин натрия 75 мкг/сутки), ЛГ — 5,5 МЕ/л, ФСГ — 4,02 МЕ/л, Т — 6,14 нг/мл. Диурез — 3150 мл, относительная плотность мочи на фоне терапии 1007–1018 (десмопрессин — 0,075 мг/сутки).

ОБСУЖДЕНИЕ

Первой жалобой у описываемого пациента была избыточная прибавка массы тела, появившаяся за 5 лет до установления диагноза. Это особенно беспокоило пациента и его семью в связи с отсутствием ожирения в семейном анамнезе и активным образом жизни. Ретроспективная оценка позволила установить, что снижение скорости роста отмечалось параллельно с избыточными прибавками массы тела. Абсолютный рост в течение 2 лет оставался в пределах средних значений, хотя Δ SDS роста составила -0,77/год. Лишь спустя 4 года от начала заболевания задокументирована низкорослость легкой степени, 5 лет — умеренной. По данным литературы, снижение скорости роста — один из наиболее значимых и ранних проявлений ЭГ у детей, как правило предшествующий появлению других симптомов заболевания. Чем младше ребенок и больше длительность заболевания, тем значительнее задержка роста [2, 9]. По данным Н.А. Стребковой и соавт. (2009 г.), у детей с БИК на момент диагностики SDS роста составлял от -0,7 до -4,2 [10].

Такие симптомы ЭГ, как характерное распределение подкожного жирового слоя, матронизм, гипертрихоз, были выявлены у описываемого пациента только спустя 5 лет от начала заболевания, а атрофические стрии (и любые виды стрий), один из типичных симптомов ЭГ у взрослых, отсутствовали. Аналогичные наблюдения представлены М.А. Тюльпаковым и соавт. (2022 г.) [4]. Обращало на себя внимание, что степень выраженности лобкового оволосения по Tanner (II) не соответствовала объему тестикул (d=s=2 ml), что связано со стимуляцией АКТГ-адrenalового андрогенеза. Артериальная гипертензия, характерная более чем для 70% детей с БИК [11], у нашего пациента была выявлена только по результатам инструментального исследования (суточное мониторирование артериального давления).

Умеренное повышение утреннего уровня кортизола было впервые зафиксировано в 14 лет 4 месяца, то есть через 4 года после появления первых симптомов, и стало поводом для инициации полноценного лабораторного обследования. Диагноз «ЭГ» подтвержден нарушением суточного ритма кортизола крови, повышением его уровня в слюне в 23:00 и экскреции кортизола с мочой. Обращает на себя внимание, что при первичном обследовании результат МДТ был положительным (несмотря на его высокую чувствительность по данным литературы) [3], а уровень АКТГ — не диагностическим [8]. Параллельно с прогрессированием заболевания и утяжелением клинической картины отмечалось соответствующее ухудшение лабораторных показателей (МДТ стал отрицательным, а уровень АКТГ — диагностическим).

В послеоперационном периоде у пациента развивался сахарный диабет. По данным литературы, это осложнение (чаще транзиторного характера) встречается в 13–30% случаев лечения сельлярных и супрасельлярных опухолей, при этом самый высокий риск отмечается после резекции краниофарингиомы, кисты кармана Ратке и микроаденом [12, 13].

Центральный гипокортицизм, развившийся после операции, требует лечения, но может носить транзиторный характер. По данным Q. Cui и соавт. (2023 г.), ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечник» восстановилась у 73,6% пациентов с БИК в течение 2 лет после хирургического лечения, а среднее время восстановления составило 12 месяцев. Более высокую вероятность перманентного гипокортицизма имели пациенты с недостаточностью других гормонов аденогипофиза [14].

Через 2 недели после операции у пациента был диагностирован первичный манифестный гипотиреоз. В исследовании B. Xiang и соавт. (2019 г.) концентрации ТТГ выше референтного диапазона отмечались лишь у двух пациентов из 102 и нормализовались через 1 год. Авторы связывают выявленные изменения со снижением уровня кортизола в крови после операции и прекращением его ингибирующего действия на секрецию ТТГ [15]. Имеются сведения об ассоциации гиперкортицизма со снижением концентрации тироксин-связывающего глобулина [16]. Нормализация уровня этого белка после проведенного лечения может объяснять временное снижение уровней свТ₃ и свТ₄. Кроме того, по данным H. Nieromnisczce и соавт. (2002 г.), пациенты с гиперкортицизмом демонстрируют высокую распространенность заболеваний щитовидной железы после хирургического лечения в связи со снижением сдерживающего влияния избытка глюкокортикоидов на течение аутоиммунных процессов [17]. Отсутствие антител и невысокая потребность в левотироксине в нашем случае косвенно указывает на связь выявленного гипотиреоза с операцией и, возможно, транзиторный его характер, что можно будет установить только при последующем мониторинге.

В послеоперационном периоде отмечалось прогрессирование полового развития: увеличение объема тестикул по Prader, повышение уровней гонадотропных гормонов и Т. По данным H. Zheng и соавт. (2022 г.), гипогонадизм (ГГ) наблюдался у 75% пациентов с БИК на момент постановки диагноза. При этом 80% пациентов достигали зугонадизма в течение 12 месяцев после операции, из них большая часть — в течение 3 месяцев [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку снижение скорости роста предшествовало развитию абсолютной низкорослости как в описанном случае, так и по литературным данным, оценка этого показателя показана всем пациентам с избыточным весом.

Нормальная супрессия кортизола в ходе малого дексаметазонового теста не исключает диагноз эндогенного гиперкортицизма при наличии двух других лабораторных маркеров заболевания.

Сложностью диагностики болезни Иценко-Кушинга в данном случае явилось отсутствие визуализации аденомы (МРТ) при первичном обследовании, что потребовало селективного забора крови из нижних каменистых синусов.

После транссфеноидальной аденомэктомии, несмотря на малые размеры образования, развился перманентный несахарный диабет. В послеоперационном периоде также манифестировал первичный гипотиреоз неиммунного генеза, характер и причина которого остаются неясными.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

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

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

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

Благодарности: выражаем благодарность врачу-нейрохирургу ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, кандидату медицинских наук Азизяну Вилену Мироновичу за высокоэффективную хирургическую помощь пациенту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Семин В.Е., Трунин Ю.К. Кортикотропиномы. Ранняя диагностика и лечение (Лекция). // *Проблемы Эндокринологии*. — 1994. — Т.40. — №1. — С. 31-35. [Semin VYe, Trunin YuK. Corticotropinomas. Early diagnosis and therapy (Lecture). *Problems of Endocrinology*. 1994;40(1):31-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl11294>
- Диагностика болезни Иценко-Кушинга у детей. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — №5. — С.57-62. [Udalova NV. Diagnostics of Cushing's disease in the children (a literature review). *Problems of Endocrinology*. 2011;57(5):57-62 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157557-62>
- Дедов И.И. Болезнь Иценко-Кушинга. Клинические рекомендации / И.И. Дедов, Анциферов М. Б., Белая Ж. Е. [и др.]. [Dedov II, Bolezn' Itsenko-Kushinga. Klinicheskie rekomendatsii. Antsiferov MB, Belaya ZH. E [et al] (In Russ.)]. Available from: https://library.mededtech.ru/rest/documents/kr_bik_2021_final/?ysclid=m3pyotrycx18050439
- Тюльпаков М.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Азизян В.Н., Лапшина А.М. Болезнь Иценко-Кушинга у ребенка с нетипичным дебютом болезни. Клинический случай с кратким обзором литературы. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т.68. — №4. — С.92-101. [Tiulpakov MA, Bezlepkina OB, Nagaeva EV, Azizian VN, Lapshina AM. A clinical Case and brief literature review of Icenko-Cushing's Disease in a pediatric patient with atypical onset of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):92-101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13102>
- Плотникова Е.В., Скородок Ю.Л., Нагорная И.И., Дитковская Л.В., Иоффе И.Ю., Казаченко Н.В. Артериальная гипертензия адrenaльного генеза у детей. Учебно-методическое пособие. — Санкт-Петербург: СПбГПМУ; 2023. С. 48 [Plotnikova EV, Skorodok YUL, Nagornaya II, Ditkovskaya LV, Ioffe IYU, Kazachenko NV. Arterial'naya gipertenziya adrenalovogo geneza u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie. — Sankt-Peterburg: SPBGPMU; 2023. P. 48 (In Russ.)]
- Солнцева А.В. Гиперкортицизм у детей. Учебно-методическое пособие. — Минск: БГМУ; 2020. С. 19. [Solntseva AV. Giperkortitsizm u detei. Uchebno-metodicheskoe posobie. — Minsk: BGMU; 2020. P. 19. (In Russ.)]
- Savage MO, Chan LF, Afshar F, Plowman PN, Grossman AB, Storr HL. Advances in the management of paediatric Cushing's disease. *Horm Res*. 2008;69(6):327-333. doi: <https://doi.org/10.1159/000117388>
- Карева М.А. Болезнь Иценко-Кушинга (дети). Клинические рекомендации. Н.В. Маказан, ЭА. Янар. [Kareva MA. Bolezn' Itsenko-Kushinga. Deti. Klinicheskie rekomendatsii. N.V. Makazan, EHA. Yanar. (In Russ.)] Available from: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_bik_children_25.04.2022.pdf
- Nayak S, Dabadghao P, Dixit P, Dwivedi V, Srivastava AK, Behari S. Cushing's Disease in Children: A Review. *Neurol India*. 2020;68(Supplement):S52-S65. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.287677>
- Стребкова Н.А., Удалова Н.В. Болезнь Иценко-Кушинга у детей и подростков // *Фарматека*. — 2009. — №3. — С. 48-52. [Strebkova NA, Udalova NV. Bolezn' Itsenko-Kushinga u detei i podrostkov. *Farmateka*. 2009;3:48-52. (In Russ.)]
- 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.)]
- Михайлова Д.С., Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии / Д.С., Михайлова Дзеранова Л.К., Реброва О.Ю. // *Альманах клинической медицины*. — 2021. — №4. [Mikhailova DS. Faktory riska razvitiya tsentral'nogo nesakharnogo diabeta posle transnazal'noi adenomehktomii / D.S., Mikhailova Dzeranova L.K., Rebrova O.YU. // *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. — 2021. — №4 (In Russ.)]
- Бадмаева И.Н., Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Кутин М.А. Центральный несахарный диабет после удаления опухолей хиазмально-селлярной области: распространенность и предикторы манифестации. // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2021. — Т.85. — №6. — С.111-118. [Badmaeva IN, Astafyeva LI, Kalinin PL, Kadashv BA, Kutin MA. Central diabetes insipidus after resection of sellar-suprasellar tumors: prevalence and predictors of manifestation. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2021;85(6):111-118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro202185051111>
- Cui Q, Liu X, Sun Q, Sun W, Zheng H, et al. The recovery time of hypothalamic-pituitary-adrenal axis after curative surgery in Cushing's disease and its related factor. *Endocrine*. 2023;81(2):349-356. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03405-8>
- Xiang B, Tao R, Liu X, Zhu X, He M, Ma Z, et al. A study of thyroid functions in patients with Cushing's syndrome: a single-center experience. *Endocr Connect*. 2019;8(8):1176-1185. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0309>
- Paragliola RM, Corsello A, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Cushing's Syndrome Effects on the Thyroid. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3131. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22063131>
- Niepomniszcze H, Pitoia F, Katz SB, Chervin R, Bruno OD. Primary thyroid disorders in endogenous cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol*. 2002;147:305-311. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470305>
- Zheng H, Wang Q, Cui Q, Sun Q, Wu W, Ji L, et al. The hypothalamic-pituitary-gonad axis in male Cushing's disease before and after curative surgery. *Endocrine*. 2022;77(2):357-362. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03083-y>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Иоффе Ирина Юрьевна**, к.м.н. [Irina Y. Ioffe, PhD, MD]; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya street, 194100, Saint-Peterburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5409-234X>; SPIN-код: 4686-9440; e-mail: ioffe.i@bk.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: 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

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

Нагорная Ирена Игоревна, к.м.н. [Irena I. Nagornaya, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6190-9256>; SPIN-код: 7942-7804; e-mail: julia_skorodok@mail.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

Казаченко Наталия Васильевна, к.м.н. [Natalia V. Kazachenko, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1079-6378>; e-mail: fedora0779@mail.ru

Филиппова Ольга Владимировна [Olga V. Filippova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9858-3031>; e-mail: spb.filippova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Скородок Ю.Л., Иоффе И.Ю., Плотникова Е.В., Калинченко Н.Ю., Нагорная И.И., Кожевникова А.В., Казаченко Н.В., Филиппова О.В. Болезнь Иценко-Кушинга у мальчика 15 лет, манифестировавшая в препубертатном возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 71-76. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13547>

TO CITE THIS ARTICLE:

Skorodok YL, Ioffe IY, Plotnikova EV, Kalinchenko NY, Nagornaya II, Kozhevnikova AV, Kazachenko NV, Filippova OV. Cushing's disease in a 15-year-old boy, manifesting in prepubertal age. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):71-76. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13547>

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ЭЯКУЛЯТА ПОСЛЕ АНДРОГЕННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГИПОГОНАДИЗМА



© Е.Р. Роживанова^{1*}, Р.В. Роживанов¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

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

²Российский университет медицины, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Необходимость оптимизации андрогенной заместительной терапии мужского гипогонадизма для улучшения репродуктивных перспектив.

ЦЕЛЬ. Сравнить эффективность восстановления качества эякулята мужчин, получавших андрогенную заместительную терапию (АЗТ), и пациентов, получавших курсовую комбинированную терапию препаратом тестостерона и хорионического гонадотропина (АЗТ/ХГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Наблюдательное проспективное исследование, включившее 53 мужчин, получающих либо АЗТ (n=19), либо АЗТ/ХГ (n=34) длительностью более 5 лет с последующей стимулирующей терапией гонадотропинами, наблюдающихся в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Министерства здравоохранения России. У всех пациентов оценивали показатели качества эякулята. Базовый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности применяемой терапии, типу препарата тестостерона, а также этиологии гипогонадизма. В отношении концентрации сперматозоидов в группе АЗТ отмечалась статистически значимая отрицательная динамика, в то время как в группе АЗТ/ХГ статистически значимых различий в динамике концентрации сперматозоидов выявлено не было. Величина изменения параметра концентрации сперматозоидов в исследуемых группах отличалась статистически значимо. В отношении подвижности и морфологии сперматозоидов в обеих группах отмечалась статистически значимая отрицательная динамика. Величины изменений как показателей подвижности, так и морфологии сперматозоидов в исследуемых группах статистически значимо не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Курсовая комбинированная терапия препаратом тестостерона и хорионического гонадотропина характеризуется лучшими результатами в отношении последующего восстановления концентрации сперматозоидов по сравнению с андрогенной заместительной терапией. В отношении восстановления подвижности и морфологии сперматозоидов оба метода не демонстрируют удовлетворительных результатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эякулят; мужчины; гипогонадизм; тестостерон; гонадотропины.

RESTORATION OF EJACULATE QUALITY FOLLOWING ANDROGEN REPLACEMENT AND COMBINED THERAPY FOR HYPOGONADISM

© Ekaterina R. Rozhivanova^{1*}, Roman V. Rozhivanov¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalya G. Mokrysheva¹

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND: To optimize androgen replacement therapy for male hypogonadism to improve reproductive prospects.

AIM: To compare the effectiveness of restoring the quality of ejaculate in men receiving androgen replacement therapy (AZT) and patients receiving course combination therapy with testosterone and chorionic gonadotropin (AZT/HG).

MATERIALS AND METHODS: In observational prospective study was included 53 men observed at The National Medical Research Center for Endocrinology and AZT (n=19) or AZT/HG (n=34) more than 5 years, followed by stimulating gonadotropin therapy. The qualitative parameters of ejaculate were evaluated in all patients. The basic level of statistical significance was $p < 0,05$.

RESULTS: The patient groups were comparable in age, BMI, duration of therapy used, type of testosterone preparation, as well as the etiology of hypogonadism. Sperm concentration in the AZT group there was a statistically significant negative dynamics, while in the ART/HG group, there were no statistically significant differences in the dynamics of sperm concentration. Statistically significant differences in the value of sperm concentration change were revealed. In both groups was observed statistically significant negative dynamics for sperm motility and morphology. There were no statistically significant differences in the value of changes motility and sperm morphology in both studied groups.

CONCLUSION: Course combination therapy with testosterone and chorionic gonadotropin is characterized by better results for sperm concentration restoration compared with androgenic replacement therapy. For the restoration of sperm motility and morphology both methods do not show satisfactory results.

KEYWORDS: ejaculate; men; hypogonadism; testosterone; gonadotropins.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Одна из проблем, связанных с мужским гипогонадизмом, заключается в том, что андрогенная заместительная терапия, являющаяся основным методом его лечения, не улучшает, а часто даже ухудшает репродуктивную функцию мужчин из-за подавления гонадотропной функции гипофиза [1]. Для репродуктивной реабилитации при гипогонадизме применяется комбинированная терапия препаратами гонадотропинов, но она не используется для долгосрочного лечения и показана при лечении бесплодия непосредственно [2]. Однако многие пациенты к моменту развития гипогонадизма еще не имеют репродуктивных планов. В таких ситуациях возможно две тактики лечения: назначение андрогенной заместительной терапии, а далее, при необходимости репродуктивной реабилитации, ее замена на комбинированную терапию гонадотропинами или назначение курсовой комбинированной терапии препаратом тестостерона курсом длительностью 6 месяцев, а далее — хорионического гонадотропина курсом 2 месяца, и при необходимости репродуктивной реабилитации — ее дальнейшая замена на комбинированную терапию гонадотропинами. При этом не установлено, какой из подходов является более предпочтительным в целях восстановления качества эякулята.

ЦЕЛЬ

Сравнить эффективность восстановления качества эякулята мужчин, получавших андрогенную заместительную терапию (АЗТ), и пациентов, получавших курсовую комбинированную терапию препаратом тестостерона и хорионического гонадотропина (АЗТ/ХГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Министерства здравоохранения России, Москва. Набор пациентов для включения в исследование и их итоговое обследование осуществлялось в период с марта 2006 по ноябрь 2024 гг.

Исследуемые популяции

В исследование включались пациенты, наблюдающиеся в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Министерства здравоохранения России.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, мужской пол, андрогенная заместительная (любым препаратом тестостерона) либо курсовая комбинированная терапия любым препаратом тестостерона (курсом 6 мес.) и хорионического гонадотропина (курсом 2 мес.) длительностью более 5 лет, желание репродуктивной реабилитации.

Критерии не включения: первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм, любые виды пубертатного и препубертатного гипогонадизма, патологические изменения любого из яичек при осмотре, нарушения кариотипа, задержка полового развития, наличие в анамнезе крипторхизма, вирусного паротита, воспалительные заболевания, опухоли, травмы или

хирургических вмешательства на половых органах, лейкоспермия, азооспермия, криптозооспермия, урогенитальные инфекции, варикоцеле, носительство антиспермальных антител, сахарный диабет, гиперпролактинемия, некомпенсированный гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперкортицизм и гипокортицизм, алкоголизм, противопоказания к терапии гонадотропинами (повышенная чувствительность или аллергическая реакция на препарат хорионического гонадотропина или фоллитропина, не устраненные опухоли молочной железы, гипофиза, гипоталамуса, тромбофлебит глубоких вен) [3, 4].

Критерии исключения: отказ от выполнения программы исследования (все проводимые исследования являлись рутинными, однако у пациентов было право отказаться от них полностью или частично, и такие пациенты в исследование не включались).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка формировалась сплошным способом. Пациенты распределялись по группам, в зависимости от типа получаемой терапии.

Дизайн исследования

Наблюдательное проспективное нерандомизированное сравнительное исследование.

Методы

Все включенные в исследование пациенты были обследованы по стандартной единой схеме, включающей сбор жалоб, данных анамнеза, анализ медицинской документации, клиническое обследование. Регистрировались следующие результаты обследования: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), показатели спермограммы. Оценка спермограмм осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2021 г., путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя [5]. С целью оценки содержания морфологически нормальных форм сперматозоидов проводилось исследование эякулята по точным критериям Крюгера. Исследования проводились двукратно. Первый раз исследование эякулята проводилось при наличии у пациента желания в будущем иметь детей и до назначения АЗТ или АЗТ/ХГ. Если при первичном исследовании эякулята, результаты являлись патологическими, то проводилась терапия, направленная на улучшение его качества в соответствии с патогенезом. В качестве отправной точки в исследовании фиксировался лучший результат спермограммы. Далее назначалась либо АЗТ, либо АЗТ/ХГ. При подборе дозы как препаратов тестостерона, так и хорионического гонадотропина определялся уровень общего тестостерона (референсный интервал (РИ) 12,0–28,2 нмоль/л) методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Vitros Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics). В качестве завершающей точки в исследовании фиксировался результат спермограммы, полученной после 6 месяцев комбинированной терапии гонадотропинами, назначенной сразу после отмены АЗТ либо АЗТ/ХГ.

Описание медицинского вмешательства

Осуществлялся забор эякулята в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3–5 суток). После отмены АЗТ либо АЗТ/ХГ назначалась комбинированная терапия препаратами хорионического гонадотропина в индивидуально подобранной дозе, которая составила от 1000 до 3000 ЕД 1 раз в 3 дня внутримышечно и препарат рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона в дозе 75 ЕД подкожно через день. Доза хорионического гонадотропина определялась путем оценки уровня общего тестостерона утром натощак, на следующий день после инъекции препарата (целевым значением являлось 15–25 нмоль/л). Длительность вмешательства составила 6 месяцев.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (Stat Soft Inc., США, версия 10.0). Сравнение по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом χ^2 с поправкой Йетса, по количественным — U тестом Манна-Уитни для независимых групп и тестом Вилкоксона для зависимых. Базовый пороговый уровень значимости $p < 0,05$. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Результаты исследований представлены в виде медиан параметров, интерквартильного отрезка для

количественных признаков, а также абсолютных чисел и процентов для качественных признаков.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Министерства здравоохранения России (протокол №16 от 11.09.2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки пациентов представлены в таблице 1.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности применяемой терапии, типу препарата тестостерона, этиологии гипогонадизма, а также исходным показателям качества эякулята.

Результаты обследования пациентов в динамике представлены в таблице 2.

В отношении концентрации сперматозоидов в группе АЗТ отмечалась статистически значимая отрицательная динамика, в то время как в группе АЗТ/ХГ статистически значимых различий в динамике концентрации сперматозоидов выявлено не было. При этом были выявлены статистически значимые различия в величине изменения концентрации сперматозоидов в исследуемых группах. В отношении подвижности и морфологии сперматозоидов в обеих группах отмечалась статистически значимая отрицательная динамика. Статистически значимых различий в величинах изменений как показателей подвижности, так и морфологии сперматозоидов в исследуемых группах выявлено не было.

Таблица 1. Характеристики выборки

Показатель	АЗТ (n=19)	АЗТ/ХГ (n=34)	p
Возраст, лет	38 [36; 41]	39 [36; 44]	0,492
ИМТ, кг/м²	27,1 [26,2; 28,2]	26,6 [25,9; 27,3]	0,203
Длительность терапии, лет	6 [6; 7]	6 [6; 8]	0,522
Применяемый препарат тестостерона	Трансдермальный гель — 31,6% Пролонгированный инъекционный — 68,4%	Трансдермальный гель — 32,3% Пролонгированный инъекционный — 67,6%	0,803
Этиология гипогонадизма	Гипогонадотропный гипогонадизм вследствие аденомы гипофиза — 26,3%	Гипогонадотропный гипогонадизм вследствие аденомы гипофиза — 32,3%	-
	Гипогонадотропный гипогонадизм вследствие краниофарингиомы — 15,8%	Гипогонадотропный гипогонадизм вследствие краниофарингиомы — 8,8%	
	Нормогонадотропный гипогонадизм ассоциированный с метаболическими нарушениями — 36,8%	Нормогонадотропный гипогонадизм ассоциированный с метаболическими нарушениями — 32,3%	
	Возрастной нормогонадотропный гипогонадизм — 21,0%	Возрастной нормогонадотропный гипогонадизм — 26,5%	

Примечание: АЗТ — андрогенная заместительная терапия; АЗТ/ХГ — курсовая комбинированная терапия препаратом тестостерона и хорионическим гонадотропином; ИМТ — индекс массы тела. Ме [25%; 75%], U тест Манна-Уитни — для количественных признаков, χ^2 с поправкой Йетса — для качественных. Уровень значимости $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты обследования пациентов

Показатель	АЗТ (n=19)	АЗТ/ХГ (n=34)	p*
Кол-во (концентрация) сперматозоидов в 1 мл, млн исходно	72 [31; 111]	74 [39; 92]	0,562
Кол-во (концентрация) сперматозоидов в 1 мл, млн динамика	67 [22; 94]	75 [49; 96]	0,600
p**	0,0101	0,043	
Изменение величины исследуемого параметра	-4 [-9; 2]	1 [-2; 10]	0,0035
Подвижность сперматозоидов (A + B), % исходно	33 [28; 47]	38 [31; 45]	0,992
Подвижность сперматозоидов (A + B), % динамика	18 [16; 29]	22 [16; 36]	0,294
p**	0,0015	0,0000	
Изменение величины исследуемого параметра	-16 [-29; -4]	-9 [-20; -3]	0,245
Нормальные формы сперматозоидов, % исходно	10 [3; 12]	5 [4; 8]	0,599
Нормальные формы сперматозоидов, % динамика	4 [2; 9]	3 [2; 5]	0,246
p**	0,0026	0,0000	
Изменение величины исследуемого параметра	-1 [-4; 0]	-2 [-3; -1]	0,490

Примечание: АЗТ — андрогенная заместительная терапия; АЗТ/ХГ — курсовая комбинированная терапия препаратом тестостерона и хорионическим гонадотропином. Ме [25%; 75%], *U тест Манна-Уитни, проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0055$. **тест Вилкоксона, проводились множественные сравнения, применялась поправка Бонферрони, уровень статистической значимости $p < 0,0166$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Учитывая, что выборка пациентов была мала и сформирована исключительно в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Министерства здравоохранения России, характеристики в других выборках могут отличаться.

Сопоставление с другими публикациями

Согласно результатам, полученным в исследовании, установлено, что после АЗТ/ХГ концентрация сперматозоидов восстанавливается лучше, чем после АЗТ. Наличие данного эффекта может быть обусловлено тем, что периодическое курсовое применение хорионического гонадотропина препятствует атрофии тестикулярной ткани [6, 7], которая может наблюдаться при монотерапии препаратами тестостерона [8]. Другими исследователями также было установлено, что применение хорионического гонадотропина положительно сказывается на увеличении выработки сперматозоидов, даже без применения препаратов фолликулостимулирующего гормона [9, 10]. Оптимальной терапией для улучшения качества эякулята при мужском гипогонадизме является сочетание препаратов хорионического гонадотропина и фолликулостимулирующего гормона [11–13]. Однако эта терапия не рекомендуется в качестве долгосрочной или постоянной, и рекомендуемая ее длительность составляет от 3 до 12 месяцев [12, 13]. Но для повышения ее эффективности в будущей репродуктивной реабилитации, согласно результатам нашего исследования, включение в схему АЗТ препарата хорионического гонадотропина короткими курсами является целесообразным. В отношении восстановления подвижности или морфологии сперматозоидов нами не было отмечено преимуществ одного вида терапии над другим, что объяснимо тем, что применение хорионического гонадотропина само по себе не улучшает морфологию или подвижность сперматозоидов [8, 13, 14]. Так, в метаанализе Rastrelli G.

и соавт. (2014 г.) применение хорионического гонадотропина увеличивало лишь концентрацию сперматозоидов, но никак не сказывалось на числе подвижных и морфологически нормальных форм [14]. Ухудшение подвижности и морфологии сперматозоидов в динамике вне зависимости от схемы лечения, наблюдаемое в нашем исследовании, можно объяснить возрастными факторами. Так как длительность терапии составила в целом по выборке от 5 до 9 лет, соответственно, пациенты и постарели на тот же период, что сказалось на сперматогенезе. Негативное влияние возраста на качество эякулята подтверждено результатами работ многих авторов [15–17]. Большинство исследователей выделяют следующие возрастные факторы ухудшения сперматогенеза — окислительный стресс, истощение сперматогонимальных стволовых клеток, мутации *de novo* в половых клетках, возникающих в результате множественных митотических делений, повреждение и нарушения процессов метилирования генетического материала, а также увеличение длины теломера в сперматозоидах [15–19]. Эти факторы могли оказать негативную роль и на исследуемую нами популяцию, что обусловило ухудшение подвижности и морфологии сперматозоидов в динамике.

Клиническая значимость результатов

Установленные лучшие результаты курсовой комбинированной терапии препаратом тестостерона и хорионического гонадотропина в отношении последующего восстановления концентрации сперматозоидов свидетельствуют о предпочтительности этого метода при долгосрочном лечении гипогонадизма в целях дальнейшей репродуктивной реабилитации. Так как отмечается отрицательная динамика в отношении подвижности и морфологии сперматозоидов вне зависимости от выбранного метода, а также отрицательная динамика концентрации сперматозоидов при использовании АЗТ, целесообразно мотивировать мужчин с гипогонадизмом на максимальное раннее проведение репродуктивной реабилитации.

Ограничения исследования

Учитывая, что выборка пациентов была сформирована исключительно в ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава РФ, характеристики других выборок могут отличаться. Поскольку рандомизации не проводилось, в исследованиях с большей степенью доказательности выводы могут измениться.

Направления дальнейших исследований

Проведение рандомизированного проспективного сравнительного исследования достаточной мощности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовая комбинированная терапия препаратом тестостерона и хорионического гонадотропина характеризуется лучшими результатами в отношении последующего восстановления концентрации сперматозоидов

по сравнению с андрогенной заместительной терапией. В отношении восстановления подвижности и морфологии сперматозоидов оба метода не демонстрируют удовлетворительных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ohlander SJ, Lindgren MC, Lipshultz LI. Testosterone and Male Infertility. *Urologic Clinics of North America*. 2016;43(2):195-202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.006>
2. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-asthenoteratozoospermia. *Andrology*. 2018;6(4):513-524. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12502>
3. Rlsnet.ru [интернет]. Инструкция по применению к гонадотропину хорионическому. Доступ по ссылке <https://www.rlsnet.ru/drugs/gonadotropin-xorioniceskii-5992>
4. Vidal.ru [интернет]. Инструкция по применению к фоллитропину альфа. Доступ по ссылке <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1279>
5. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. Sixth edition, 2021. ISBN: 978 92 4 0030787
6. Hsieh T, Pastuszak AW, Hwang K, Lipshultz LI. Concomitant Intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *Journal of Urology*. 2013;189:647–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.043>
7. Chen YW, Niu YH, Xu H, et al. Testosterone undecanoate supplementation together with human chorionic gonadotropin does not impair spermatogenesis in males with isolated hypogonadotropic hypogonadism: a retrospective study. *Asian Journal of Andrology*. 2019;21(4):413-418. doi: https://doi.org/10.4103/aja.aja_107_18
8. Shiraishi K, Ohmi C, Matsuyama H. Patient-reported outcomes and biochemical alterations during hormonal therapy in men with hypogonadotropic hypogonadism who have finished infertility treatment. *Endocrine Journal*. 2021;68(2):221-229. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej20-0365>
9. Liu PY, Gebiski VJ, Turner L et al. Predicting pregnancy and spermatogenesis by survival analysis during gonadotrophin treatment of gonadotrophin-deficient infertile men. *Human Reproduction*. 2002;17(3):625–33. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.625>
10. Fink J, Schoenfeld BJ, Hackney AC, Maekawa T, Horie S. Human chorionic gonadotropin treatment: a viable option for management of secondary hypogonadism and male infertility. *Expert Review of Endocrinology Metabolism*. 2021;16(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1080/17446651.2021.1863783>
11. Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different medications for hypogonadotropic hypogonadism. *Advanced Therapies in Pediatric Endocrinology and Diabetology*. 2016;30:60–78. doi: <https://doi.org/10.1159/000439332>
12. Ortac M, Hidir M, Salabas E et al. Evaluation of gonadotropin-replacement therapy in male patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Asian Journal of Andrology*. 2019;21(6):623-627. doi: https://doi.org/10.4103/aja.aja_6_19
13. Nieschlag E, Bouloux PG, Stegmann BJ et al. An open-label clinical trial to investigate the efficacy and safety of corifollitropin alfa combined with hCG in adult men with hypogonadotropic hypogonadism. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0232-y>
14. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014;2(6):794-808. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.262>
15. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM et al. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertility and Sterility*. 2017;107(2):351-357.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.004>
16. Almeida S, Rato L, Sousa M, Alves MG, Oliveira PF. Fertility and Sperm Quality in the Aging Male. *Current Pharmaceutical Design*. 2017;23(30):4429-4437. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170503150313>
17. Pohl E, Gromoll J, Wistuba J, Laurentino S. Healthy ageing and spermatogenesis. *Reproduction*. 2021;161(4):R89-R101. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-20-0633>
18. Paoli D, Pecora G, Pallotti F, et al. Cytological and molecular aspects of the ageing sperm. *Human Reproduction*. 2019;34(2):218–227. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey357>
19. Khandwala YS, Baker VL, Shaw GM, et al. Association of Paternal Age With Perinatal Outcomes Between 2007 and 2016 in the United States: Population-based Cohort Study. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2019;39(2):74-75. doi: <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000557657.79785.e6>

Рукопись получена: 10.12.2024. Одобрена к публикации: 25.12.2024. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Роживанова Екатерина Романовна [Ekaterina R. Rozhivanova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-7234>; SPIN-код: 4459-1159; e-mail: erozhivanova@mail.ru

Роживанов Роман Викторович, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; SPIN-код: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

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

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

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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанова Е.Р., Роживанов Р.В., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Восстановление качества эякулята после андрогенной заместительной и комбинированной терапии гипогонадизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 77-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13545>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanova ER, Rozhivanov RV, Andreeva EN, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Restoration of ejaculate quality following androgen replacement and combined therapy for hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):77-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13545>

ИЗМЕНЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© М.О. Корчагина^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, А.Р. Елфимова¹, М.С. Шеремета¹, Г.А. Мельниченко¹

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

²Российский университет медицины, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Комбинированное лечение дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) может оказывать влияние на репродуктивное здоровье пациентов, в частности на овариальный резерв (ОР) женщин детородного возраста. Однако знаний в этой области все еще недостаточно для создания единых рекомендаций и алгоритма ведения данной когорты пациенток, исходя из их текущего репродуктивного статуса и желания реализовать репродуктивный потенциал.

ЦЕЛЬ. Динамическая оценка функции яичников и ОР с использованием антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола (Е2) у женщин репродуктивного возраста, получающих комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровом проспективном несравнительном исследовании проанализированы клинико-морфологические, анамнестические и лабораторные параметры у пациенток, получающих комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ. Уровни АМГ, ФСГ, ЛГ и Е2 определены на 3-й день менструального цикла в динамике — после хирургического лечения не позднее чем за месяц до радиоiodтерапии (РИТ), а также через 3 и 6 месяцев после РИТ на фоне супрессивной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включено 39 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с ДРЩЖ с медианой возраста 32 года [27; 37], проходящих комбинированное лечение по поводу основного заболевания. Частота транзиторного нарушения менструального цикла после оперативного лечения составила 18%, а после РИТ — 38%. Большинство пациенток, по результатам послеоперационной стратификации риска рецидива заболевания, относилось к группе промежуточного риска (69%). В качестве подготовки к РИТ 72% пациенток получали отмену левотироксина натрия сроком на 4 недели. Средняя активность ¹³¹I составила 3720 МБк [3050; 3838]. Уровни ФСГ и ЛГ до лечения и в процессе динамического наблюдения значимо не менялись ($P=NS$). Уровень Е2 значимо снижался через 3 мес. после терапии при сравнении с уровнем до РИТ ($P<0,010$), но через 6 мес. повышался практически до исходных значений ($P=NS$). Уровень АМГ значимо снижался через 3 и 6 мес. после РИТ по сравнению с исходными значениями ($P<0,001$). Медиана АМГ до лечения составила 4,10 нг/мл [2,34; 5,82], наименьший уровень АМГ отмечен через 3 мес. — 2,09 нг/мл [1,05; 3,05], а через 6 мес. зафиксировано его небольшое повышение — 2,31 нг/мл [1,42; 3,37]. У 29% пациенток уровень АМГ снизился ниже референсных значений через 3 мес. Предиктором снижения уровня АМГ ниже 1,2 нг/мл (отражает сниженный ОР) через 3 мес. после РИТ стал возраст женщины на момент начала радионуклидного лечения, с помощью индекса Юдена была определена отрезная точка, равная 31 году.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Уровень АМГ значимо снижается после РИТ, как второго этапа комбинированного лечения ДРЩЖ, что указывает на влияние проводимой терапии на ОР, при этом возраст на момент РИТ является основным предиктором снижения АМГ ниже 1,2 нг/мл через 3 мес.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; терапия радиоактивным йодом; осложнения; функция яичников; овариальный резерв; антимюллеров гормон.

FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER RADIOIODINE THERAPY FOR DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

© Maria O. Korchagina¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Alina R. Elfimova¹, Marina S. Sheremeta¹, Galina A. Melnichenko¹

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND: Combined treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) may have an impact on the reproductive health of patients, in particular on the ovarian reserve (OR) of childbearing-age women. However, knowledge in this area is still insufficient to create general recommendations and an algorithm for managing this cohort of patients based on their current reproductive status and desire to realize their reproductive potential.

AIM: To assess ovarian function and OR using anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) in dynamics in the early follicular phase in women of reproductive age receiving combined treatment for DTC.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: In a single-center prospective non-comparative study, the clinical and morphological, anamnestic and laboratory parameters of patients receiving combined treatment for DTC were analyzed. The levels of AMH, FSH, LH and E2 were determined in dynamics – after surgical treatment but no later than one month before radioiodine therapy (RAIT), as well as 3 and 6 months after RAIT on the background of suppressive therapy.

RESULTS: A total of 39 women aged 18 to 40 years with a median age of 32 years [27; 37] undergoing combined treatment for DTC were enrolled in the study. The frequency of transient menstrual cycle disturbances after surgery was 18%, and after RAIT — 38%. According to the post-operative DTC status the majority of patients belonged to ATA intermediate-risk group (69%). In addition, 72% of patients received thyroid hormone withdrawal for a period of 4 weeks as a preparation for RAIT. The average activity of ^{131}I was 3720 MBq [3050; 3838]. The levels of FSH and LH did not differ significantly before and after RAIT ($R=\text{NS}$). The level of E2 decreased significantly 3 months after RAIT ($P<0.010$), further increasing in 6 months to almost the initial values ($P=\text{NS}$). The level of AMH decreased significantly 3 and 6 months after RAIT compared with baseline values ($P<0.001$). The median AMH before the treatment was 4.10 ng/ml [2.34; 5.82], the nadir of AMH was observed after 3 months — 2.09 ng/ml [1.05; 3.05], and after 6 months AMH increased to 2.31 ng/ml [1.42; 3.37]. In 29% of patients, the AMH level decreased below the reference after 3 months. The predictor of AMH level below 1.2 ng/ml (reflecting reduced OR) 3 months after RAIT was the patient's age before RAIT. Using the Juden index, a cut-off point of 31 years was determined.

CONCLUSION: The level of AMH decreases significantly after RAIT for DTC, which indicates the effect of the therapy on OR, while age at the time of RAIT is the main predictor of AMH level below 1.2 ng/ml after 3 months.

KEYWORDS: *differentiated thyroid cancer; radioactive iodine therapy; complications; ovarian function; ovarian reserve; anti-Müllerian hormone.*

ОБОСНОВАНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) остается наиболее распространенным вариантом рака щитовидной железы, преобладающим среди женского населения во всех возрастных группах [1]. В настоящее время благодаря улучшению диагностических методик растет выявляемость ДРЩЖ, при этом новые случаи, как правило, представлены папиллярной карциномой [2]. С развитием персонализированного подхода к лечению пациентов с ДРЩЖ прогнозирование исходов проводимой терапии и рисков вторичных осложнений, так же как и профилактика нежелательных явлений и отказ от радионуклидного лечения тогда, когда оно не приносит клинической пользы, — одни из приоритетных задач, которые должны своевременно решаться мультидисциплинарной командой специалистов [3, 4].

С учетом откладывания беременности и увеличения числа бесплодных пар в общей популяции остро стоит вопрос об изменении овариального резерва (ОР) у пациенток детородного возраста на фоне комбинированного лечения ДРЩЖ, включающего хирургическое лечение, терапию радиоактивным йодом (РЙТ) и дальнейшую супрессию тиреоидными гормонами, направленную на подавление ТТГ-зависимого роста опухоли [5]. Прогнозирование ятрогенного повреждения яичников, сопровождающегося нарушением фолликулогенеза, стероидогенеза и ускорением процессов атрезии фолликулов со снижением функционального ОР, позволяет рекомендовать меры по сохранению фертильности в случаях, когда это необходимо. Одним из чувствительных и удобных прогностических маркеров, применяемых в настоящее время для оценки ОР, является антимюллеров гормон (АМГ). В отличие от фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола (Е2), которые сильно варьируют в зависимости от дня цикла и отражают поздние изменения в яичниках, служа косвенными показателями снижения числа фолликулов, АМГ секретируется более малыми — антральными и преантральными — фолликулами, и его уровень достаточно стабилен на протяжении всего менструального цикла [6, 7].

Снижение ОР, включая пул нерастущих и растущих фолликулов, находится в прямой зависимости от возраста и в норме происходит по мере приближения женщины к менопаузе. Однако ряд эндогенных и экзогенных факторов, а также различные заболевания и их лечение могут способствовать нарушению фолликулогенеза и приводить к более раннему истощению пула фолликулов, что отражается снижением репродуктивного потенциала и сокращением детородного периода [8].

АМГ служит предиктором ответа яичников на овариальную стимуляцию, может использоваться как один из диагностических критериев синдрома поликистозных яичников у взрослых пациенток, а также применяется в качестве маркера снижения ОР в процессе гонадотоксичных методов лечения, в особенности химиотерапии, вследствие которой происходит усиление процессов апоптоза [9–11].

К настоящему времени все еще мало исследований в области изменения ОР и фертильности у пациенток с ДРЩЖ, проходящих комбинированное лечение. Кроме того, из доступной литературы известно, что на территории РФ таких исследований не проводилось. По данным зарубежного систематического обзора и метаанализа 2021 г., включающего 4 исследования в области оценки ОР у женщин с ДРЩЖ, прошедших адъювантную РЙТ, выявлено значимое снижение АМГ к 3 месяцу после радионуклидного лечения при сравнении с исходными показателями ($P<0,0001$). В последующем АМГ также оставался сниженным к 6 и 12 мес. после терапии ($P=0,003$ и $P<0,0001$ соответственно) [12].

При этом, несмотря на выявляемые изменения, все еще не существует четких рекомендаций относительно внедрения мер по сохранению фертильности в когорте пациенток с ДРЩЖ, равно как не существует доказательной базы о том, что такие меры не требуются. При этом хорошо известно, что хоть уровень АМГ и не позволяет судить о шансах наступления беременности естественным путем, его низкие значения ($<1,2$ нг/мл) отражают сниженное число фолликулов в яичниках и служат предиктором бедного ответа яичников на процедуру стимуляции овуляции в рамках программ вспомогательных

репродуктивных технологий, а также коррелируют с кумулятивным коэффициентом живорождения у женщин со сниженным овариальным резервом независимо от их возраста [13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования стала оценка ОР и функционального состояния яичников с помощью динамического определения уровня АМГ, ФСГ, ЛГ и Е2 у женщин репродуктивного возраста, получающих комбинированную терапию по поводу ДРЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ в отделении радионуклидной терапии (РНТ).

Время исследования. Исследование проводили с 2023 по 2024 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения: женщины; возраст — от 18 до 40 лет включительно; ДРЩЖ (МКБ-10—С73), установка диагноза произведена в ходе планового патологоанатомического исследования операционного материала; проведение комбинированного лечения ДРЩЖ, включающего оперативное лечение, РИТ и супрессивную терапию.

Критерии исключения: только хирургическое лечение ДРЩЖ, установленный диагноз бесплодия, операции на яичниках или лучевая терапия на органах малого таза в анамнезе, синдром поликистозных яичников, беременность, лактация, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на момент обследования или завершение приема КОК позднее чем за 2 мес. до начала обследования, прием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) половыми стероидами или завершение приема ЗГТ позднее чем за 2 мес. до начала обследования.

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования — одноцентровое проспективное несравнительное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Из 39 пациенток, включенных в исследование, полное гормональное обследование до РИТ прошло 37 пациенток, 2 пациентки — только определение АМГ. На повторное полное гормональное обследование явилось 35 пациенток через 3 мес. и 36 пациенток — через 6 мес. При анализе гормональных показателей в динамике, а именно до РИТ, через 3 и 6 мес. после РИТ, нами были исключены пациентки, которые не имели полную динамику по каждому из исследуемых параметров.

Для выявления предикторов снижения АМГ как основного и чувствительного гормонального маркера ОР общая группа пациенток сначала была разделена на 2 подгруппы по медиане снижения уровня АМГ ($\geq 50\%$ и $< 50\%$ через 3 мес., $\geq 38\%$ и $< 38\%$ через 6 мес.). В последующем — по уровню АМГ: АМГ $\geq 1,2$ нг/мл (соответствует нормальному ОР), АМГ $< 1,2$ нг/мл (соответствует снижению ОР) через 3 и через 6 мес., при этом из исследования исключены 5 пациенток с исходным уровнем АМГ ниже 1,2 нг/мл.

Методы

После оперативного лечения диагноз «ДРЩЖ» с определением гистологического типа устанавливался по результатам патологоанатомического исследования в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ (далее — НМИЦ эндокринологии). Проводилась послеоперационная стратификация риска рецидива заболевания с выделением трех групп (группа низкого риска, группа промежуточного риска, группа высокого риска) на основании рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, 2015 г.) для определения дальнейшей тактики ведения — наблюдение или проведение второго этапа лечения — РИТ [15–17].

Проводился общеклинический осмотр, подробное изучение анамнеза и текущего статуса пациенток с ДРЩЖ перед каждым забором крови для установления соответствия критериям включения и исключения и определения жалоб. Проведен гормональный анализ крови с определением АМГ, ФСГ, ЛГ, Е2 (автоматизированная тест-система VITROS 3600). Забор крови проводился утром с 09:00 до 11:00 натощак на 3–5 дни менструального цикла, при невозможности приехать в раннюю фолликулярную фазу пациенткам было предложено приехать в любой день цикла для обследования только на АМГ, так как его уровень стабилен на протяжении всего менструального цикла.

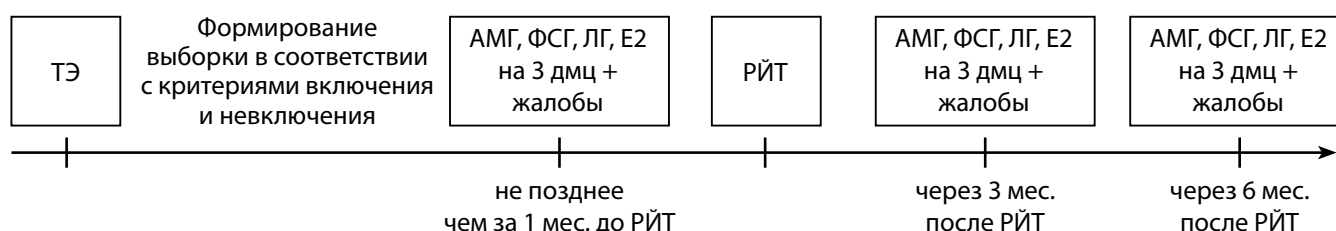


Рисунок 1. Дизайн исследования.

ТЭ — тиреоидэктомия; дмц — день менструального цикла.

Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории НМИЦ эндокринологии. Забор крови на исследование проводился 3 раза — после установки окончательного диагноза «ДРЩЖ» в ходе послеоперационного патологоанатомического исследования, но как минимум за месяц до РИТ; через 3 месяца после РИТ (на фоне супрессивной терапии); через 6 месяцев после РИТ (на фоне супрессивной терапии).

Нарушение менструального цикла устанавливалось в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Аномальные маточные кровотечения» 2021 г., «Аменорея и олигоменорея» 2021 г. [18, 19]. Сниженный ОР устанавливался при уровне АМГ менее 1,2 нг/мл (Poseidon criteria, клинические рекомендации «Женское бесплодие») [20].

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования Python 3.11 с использованием библиотек `scipy` 1.11.1 и `scikit-learn` 1.3.0. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью медиан, первых и третьих квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$), категориальных признаков — с помощью абсолютных и относительных частот ($n (\%)$). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам выполнен с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), по категориальным признакам — с помощью двустороннего точного критерия Фишера ($TK\Phi_2$). Для поиска отрезных точек был выполнен ROC-анализ. Отрезные точки выбирались согласно индексу Юдена. Для отрезных точек были рассчитаны операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Уровень статистической значимости был принят равным 0,05. При множественных сравнениях уровень статистической значимости был скорректирован с помощью поправки Бонферрони (P_0).

Этическая экспертиза

Работа одобрена локальным этическим комитетом при ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол заседания локального этического комитета №18 от 12.10.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Размер выборки составил 39 пациенток с папиллярным раком щитовидной железы, получающих комбинированное лечение по поводу заболевания. Возраст начала терапии 32 года [27; 37].

Характеристика пациенток представлена в таблице 1.

После первичного обследования до РИТ нами была оценена динамика половых гормонов через 3 и 6 месяцев после РИТ. Результаты представлены в таблице 2.

По результатам нашей работы, только уровень АМГ статистически значимо снижался после РИТ — медиана снижения АМГ через 3 мес. составила 50% [32%; 60%], через 6 мес. — 38% [20%; 55%]. Уровень Е2 значимо снижался к 3 мес., а к 6 мес. приближался к исходным значениям.

Сравнительный анализ в зависимости от снижения уровня АМГ через 3 мес. и через 6 мес. представлен в таблицах 3 и 4 соответственно.

Статистически значимые различия между подгруппами не обнаружены, так как степень снижения уровня АМГ не зависела ни от одного из изучаемых параметров. Сравнительный анализ подгрупп по уровню АМГ через 3 месяца представлен в таблице 5.

Статистически значимые различия обнаружены по возрасту на момент начала РИТ ($P=0,001$) и наличию беременности в анамнезе ($P=0,002$). На уровне статистической тенденции были обнаружены различия по исходному уровню АМГ ($P=0,01$). Был проведен ROC-анализ для данных количественных показателей с целью оценки их прогностических способностей. ROC-анализ возраста представлен на рисунке 2.

$AUC=0,862$ (95% ДИ: 0,707–1,000), что свидетельствует о средней прогностической способности возраста. Отрезная точка, согласно индексу Юдена, была выбрана равной 31 году. Матрица классификации пациенток, согласно отрезной точке, представлена в таблице 6.

Операционные характеристики точки: ДЧ=53% (95% ДИ: 37%–53%), ДС=100% (95% ДИ: 80%–100%), ПЦПР=100% (95% ДИ: 71%–100%), ПЦОР=63% (95% ДИ: 50%–63%). Таким образом, у пациенток 31 года и старше вероятность снижения АМГ менее 1,2 нг/мл через 3 месяца 71%–100%.

ROC-анализ исходного уровня АМГ представлен на рисунке 3.

$AUC=0,787$ (95% ДИ: 0,632–0,943), что свидетельствует о средней прогностической способности исходного уровня АМГ. Отрезная точка, согласно индексу Юдена, была выбрана равной 3,93 нг/мл. Матрица классификации пациенток, согласно отрезной точке, представлена в таблице 7.

Операционные характеристики точки: ДЧ=67% (95% ДИ: 41%–80%), ДС=91% (95% ДИ: 77%–98%), ПЦПР=80% (95% ДИ: 50%–96%), ПЦОР=83% (95% ДИ: 71%–90%). Таким образом, у пациенток с исходным уровнем АМГ ниже 3,93 нг/мл вероятность снижения АМГ менее 1,2 нг/мл через 3 месяца 50%–96%.

Сравнительный анализ групп с уровнем АМГ в референсе и ниже референса через 6 месяцев выполнить невозможно в связи с тем, что размер выборки пациенток с уровнем АМГ <1,2 нг/мл через 6 месяцев составляет 2 человека.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап лечения ДРЩЖ — тиреоидэктомия различного объема, и при необходимости вмешательство на лимфатических узлах не является гонадотоксичным методом лечения при условии компенсации послеоперационного гипотиреоза [21]. Однако следующий этап лечения, радионуклидная терапия ^{131}I , а также подготовка к нему и к радионуклидной диагностике в процессе дальнейшего динамического наблюдения пациента могут влиять на функциональное состояние яичников и репродуктивную функцию.

К настоящему времени описаны различные вторичные осложнения РИТ, возникающие в первые сутки после терапии или развивающиеся отсрочено [22, 23].

Таблица 1. Характеристика пациенток с ДРЩЖ

Признак		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Менархе, годы		39	13 [12; 14]
ИМТ, кг/м ²		39	23,4 [20,5; 26,2]
ИМТ	Дефицит	39	1 (3%)
	Норма		22 (56%)
	Избыточная масса тела		12 (31%)
	Ожирение		4 (10%)
Левотироксин после ТЭ		39	125 [125; 150]
ТТГ, мМЕ/л		39	85,66 [69,39; 111,56]
ТГ, нг/мл		39	1,43 [0,20; 4,12]
АТ-ТГ, МЕ/мл		39	17,76 [7,65; 32,48]
Кумулятивная активность, МБк		39	3720 [3050; 3838]
Левотироксин после РЙТ, мкг/сут		39	125 [125; 150]
ФСГ, Ед/л (исходно)		37	4,8 [4,1; 5,7]
ЛГ, Ед/л (исходно)		37	4,10 [2,80; 5,40]
АМГ, нг/мл (исходно)		39	4,10 [2,34; 5,82]
Е2, пмоль/л (исходно)		37	165 [130; 220]
ФСГ, Ед/л (через 3 месяца)		35	5,2 [3,9; 6,2]
ЛГ, Ед/л (через 3 месяца)		35	3,50 [2,74; 5,00]
АМГ, нг/мл (через 3 месяца)		39	2,09 [1,05; 3,05]
Е2, пмоль/л (через 3 месяца)		37	154 [103; 216]
ФСГ, Ед/л (через 6 месяцев)		36	5,2 [4,1; 6,1]
ЛГ, Ед/л (через 6 месяцев)		36	3,65 [2,60; 4,78]
АМГ, нг/мл (через 6 месяцев)		39	2,31 [1,42; 3,37]
Е2, пмоль/л (через 6 месяцев)		36	161 [121; 211]
НМЦ до постановки диагноза		39	7 (18%)
Беременность в анамнезе до начала терапии		39	19 (49%)
Стадия 1		39	39 (100%)
Стадия по Т	T1a	39	8 (21%)
	T1b		18 (46%)
	T2		9 (23%)
	T3		4 (10%)
Риск рецидива	Низкий	39	1 (3%)
	Промежуточный		27 (69%)
	Высокий		11 (28%)
Подготовка к РЙТ	Тироген	39	11 (28%)
	Отмена		28 (72%)
НМЦ после РЙТ		39	15 (38%)

Таблица 2. Сравнительный анализ динамики половых гормонов после РЙТ

Признак	Исходно (1)		Через 3 месяца (2)		Через 6 месяцев (3)		p*	p, post-hoc
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]		
ФСГ, Ед/л	34	4,8 [4,1; 5,8]	34	5,2 [3,9; 6,2]	34	5,2 [4,0; 6,2]	0,905	–
ЛГ, Ед/л	34	4,05 [2,42; 5,20]	34	3,45 [2,72; 4,88]	34	3,65 [2,60; 4,92]	0,262	–
АМГ, нг/мл	39	4,10 [2,34; 5,82]	39	2,09 [1,05; 3,05]	39	2,31 [1,42; 3,37]	<0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Е2, пмоль/л	36	168 [129; 220]	36	150 [102; 220]	36	161 [121; 211]	<0,001	p ₁₋₂ =0,010 p ₁₋₃ =0,123 p ₂₋₃ =0,031

*Критерий Фридмана

Поправка Бонферрони P₀=0,05/4=0,0125

Таблица 3. Сравнительный анализ пациенток со снижением АМГ через 3 месяца более 50% (N=20) и менее 50% (N=19)

Признак		Снижение АМГ $\geq 50\%$		Снижение АМГ $< 50\%$		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Менархе, годы		20	13 [12; 14]	19	13 [12; 13]	0,714 ¹
Возраст на момент начала РИТ, годы		20	36 [30; 37]	19	30 [26; 34]	0,061 ¹
ИМТ, кг/м ²		20	25,6 [20,8; 27,9]	19	21,5 [20,4; 25,0]	0,081 ¹
ИМТ	Дефицит	20	1 (5%)	19	0 (0%)	0,046 ²
	Норма		8 (40%)		14 (74%)	
	Избыточная масса тела		7 (35%)		5 (26%)	
	Ожирение		4 (20%)		0 (0%)	
Левотироксин после ТЭ		20	125 [125; 150]	19	125 [112; 150]	0,817 ¹
ТТГ, мМЕ/л		20	74,45 [64,55; 99,93]	19	91,50 [75,85; 115,30]	0,177 ¹
ТГ, нг/мл		20	1,36 [0,20; 5,20]	19	1,64 [0,21; 2,59]	0,757 ¹
АТ-ТГ, МЕ/мл		20	16,90 [10,59; 56,72]	19	18,09 [6,34; 25,51]	0,833 ¹
Кумулятивная активность, МБк		20	3745 [3085; 3925]	19	3720 [2990; 3800]	0,694 ¹
Левотироксин после РИТ, мкг/сут		20	125 [125; 150]	19	125 [112; 150]	0,717 ¹
ФСГ, Ед/л (исходно)		20	4,7 [4,2; 5,7]	17	5,0 [4,0; 5,7]	0,903 ¹
ЛГ, Ед/л (исходно)		20	4,05 [2,90; 6,30]	17	4,20 [2,30; 5,20]	0,647 ¹
АМГ, нг/мл (исходно)		20	4,26 [2,59; 7,22]	19	4,10 [1,86; 5,12]	0,191 ¹
Е2, пмоль/л (исходно)		19	179 [150; 268]	18	144 [118; 192]	0,029 ¹
НМЦ до постановки диагноза		20	3 (15%)	19	4 (21%)	0,695 ²
Беременность в анамнезе до терапии		20	11 (55%)	19	8 (42%)	0,527 ²
Стадия Т	T1a	20	3 (15%)	19	5 (26%)	0,694 ²
	T1b		11 (55%)		7 (37%)	
	T2		4 (20%)		5 (26%)	
	T3		2 (10%)		2 (11%)	
Риск рецидива	Низкий	20	0 (0%)	19	1 (5%)	0,218 ²
	Промежуточный		16 (80%)		11 (58%)	
	Высокий		4 (20%)		7 (37%)	
Подготовка к РИТ	Тироген	20	3 (15%)	19	8 (42%)	0,082 ²
	Отмена		17 (85%)		11 (58%)	
НМЦ после РИТ		20	7 (35%)	19	8 (42%)	0,748 ²

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/20=0,0025$ ¹U-тест²ТКФ₂

Одной из основных причин нежелательных явлений и осложнений становится действие ионизирующего излучения не только в области остаточной тиреоидной ткани и накапливающих ¹³¹I очагах опухоли, но и за их пределами.

При этом экспериментально доказано, что яичники не обладают способностью захватывать и накапливать ¹³¹I, но получают дозу облучения из притекающей к ним крови, от мочевого пузыря и толстого кишечника, участвующих в выведении ¹³¹I, а также от метастазов ДРЩЖ, находящихся в малом тазу и накапливающих ¹³¹I [24]. Потенцирование процессов оксидативного стресса при РИТ способствует повреждению ДНК, что может отражаться на пуле растущих фолликулов и влиять на стероидогенез [25].

Изначально большинство исследований, посвященных функциональному состоянию яичников и фертильности женщин с ДРЩЖ, прошедших оперативное и радионуклидное лечение, основывались на оценке наступления беременности, исследовании менструального цикла и регистрации климактерических симптомов, а также на определении уровня ФСГ, что на самом деле не позволяет судить об ОР [26–28]. Появление АМГ в качестве диагностического маркера количества растущих фолликулов позволило точнее оценивать влияние комбинированного лечения на женскую репродуктивную систему.

Уровень АМГ в сыворотке крови наравне с количеством антральных фолликулов (КАФ) — наиболее часто применяемые и точные маркеры ОР, которые позволяют спрогнозировать ответ яичников на один из первых

Таблица 4. Сравнительный анализ пациенток со снижением АМГ через 6 месяцев более 38% (N=20) и менее 38% (N=19)

Признак		Снижение АМГ $\geq 38\%$		Снижение АМГ $< 38\%$		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Менархе, годы		20	13 [12; 14]	19	13 [12; 13]	0,883 ¹
Возраст на момент начала терапии, годы		20	34 [30; 37]	19	30 [26; 36]	0,083 ¹
ИМТ, кг/м ²		20	25,6 [21,3; 27,0]	19	20,9 [20,2; 25,0]	0,140 ¹
ИМТ	Дефицит	20	1 (5%)	19	0 (0%)	0,107 ²
	Норма		8 (40%)		14 (74%)	
	Избыточная масса тела		9 (45%)		3 (16%)	
	Ожирение		2 (10%)		2 (11%)	
Левотироксин после ТЭ		20	125 [125; 150]	19	125 [112; 150]	0,487 ¹
ТТГ, мМЕ/л		20	74,45 [61,62; 102,50]	19	91,50 [75,85; 115,30]	0,169 ¹
ТГ, нг/мл		20	2,29 [0,35; 5,20]	19	1,24 [0,20; 1,86]	0,211 ¹
АТ-ТГ, МЕ/мл		20	16,90 [10,59; 56,72]	19	17,85 [6,34; 25,51]	0,593 ¹
Кумулятивная активность, МБк		20	3745 [3075; 3829]	19	3720 [3050; 3855]	0,966 ¹
Левотироксин после РЙТ, мкг/сут		20	125 [125; 150]	19	125 [125; 150]	0,601 ¹
ФСГ, Ед/л (исходно)		20	4,9 [4,2; 5,7]	17	4,7 [4,0; 5,6]	0,532 ¹
ЛГ, Ед/л (исходно)		20	3,90 [2,27; 5,02]	17	4,50 [2,90; 5,40]	0,512 ¹
АМГ, нг/мл (исходно)		20	4,90 [2,94; 7,22]	19	3,15 [2,12; 5,04]	0,084 ¹
Е2, пмоль/л (исходно)		19	175 [144; 256]	18	156 [117; 210]	0,098 ¹
НМЦ до постановки диагноза		20	4 (20%)	19	3 (16%)	1,000 ²
Беременность в анамнезе до терапии		20	11 (55%)	19	8 (42%)	0,527 ²
Стадия Т	T1a	20	3 (15%)	19	5 (26%)	0,694 ²
	T1b		11 (55%)		7 (37%)	
	T2		4 (20%)		5 (26%)	
	T3		2 (10%)		2 (11%)	
Риск рецидива	Низкий	20	1 (5%)	19	0 (0%)	0,384 ²
	Промежуточный		15 (75%)		12 (63%)	
	Высокий		4 (20%)		7 (37%)	
Подготовка к РЙТ	Тироген	20	5 (25%)	19	6 (32%)	0,731 ²
	Отмена		15 (75%)		13 (68%)	
НМЦ после РЙТ		20	8 (40%)	19	7 (37%)	1,000 ²

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/20=0,0025$ ¹U-тест²ТКФ₂

этапов программ ВРТ — овариальную стимуляцию — и персонализированно подобрать план лечения [29].

Впервые оценка риска гонадотоксичности РЙТ у пациенток с ДРЦЖ с помощью исследования АМГ была проведена в 2016 г., Asibisci и соавт. отметили более низкие средние значения АМГ у женщин с ДРЦЖ, получивших РЙТ, по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста ($P<0,038$) [30]. В ходе проспективных работ в этой области выявили, что минимальный уровень АМГ наблюдается через 3 месяца после РЙТ с лишь частичным его восстановлением к концу первого года после лечения [31,32]. При этом, несмотря на значимое изменение АМГ, уровни ФСГ, ЛГ и Е2 практически не отличались от таковых до терапии ($P>0,05$) [32]. Основными предикторами более значимого снижения АМГ стали возраст

старше 35 лет и количество курсов РЙТ [33]. Кроме АМГ, Adamska и соавт. использовали ингибин В, КАФ и ФСГ для оценки ОР у пациенток с ДРЦЖ. Статистически значимое снижение КАФ ($P=0,03$), АМГ ($P<0,01$) и ингибина В ($P=0,03$) установлено через 1 год после РЙТ по сравнению с исходными значениями, а вот уровень ФСГ оставался прежним [34].

В настоящей работе было рассмотрено влияние комбинированного лечения ДРЦЖ на уровни ФСГ, ЛГ, Е2 и АМГ у 39 пациенток репродуктивного возраста без установленного ранее диагноза бесплодия и других гинекологических заболеваний и их лечения, которые потенциально могли бы отразиться на результатах гормонального обследования и привести к ложным результатам.

Таблица 5. Сравнительный анализ групп пациенток с уровнем АМГ в референсе (N=24) и ниже референса (N=10) через 3 месяца

Признак		АМГ $\geq 1,2$ нг/мл		АМГ $< 1,2$ нг/мл		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Менархе, годы		24	13 [12; 14]	10	13 [12; 13]	0,752 ¹
Возраст на момент начала терапии, годы		24	28 [26; 32]	10	37 [34; 38]	0,001 ¹
ИМТ, кг/м ²		24	22,9 [20,6; 25,9]	10	24,4 [20,5; 27,0]	0,326 ¹
ИМТ	Дефицит	24	0 (0%)	10	1 (10%)	0,145 ²
	Норма		15 (62%)		3 (30%)	
	Избыточная масса тела		7 (29%)		4 (40%)	
	Ожирение		2 (8%)		2 (20%)	
Левотироксин после ТЭ		24	125 [125; 150]	10	131 [106; 150]	0,861 ¹
ТТГ, мМЕ/л		24	87,82 [70,35; 114,02]	10	91,07 [71,35; 99,98]	0,970 ¹
ТГ, нг/мл		24	1,53 [0,30; 4,14]	10	0,32 [0,07; 3,78]	0,298 ¹
АТ-ТГ, МЕ/мл		24	17,54 [2,17; 28,31]	10	17,80 [14,96; 72,90]	0,650 ¹
Кумулятивная активность, МБк		24	3745 [3045; 3800]	10	3823 [3190; 3962]	0,496 ¹
Левотироксин после РЙТ, мкг/сут		24	125 [125; 150]	10	131 [125; 150]	0,953 ¹
ФСГ, Ед/л (исходно)		22	5,0 [4,1; 5,7]	10	4,7 [3,8; 6,2]	0,968 ¹
ЛГ, Ед/л (исходно)		22	4,45 [2,82; 6,28]	10	3,50 [2,23; 4,95]	0,339 ¹
АМГ, нг/мл (исходно)		24	5,12 [4,06; 6,14]	10	2,58 [1,88; 3,56]	0,010 ¹
Е2, пмоль/л (исходно)		22	159 [132; 243]	10	166 [130; 216]	0,968 ¹
НМЦ до постановки диагноза		24	3 (12%)	10	2 (20%)	0,145 ²
Беременность в анамнезе до терапии		24	7 (29%)	10	9 (90%)	0,002 ²
Стадия Т	T1a	24	4 (17%)	10	2 (20%)	0,948 ²
	T1b		10 (42%)		5 (50%)	
	T2		7 (29%)		2 (20%)	
	T3		3 (12%)		1 (10%)	
Риск рецидива	Низкий	24	1 (4%)	10	0 (0%)	0,205 ²
	Промежуточный		14 (58%)		9 (90%)	
	Высокий		9 (38%)		1 (10%)	
Подготовка к РЙТ	Тироген	24	5 (21%)	10	4 (40%)	0,395 ²
	Отмена		19 (79%)		6 (60%)	
НМЦ после РЙТ		24	9 (38%)	10	1 (10%)	0,215 ²

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/20=0,0025$ ¹U-тест²ТКФ₂

Таблица 6. Матрица классификации пациенток старше (N=19) и младше (N=15) 31 года в зависимости от уровня АМГ через 3 месяца

		Возраст на момент начала терапии	
		≥ 31 года	< 31 года
АМГ через 3 месяца	$< 1,2$ нг/мл	10	0
	$\geq 1,2$ нг/мл	9	15

Таблица 7. Матрица классификации пациенток с исходным уровнем АМГ менее (N=12) и более (N=22) 3,93 нг/мл в зависимости от уровня АМГ через 3 месяца

		АМГ (исходно)	
		$< 3,93$ нг/мл	$\geq 3,93$ нг/мл
АМГ через 3 месяца	$< 1,2$ нг/мл	8	2
	$\geq 1,2$ нг/мл	4	20

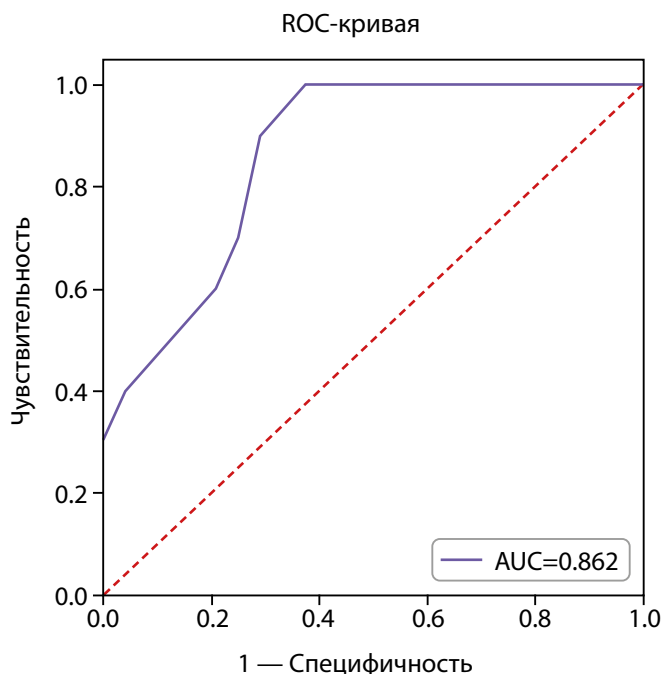


Рисунок 2. ROC-анализ возраста пациенток на начало РИТ для прогнозирования снижения АМГ ниже 1,2 нг/мл через 3 мес. (N=34).

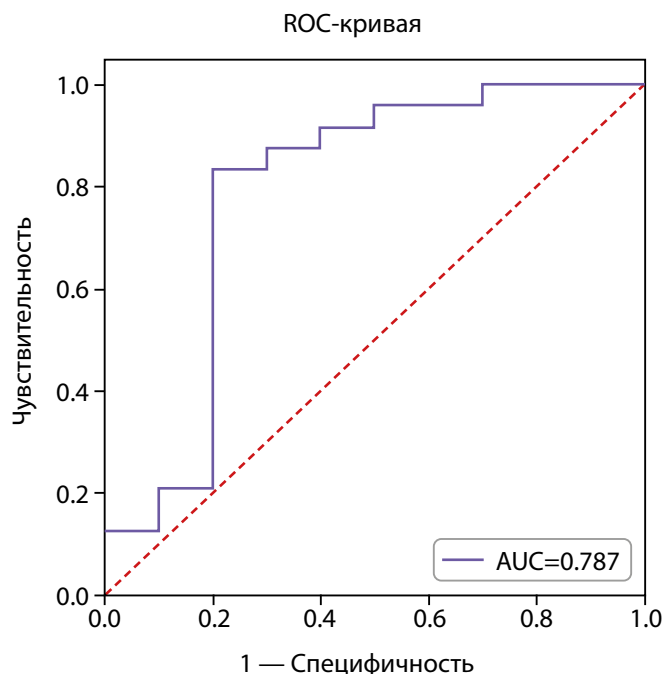


Рисунок 3. ROC-анализ исходного уровня АМГ для прогнозирования снижения АМГ ниже 1,2 нг/мл через 3 мес. (N=34).

Наблюдаемые нами изменения соотносятся с результатами предыдущих работ в этой области — уровень АМГ статистически значимо снижается после РИТ и остается ниже исходных значений в течение первых 6 мес. ($P < 0,001$) на фоне получаемой пациентами супрессивной терапии. В отличие от предыдущих работ, нами было установлено значимое снижение уровня Е2 через 3 мес. после терапии с его дальнейшим повышением практически до исходных значений. Эти наблюдения могут быть обусловлены нарушением фолликулогенеза и интенсификацией процессов атрезии фолликулов, особенно в первые 3 мес. после РИТ, когда отмечается надир АМГ.

При этом важно отметить, что хоть уровень АМГ и отражает количество растущих фолликулов, его применение для предикции качества ооцитов все еще требует углубленного изучения [35, 36]. В будущем возможно использование АМГ, а именно его крайне низкого или неопределяемого уровня, как прогностического маркера раннего наступления менопаузы или преждевременной недостаточности яичников. Однако данные, полученные в популяционных исследованиях, нельзя экстраполировать на конкретного пациента [37, 38]. В настоящее время главным фактором, определяющим уровень АМГ, остается возраст. АМГ отражает пул растущих фолликулов, он продуцируется гранулезными клетками преантральных и малых антральных фолликулов и ингибирует переход фолликулов из примордиального пула в антральный, при этом его уровень может коррелировать с количеством примордиальных фолликулов на фоне комбинированной терапии ДРЩЖ [39, 40].

Мы предполагаем, что снижение АМГ к 3 месяцу от РИТ может быть связано с запуском процессов апоптоза примордиальных фолликулов и атрезии растущих фолликулов, а последующее повышение АМГ к 6 месяцу — с временным повышением числа преантральных и малых антральных фолликулов после вовлечения примордиальных фолликулов в растущий пул. Другими сло-

вами, мы можем наблюдать активацию резерва фолликулов у части пациентов, однако для того, чтобы сделать выводы о долгосрочном влиянии данных изменений, требуется более длительный срок наблюдения, чем в настоящем исследовании, как минимум 12–24 мес. Подобное длительное наблюдение было проведено van Velsen EFS и соавт. Ими было установлено, что уровень АМГ снижался в среднем на 55% в течение первых 12 мес. после 1 курса РИТ и выходил на плато в последующем. Однако у пациенток, прошедших более 1 курса РИТ, наблюдалось дальнейшее снижение АМГ — на 85% через 48 месяцев. Возможно, в случае пациенток, у которых отмечается значимое снижение уровня АМГ без его дальнейшего выхода на плато, мишенью ^{131}I являются и ооциты, и гранулезные клетки, а патофизиологические аспекты снижения ОР связаны с запуском процессов апоптоза, как это происходит в случае использования алкилирующих агентов, только при РИТ это связано с радиобиологическими свойствами ^{131}I . Однако для того, чтобы судить о РИТ-индуцированных процессах в яичниках, исходя из молекулярных механизмов, и, в частности, делать выводы о потере примордиального пула, требуется проведение гистологического исследования ткани яичников [10].

Что касается рекомендаций по планированию беременности, то зарубежные и российские руководства декларируют необходимость воздержания от зачатия в течение первых 6–12 мес. после РИТ [15, 16]. Несмотря на это, в общественной практике врачи зачастую могут рекомендовать избегать зачатия куда более продолжительный срок, в связи с чем пациентки откладывают беременность на поздний репродуктивный возраст, когда шансы на успешное зачатие и без учета проводимой терапии могут быть снижены. Кроме того, РИТ сопряжена с определенным стрессом, развитием депрессии и повышенной тревожностью, что может способствовать гормональным нарушениям, усугубить страх перед планированием беременности и отложить зачатие [41].

Учитывая эти особенности, необходимо проводить беседу с пациентками репродуктивного возраста до начала второго этапа лечения, привлекая специалистов смежных областей, для своевременного выявления нарушения репродуктивной функции и предикторов ее изменения на фоне проводимого лечения, а также оценки риска других потенциальных осложнений РИТ.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость определения АМГ у пациенток с ДРЦЖ продиктована несколькими основными моментами. Первое — высокой вероятностью снижения АМГ в процессе лечения в результате непосредственного влияния радиоактивного йода на фолликулогенез, а также неоднократной смены тиреоидного статуса. Второе — необходимостью своевременного использования мер по сохранению фертильности, особенно в том случае, если уже до РИТ наблюдается сниженный ОР по данным АМГ и/или КАФ, а также если прогнозируется снижение ОР в ходе лечения, а пациентка планирует беременность в будущем.

С нашей точки зрения, учитывая ожидаемое снижение АМГ после РИТ по поводу ДРЦЖ, исходно низкий уровень АМГ и, опираясь на полученные результаты настоящей работы, возраст женщины старше 31 года должны быть сигналом для направления пациентки к специалистам репродуктивной медицины с целью обсуждения использования мер по сохранению фертильности в каждом конкретном случае. Однако важно отметить, что АМГ не отражает качество ооцитов, и даже при сохранном ОР мы не можем утверждать, что терапия или другие факторы не повлияли на способность яичников давать здоровую яйцеклетку.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются небольшая выборка пациенток с ДРЦЖ и непродолжительный период наблюдения. Мы убеждены, что

требуется как минимум в течение первого года отслеживать АМГ для того, чтобы провести более точную оценку наблюдаемых изменений. Кроме того, дополнительной пользой для оценки ОР в данной когорте пациенток будет проведение фолликулометрии и подсчет КАФ совместно с определением АМГ на 3 день менструального цикла как минимум до РИТ и спустя 6 мес. после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное лечение ДРЦЖ приводит к снижению ОР по данным АМГ у большинства женщин детородного возраста, что потенциально может сказаться на фертильности и продолжительности репродуктивного периода. Мы рекомендуем оценивать уровень АМГ у пациенток детородного возраста с ДРЦЖ, которым планируется послеоперационная РИТ, по возможности совмещая лабораторную диагностику с подсчетом КАФ с помощью ультразвукового исследования для исключения дискордантности показателей, отражающих ОР. Оценка ОР может быть полезным инструментом для прогнозирования изменений в яичниках в процессе лечения и позволит своевременно направить женщину к акушеру-гинекологу и/или специалисту репродуктивной медицины для решения вопроса о дообследовании и применении мер по сохранению фертильности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данная работа выполнена в соответствии с планом государственного задания. Регистрационный номер 123021000041-6.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Shobab L, Burman KD, Wartofsky L. Sex Differences in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2022;32(3):224-235. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0361>
2. Raymond P, Klein M, Borson-Chazot F. Summary and update on the management of differentiated thyroid cancer in 2023. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2024;85(2):110-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.11.007>
3. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):176-188. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z>
4. Forrer F, Fischer GF, Maas O, et al. Variations in Radioiodine Therapy in Europe: Decision-Making after Total Thyroidectomy. *Oncology*. 2022;100(2):74-81. doi: <https://doi.org/10.1159/000520938>
5. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(3):e057132. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057132>
6. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3361-3373. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa513>
7. Cedars MI. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1510-1519. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac039>
8. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010;5(1):e8772. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008772>
9. Russell N, Gilmore A, Roudebush WE. Clinical Utilities of Anti-Müllerian Hormone. *J Clin Med*. 2022;11(23):7209. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11237209>
10. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:26. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-26>
11. Bala J, Seth S, Dhankhar R, et al. Chemotherapy: Impact on Anti-Müllerian Hormone Levels in Breast Carcinoma. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):BC19-BC21. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/15933.7328>
12. Anagnostis P, Florou P, Bosdou JK, et al. Decline in anti-Müllerian hormone concentrations following radioactive iodine treatment in women with differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2021;148:40-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.002>

13. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize D Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1452-1453. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005>
14. Tal R, Seifer DB, Tal R, et al. AMH Highly Correlates With Cumulative Live Birth Rate in Women with Diminished Ovarian Reserve Independent of Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):2754-2766. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab168>
15. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., и др. Дифференцированный рак щитовидной железы // *Современная онкология*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 30-44. [Bel'tseвич DG, Mudunov AM, Vanushko VE, et al. Differentiated thyroid cancer // *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30-44. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
16. 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>
17. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(4):461-470. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>
18. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации акушеров-гинекологов «Аномальные маточные кровотечения», 2021. [Adamyan LV, Andreeva EN, Artyumuk NV, et al. Federal'nye klinicheskie re-komendacii Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov «Anomal'nye ma-tochnye krvotochenija», 2021. (in Russ.)]
19. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации акушеров-гинекологов «Аменорея и олигоменорея», 2021. [Adamyan LV, Andreeva EN, Artyumuk NV, et al. Federal'nye klinicheskie re-komendacii Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov «Amenoreja i oligomenoreja», 2021. (in Russ.)]
20. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации акушеров-гинекологов и ООО «Российская ассоциация репродукции человека» «Женское бесплодие», 2021. [Korsak VS, Dolgushina NV, Korneeva IE, et al. Federal'nye klinicheskie re-komendacii Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov i OOO «Rossijskaja associacija reprodukcii cheloveka» «Zhenskoe besplodie», 2021 (in Russ.)]
21. Krassas GE, Poppe K, Glinio D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-755. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>
22. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(11):1277-1287. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0094>
23. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(10):925-934. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.09.001>
24. 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>
25. Шеремета М.С., Трухин А.А., Корчагина М.О. Применение радиоактивных веществ в медицине — история и перспективы развития. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 59-67. [Sheremeta MS, Trukhin AA, Korchagina MO. The use of radioactive substances in medicine — history and development prospects. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):59-67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12824>
26. TRUNNELL JB, MARINELLI LD. The treatment of metastatic thyroid cancer with radioactive iodine; credits and debits. *J Clin Endocrinol Metab*. 1949;9(11):. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-9-11-1138>
27. DOBYNS BM, MALOOF F. The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1951;11(11):1323-1360. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-11-11-1323>
28. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(1):186-190. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-69-1-186>
29. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):124-140. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037>
30. Acibucu F, Acibucu DO, Akkar ÖB, et al. Evaluation of Ovarian Reserve with AMH Level in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer Receiving Radioactive Iodine Ablation Treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(10):593-596. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-115639>
31. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid*. 2018;28(4):522-527. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0442>
32. Evranos B, Faki S, Polat SB, et al. Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study. *Thyroid*. 2018;28(12):1702-1707. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0129>
33. van Velsen EFS, Visser WE, van den Berg SAA, et al. Longitudinal Analysis of the Effect of Radioiodine Therapy on Ovarian Reserve in Females with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020;30(4):580-587. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0504>
34. Adamska A, Tomczuk-Bobik P, Popławska-Kita AB, et al. Assessment of different markers of ovarian reserve in women with papillary thyroid cancer treated with radioactive iodine. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1283-1290. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0187>
35. Melado Vidales L, Fernández-Nistal A, Martínez Fernández V, et al. Anti-Müllerian hormone levels to predict oocyte maturity and embryo quality during controlled ovarian hyperstimulation. *Minerva Ginecol*. 2017;69(3):225-232. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.16.03958-7>
36. Borges E, Braga D, Setti A et al. The predictive value of serum concentrations of anti-Müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation. *JBRA Assist Reprod* 2017;21:176-82
37. Tehrani FR, Firouzi F, Behboudi-Gandevani S. Investigating the Clinical Utility of the Anti-Müllerian Hormone Testing for the Prediction of Age at Menopause and Assessment of Functional Ovarian Reserve: A Practical Approach and Recent Updates. *Aging Dis*. 2022;13(2):458-467. doi: <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0825>
38. Nelson SM, Davis SR, Kalandaridou S, et al. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2023;29(3):327-346. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac045>
39. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10:77-83. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gah015>
40. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, et al. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*. 2011;95(1):170-175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.006>
41. Liu T, Zhang W, Xiao S, et al. Mindfulness-based stress reduction in patients with differentiated thyroid cancer receiving radioactive iodine therapy: a randomized controlled trial. *Cancer Manag Res*. 2019;11:467-474. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S183299>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Корчагина М.О., Андреева Е.Н., Елфимова А.Р., Шеремета М.С., Мельниченко Г.А. Изменение овариального резерва в процессе комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 83-94. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13592>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korchagina MO, Andreeva EN, Elfimova AR, Sheremeta MS, Melnichenko GA. Female reproductive function after radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):83-94. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13592>



ЗДОРОВОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ: ЧТО МОЖЕТ СДЕЛАТЬ ГИНЕКОЛОГ?

© Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева^{1*}, О.Р. Григорян¹

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

²Российский университет медицины, Москва, Россия

Более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов. По данным ВОЗ, в большинстве стран мира продолжительность жизни женщин после 50 лет колеблется от 27 до 32 лет. С каждым годом возрастает число женщин, вступающих в период менопаузы. В 1990 г. 467 млн находились в периоде постменопаузы, к 2030 г. их количество достигнет 1,2 млрд. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме, вызывая не только «классические» проблемы в жизни (вазомоторную симптоматику, нарушения психологического здоровья, урогенитальные расстройства, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания), но и меняет внешний вид женщин — дерматологический статус пациентки страшной возрастной группы. В статье представлены современные данные о рациональной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Особое внимание уделено вопросам эффективности, переносимости и безопасности комбинированной МГТ, содержащей эстроген и гестаген, на основании результатов актуальных исследований и в соответствии с позицией национальных и международных клинических рекомендаций. На примере клинического случая продемонстрирована тактика ведения женщины в менопаузе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопауза; менопаузальная гормональная терапия; дидрогестерон; эстрадиол; саркопения; миома матки.

HEALTHY LONGEVITY OF WOMEN: WHAT CAN A GYNECOLOGIST DO?

© Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{1*}, Olga R. Grigoryan¹

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

A woman spends more than a third of her life in a state of deficiency of female sex hormones. According to WHO, in most countries of the world the life expectancy of women after 50 years fluctuates between 27 and 32 years. Every year the number of women entering the menopause period increases. In 1990, 467 million were in the postmenopause period, by 2030 the number will reach 1.2 billion. Menopause, not being a disease itself, leads to a violation of the endocrine balance in the body, causing not only «classic» problems in life (vasomotor symptoms, psychological health disorders, urogenital disorders, osteoporosis, cardiovascular diseases), but also changes the appearance of women — the dermatological status of the patient is worse than the age group. The article presents modern data on rational MHT. Particular attention is paid to the issues of efficacy, tolerability and safety of combined MHT containing estrogen and gestagen, based on the results of current studies and in accordance with the position of national and international clinical guidelines. A clinical case is used to demonstrate the tactics of managing a woman in menopause.

KEYWORDS: menopause; menopausal hormone therapy; dydrogesterone; estradiol; sarcopenia; uterine fibroids.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время медицинская общественность проявляет все больший интерес к актуальному междисциплинарному направлению — anti-age-медицине (медицине «антистарения»), целью которой является индивидуализация выявления инволюционных изменений организма и комплексный междисциплинарный подход при их коррекции. Современная демографическая ситуация характеризуется увеличением продолжительности жизни, а следовательно, и ростом популяции пожилых людей. В России количество женщин пери- и постменопаузального возраста составляет более 21 млн. Согласно мировым статистическим данным, средний возраст на-

ступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года, с колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в РФ он колеблется от 49 до 51 года. К 2030 г., по демографическим прогнозам, более 1,2 млрд вступят в период менопаузы [3, 4]. Приверженность к терапии как важный аспект применения МГТ и индивидуальный подход стали приоритетными направлениями при выборе тактики лечения климактерических расстройств. Неотъемлемой частью данной концепции являются: определение лекарственной формы препаратов МГТ, подбор минимальной эффективной дозировки, использование режима терапии с учетом возраста, стадии репродуктивного старения (STRAW +10) и потребности пациентки [5].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Л. (1958 г.р.) обратилась в отделение эндокринной гинекологии ГНЦ РФ «ФГБУ НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ впервые в декабре 2003 г. в возрасте 45 лет с жалобами на обильные менструации в течение последнего года. По данным УЗИ органов малого таза, было выявлено образование правого яичника (фолликулярная киста правого яичника), которое периодически пациентка наблюдала с 2001 г. Проводилась неоднократно терапия препаратом дидрогестерон (20 мг в сутки) во II фазу цикла с регулярной менструально-подобной реакцией. В марте 2003 г. проведено РДВ по поводу полипа цервикального канала, по данным гистологического заключения — фиброзно-железистый полип. По данным УЗИ органов малого таза, в октябре 2003 г. аденомиоз, множественная миома матки небольших размеров, рецидив образования правого яичника (фолликулярная киста) 4 см в диаметре. Был повторно рекомендован курс приема дидрогестерона по 1 таблетке 2 раза в день по II фазе менструального цикла, менструалоподобная реакция регулярная. Далее в течение трех лет пациентка ежегодно проводила плановые гинекологические обследования, патологии выявлено не было. В 2006 г. в возрасте 47 лет женщина вновь обратилась в отделение эндокринной гинекологии с жалобами на нарушения менструального цикла по типу задержек до 50 дней в течение последнего года, усиление потливости и чувства жара днем даже без физической нагрузки, которое еще более усиливается на фоне «задержек» менструации; прибавку массы тела за последний год на 5 кг (в н.м. вес 70 кг) на фоне неизменного питания и образа жизни, а также перепады настроения. У пациентки 3 беременности, двое родов (естественные роды, вес детей 3,2 и 3,5 кг, гестационный сахарный диабет отрицает, грудное вскармливание до 1 года), одно искусственное прерывание беременности, половая жизнь регулярная, метод предохранения — барьерный. Из сопутствующих заболеваний следует отметить эпизодическое повышение АД не более 140 мм рт.ст. на фоне стрессовых ситуаций, которое участилось в последний год. Наследственный анамнез отягощен по сахарному диабету 2 типа (СД2) по материнской линии. ИМТ — 25,2 кг/м², ОТ — 89 см, АД на правой руке — 118/78 мм рт.ст., на левой руке — 121/80 мм рт.ст., ЧСС — 76 уд/мин. По данным гинекологического осмотра наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, шейка матки при осмотре в гинекологических зеркалах — без особенностей, матка увеличена до 6 недель условной беременности, неоднородная, бугристая, подвижная, пальпация безболезненная, придатки не пальпируются, область пальпации безболезненная. Выделения из половых путей слизистые, без запаха.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

По данным маммографии выявлена доброкачественная дисплазия молочных желез, BIRADS 2, по результатам УЗИ малого таза — эхографические признаки аденомиоза, множественные узлы субсерозного расположения, тах 2,5 см в диаметре, протокол УЗИ органов брюшной полости и почек показал диффузные изменения печени

по типу жирового гепатоза, диффузные изменения поджелудочной железы (липоматоз), по данным ЭКГ и УЗИ щитовидной железы значимых изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: общий белок — 71 г/л, АЛТ — 25 Ед/л (норма до 33), АСТ — 18 Ед/л (норма до 32), ГГТ — 25 Ед/л (до 42), креатинин — 78 мкмоль/л, мочевины — 4,7 ммоль/л, мочевиная кислота — 340 мкмоль/л (150–350), общий холестерин — 5,9 ммоль/л, ЛПНП — 3,39 ммоль/л, ЛПВП — 1,1 ммоль/л, ТГ — 2,1 ммоль/л, 25-ОН-D — 43 нг/мл (пациентка ежедневно принимает 2000 МЕ колекальциферола), гормональный анализ крови: ТТГ — 1,2 мЕд/мл, ФСГ — 34 Ед/л, при повторном измерении — 17 Ед/л, ЛГ — 15 Ед/л, эстрадиол — 121 пмоль/л, пролактин — 125 мЕд/мл. Мазок на жидкостную онкоцитологию — NILM. Коагулограмма — нормокоагуляция. Клинический диагноз пациентки 47 лет, обратившейся в отделение эндокринной гинекологии: «Климактерический синдром. Период менопаузального перехода. Аденомиоз (по данным УЗИ). Миома матки с субсерозным расположением узла. Дислипидемия. Неалкогольная жировая болезнь печени. Избыточная масса тела (ИМТ — 25,2 кг/м²)». Пациентка отказалась от приема МГТ, опасаясь возможных побочных реакций, поэтому ей было рекомендовано: негормональная коррекция вазомоторной симптоматики (чувства жара и потливости), согласно клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние» и международным протоколам [5, 10], дидрогестерон 10 мг 1 таблетка 2 раза в день после еды с 16-го по 25-й дни менструального цикла — 6 месяцев, а также консультация диетолога и психолога/психотерапевта в НМИЦ эндокринологии, через 6 месяцев явка на консультацию для оценки клинического эффекта (в плане — инициация МГТ).

Через 6 месяцев на повторной консультации пациентка отметила, что на фоне приема дидрогестерона нет регулярной менструалоподобной реакции (МПР) или она очень скудная темно-коричневыми выделениями, прибавка массы тела продолжается, еще +4 кг за 6 мес (не обратилась на консультацию к диетологу и психоневрологу: «думала, справлюсь сама»), постоянную потливость, ночные поты 3–4 раза за ночь, тревожный, прерывистый сон, выраженные отеки утром. После очередной разъяснительной беседы пациентка согласилась принимать эстрадиол/дидрогестерон (1 мг/10 мг) по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время суток без перерыва, пачка за пачкой, на последних таблетках 3-й пачки провести УЗИ малого таза, а также обратиться на консультацию диетолога и психолога/психотерапевта в НМИЦ эндокринологии с явкой на консультацию для оценки клинического эффекта и с результатами УЗИ малого таза через 3 мес.

В течение 4 лет пациентка ежегодно динамически наблюдалась в НМИЦ эндокринологии, продолжала принимать МГТ — эстрадиол/дидрогестерон 1/10. В последний год отметила отсутствие регулярной МПР реакции.

В 52 года на ежегодной плановой консультации пациентка переведена на эстрадиол/дидрогестерон 1/5 и продолжила ежегодное наблюдение.

В январе 2025 г. пациентка Л., 67 лет, отметила отсутствие жалоб и желание пройти ежегодное обследование на фоне приема МГТ (эстрадиол/дидрогестерон 0,5/2,5).

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является частью единой стратегии поддержания качества

жизни и здоровья женщин в пери- и ранней менопаузе. Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ в настоящее время в России зарегистрированы следующие комбинации эстрогенов и гестагенов для терапии климактерических расстройств у женщин с интактной маткой: комбинации для циклического приема: эстрадиол валерат 2 мг + левоноргестрел 0,15 мг; эстрадиол 2 мг или 1 мг + дидрогестерон 10 мг; эстрадиола валерат 2 мг + ципротерон ацетат 2 мг; комбинации для непрерывного приема: эстрадиол 1 мг или 0,5 мг + дидрогестерон 5 мг или 2,5 мг соответственно; эстрадиол 1 мг или 0,5 мг + дроспиренон 2 мг или 0,25 мг соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным мировой статистики, ярко прослеживающимися демографическими тенденциями в настоящее время являются увеличение продолжительности жизни и общее старение населения [2]. Эти изменения ведут ко все большему увеличению доли женщин, находящихся в периоде постменопаузы, у 85% из которых менопауза сопровождается развитием патологических состояний, таких как вазомоторные симптомы, психоэмоциональные нарушения и урогенитальные расстройства. В этот период также возможно возникновение долгосрочных рисков для здоровья: переломов шейки бедра вследствие остеопороза, развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и т. д. [2, 6]. Общеизвестно, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод коррекции климактерических расстройств, являющийся основой поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни [5, 10, 11]. В научных исследованиях показано, что МГТ может предотвратить вазомоторные симптомы в 75% случаев, снизить риски перелома шейки бедра на 30%, случаи развития сахарного диабета — на 30%; сердечно-сосудистую смертность — на 12–54%, а также дополнительно может снизить общую смертность на 31% у женщин в возрасте 50–59 лет [2, 12]. В настоящее время применение МГТ

в Российской Федерации (РФ) в доле от числа женщин в возрасте от 45 до 69 лет составляет 1,3%, что в 2,5 раза ниже, чем в странах Европейского Союза, и примерно в 5 раз ниже реальной потребности населения РФ. Экономический эффект, посчитанный через количество предотвращенных дней нетрудоспособности и сохраненных жизней, составляет 9,1 млрд руб. в год. Если МГТ в РФ будет принимать хотя бы такая же доля женщин, как и в развитых странах, медико-демографический и экономический эффекты возрастут в 2,5 раза по сравнению с настоящим уровнем и составят до 15,4 млрд руб. [2, 6].

Для женщин, не нуждающихся в контрацепции, в перименопаузе рекомендовано стартовать с циклической низкодозированной терапии: например, 1 мг эстрадиола/10 мг дидрогестерона. Эффект лечения оценивают индивидуально через 1–2 месяца, и в случае сохранения симптомов возможно перейти на стандартную дозу комбинированного препарата, содержащего 2 мг эстрадиола. После старта и применения циклической комбинированной МГТ женщинам может потребоваться переход на непрерывную комбинированную МГТ в следующих ситуациях: через 1–2 года приема низкодозированной МГТ в циклическом режиме при возрасте женщины на момент начала терапии старше 50 лет; по достижении пациенткой среднего возраста менопаузы (51–52 года), при начале использования МГТ до 50 лет; при изменении характера менструалоподобной реакции: скудные мажущие выделения/полное отсутствие в течение 2 последовательных циклов.

Женщинам в постменопаузе (≥ 12 месяцев после последней менструации) рекомендуется использовать комбинированную МГТ в монофазном режиме и стартовать с низкодозированного препарата, содержащего в качестве эстрогенного компонента 1 мг эстрадиола (например, эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг). На фоне МГТ проводятся ежегодное обследование пациентки и оценка польза/риск продолжения лечения.

Через 3–5 лет приема низкодозированной комбинированной МГТ в монофазном режиме возможен переход на ультранизкодозированный препарат (например, эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг) [7, 8].

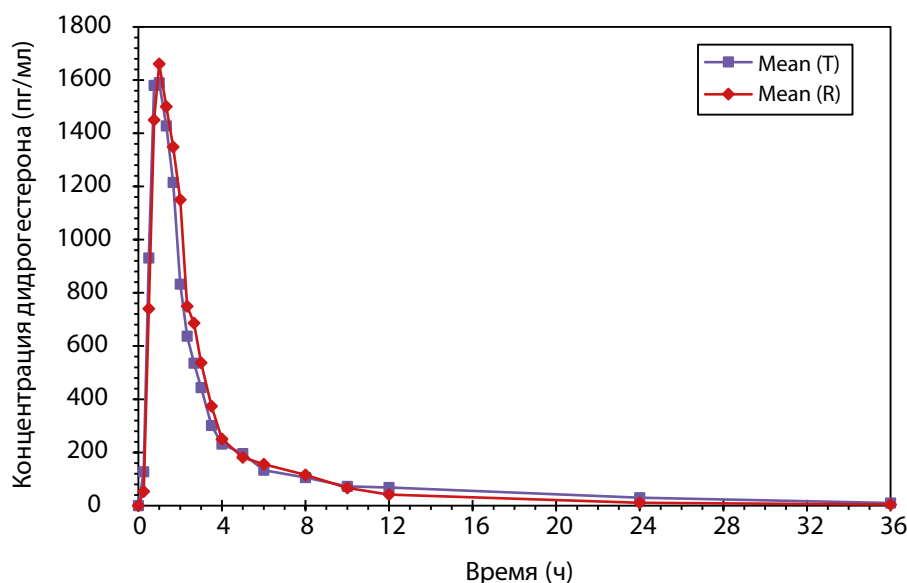


Рисунок 1. Усредненные (среднее арифметическое) фармакокинетические профили концентрации дидрогестерона в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах.

С целью регистрации воспроизведенных препаратов проводятся клинические исследования их биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности референтному (как правило, оригинальному) препарату [9].

Было проведено открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности препаратов PZT-02/2023 (Дидрогестерон) (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и препарата сравнения (Дюфастон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды/АО «ВЕРОФАРМ», Россия)) у здоровых субъектов женского пола в постменопаузе после однократного приема каждого из препаратов натощак. На основании полученных данных было показано, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики.

Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых дидрогестерона тестируемо-

го и референтного препаратов имеют совпадающие формы. Препараты характеризуются близкими значениями относительной биодоступности и максимальной концентрации дидрогестерона. 90%-ные доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{0-t} и C_{max} дидрогестерона тестируемого и референтного препаратов в исходных единицах полностью соответствуют допустимым пределам 80,00–125,00% (рис. 1).

Таким образом, по результатам клинического исследования биоэквивалентности был сделан вывод, что воспроизведенный препарат PZT-02/2023 (дидрогестерон), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и референтный препарат Дюфастон®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды), являются биоэквивалентными. В ходе данного клинического исследования

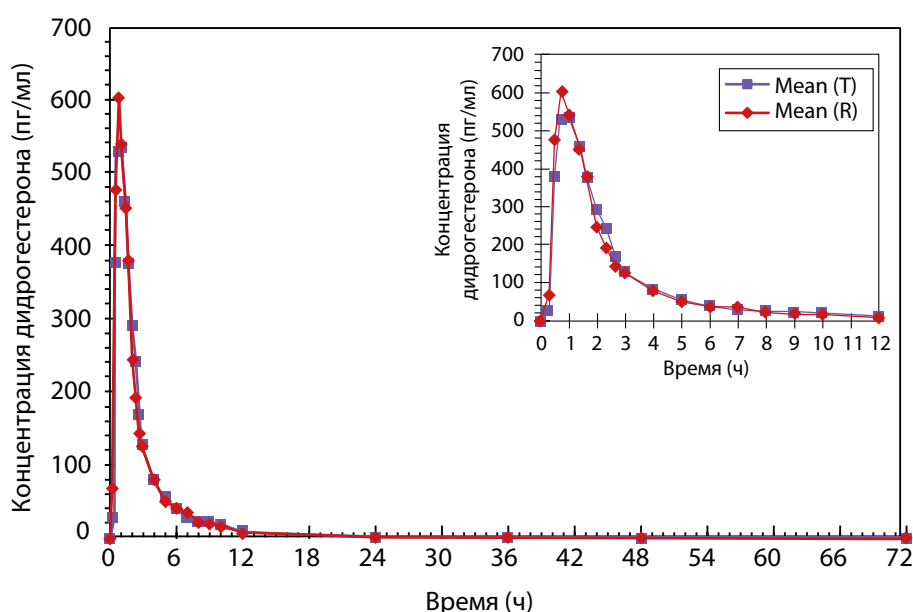


Рисунок 2. Усредненные (среднее арифметическое) фармакокинетические профили концентрации дидрогестерона в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах.

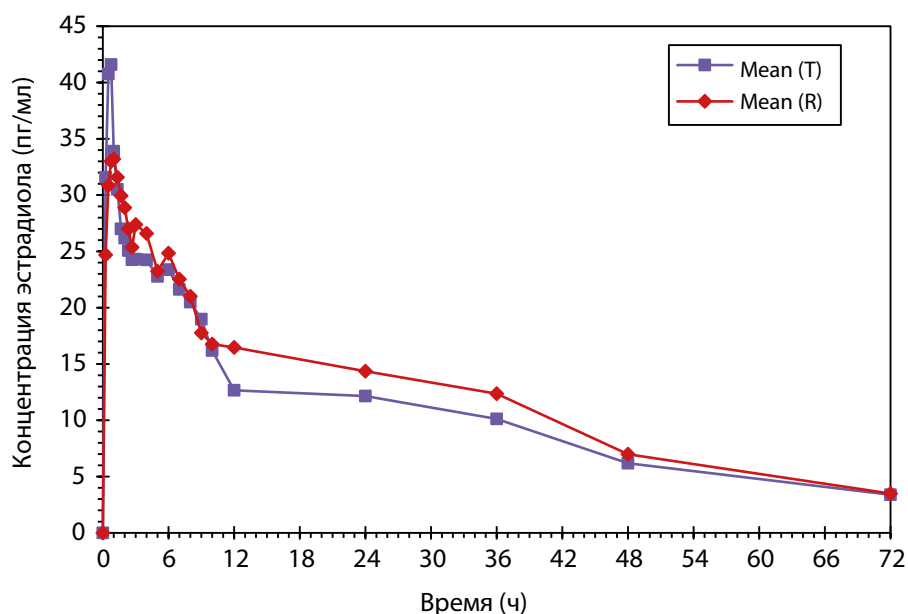


Рисунок 3. Усредненные (среднее арифметическое) фармакокинетические профили концентрации эстрадиола в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах.

не было зарегистрировано нежелательных явлений (НЯ) и сделан вывод о сопоставимом профиле безопасности исследуемых препаратов, который можно охарактеризовать как хороший.

Было проведено открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности препаратов PZT-03/2023 (дидрогестерон + эстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг + 0,5 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и Фемостон® мини, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг + 0,5 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды), у здоровых субъектов женского пола в постменопаузе после однократного приема каждого из препаратов натошак. По результатам данного исследования был сделан вывод, что препараты PZT-03/2023 (Дидрогестерон + Эстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг + 0,5 мг (ООО

«Фармасинтез-Тюмень», Россия), и Фемостон® мини, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг + 0,5 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды) являются биоэквивалентными (рис. 2 и рис. 3). Исследование также показало, что препараты обладают схожим профилем безопасности.

Было проведено открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности препаратов PZT-04/2023 (Дидрогестерон + Эстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 1 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и Фемостон® конти, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 1 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды), у здоровых субъектов женского пола в постменопаузе после однократного приема каждого из препаратов натошак. По результатам данного исследования был сделан вывод: препараты PZT-04/2023

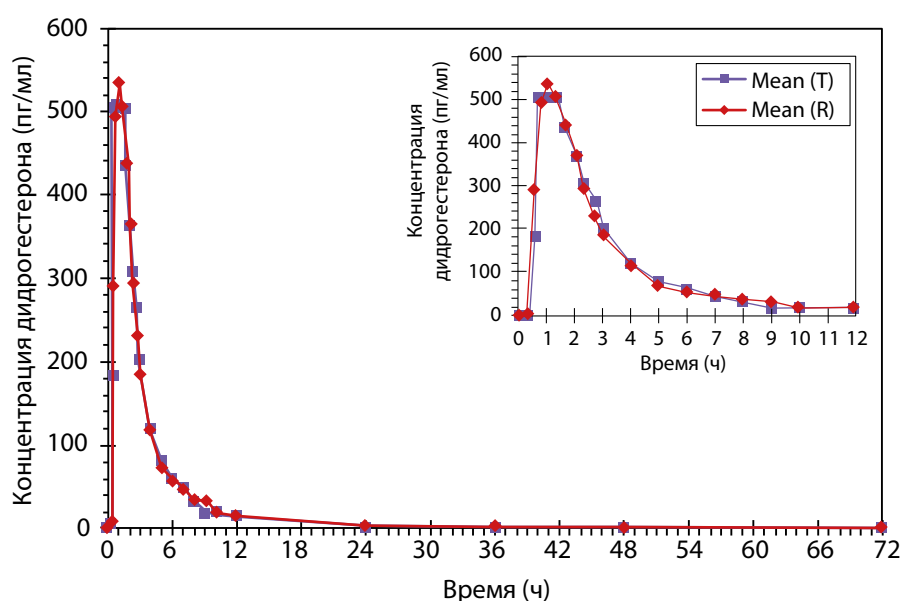


Рисунок 4. Усредненные (среднее арифметическое) фармакокинетические профили концентрации дидрогестерона в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах.

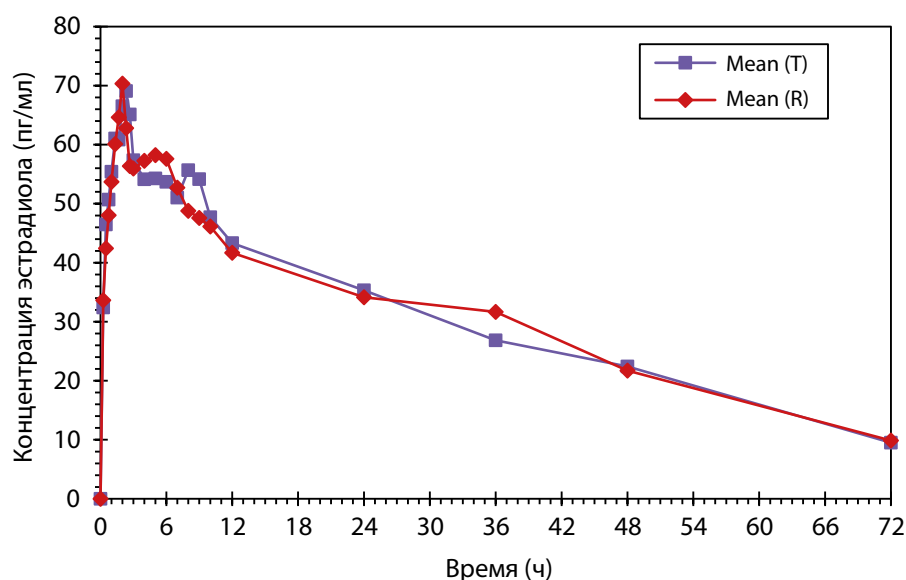


Рисунок 5. Усредненные (среднее арифметическое) фармакокинетические профили концентрации эстрадиола в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах.

(Дидрогестерон+Эстрадиол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 1 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и Фемостон® конти, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг + 1 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды), являются биоэквивалентными (рис. 4 и рис. 5). Исследование также показало, что препараты обладают схожим профилем безопасности.

Было проведено открытое рандомизированное перекрестное четырехпериодное исследование биоэквивалентности препаратов PZT-22/2023 (Дидрогестерон+Эстрадиол и Эстрадиол [набор]) (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) и препарата сравнения у здоровых субъектов женского пола в постменопаузе после однократного приема каждого из препаратов натощак. По результатам данного исследования был сде-

лан вывод, что препараты PZT-22/2023 (Дидрогестерон + Эстрадиол и Эстрадиол [набор]), набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг + 2 мг и 2 мг (ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия), и Фемостон® 2, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 10 мг + 2 мг и 2 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды), являются биоэквивалентными (рис. 6 и рис. 7), а также обладают схожим профилем безопасности.

Все упомянутые выше исследования были проведены в соответствии с Протоколом клинического исследования и соответствующими требованиями российского законодательства, и международными правилами проведения клинических исследований (ICH GCP). По результатам исследования можно сделать вывод о схожем профиле безопасности исследуемых препаратов. Согласно заключению по безопасности, переносимость препаратов была хорошей.

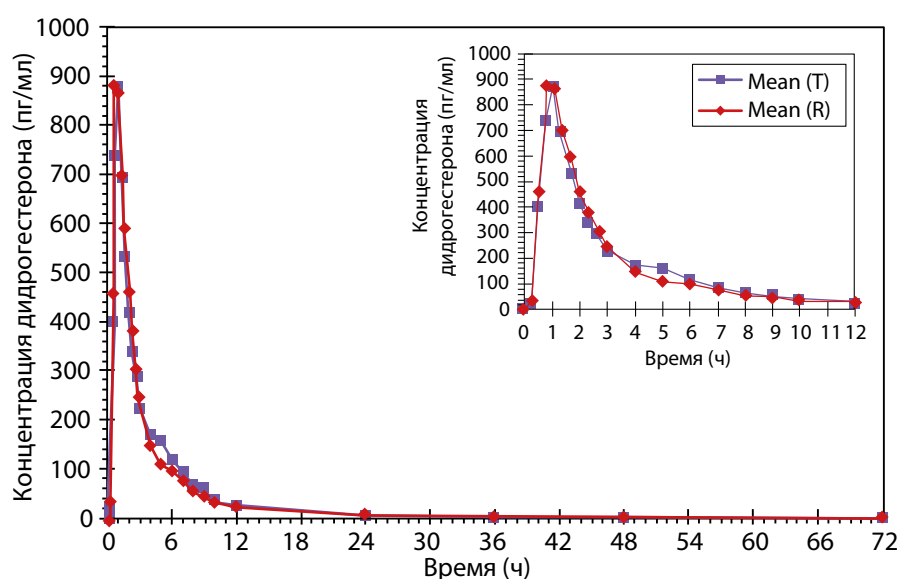


Рисунок 6. Усредненные (среднее арифметическое) фармакокинетические профили концентрации дидрогестерона в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах в 1 и 2 периоде.

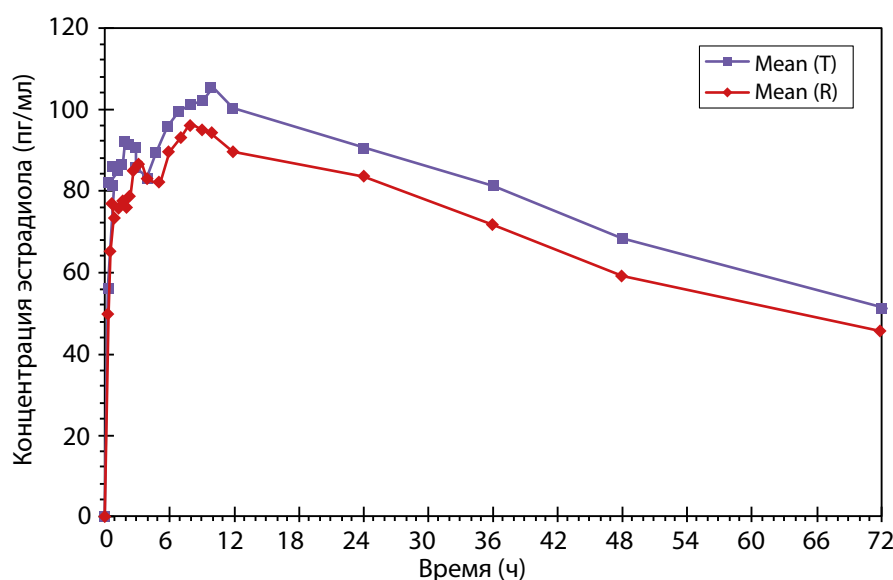


Рисунок 7. Усредненные (среднее арифметическое) фармакокинетические профили концентрации эстрадиола в плазме крови субъектов после однократного приема тестируемого и референтного препаратов в линейных координатах в 1 и 2 периодах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная и индивидуально подобранная по показаниям менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является ключевым методом поддержания здоровья и качества жизни женщин, а также профилактики заболеваний, ассоциированных с менопаузой. У соматически здоровых женщин польза применения МГТ перевешивает возможные риски, но ситуация усложняется и требует особого внимания специалистов у коморбидных пациенток. При этом новым ожиданием человечества на сегодняшний день является активная старость. МГТ должна подбираться с учетом выраженности симптомов менопаузы, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости препаратов и других персональных особенностей пациентки; также важно учитывать доступность в стране назначаемых лекарственных средств для длительного применения. Правильный алгоритм действий врача во многом будет обеспечивать эффективность проводимого лечения, безопасность, а также приверженность женщины к назначаемой терапии.

Среди препаратов, предназначенных для коррекции менопаузальных симптомов, комбинация эстрадиол/

дидрогестерон соответствует всем критериям МГТ, согласно данным Клинических рекомендаций МЗ РФ «Менопауза и климактерическое состояние», а также международных обществ по менопаузе (IMS, EMAS, NICE). Линейка различных дозировок и режимов комбинации эстрадиол/дидрогестерон позволяет максимально персонализировать терапию климактерических расстройств и обеспечивает возможность ведения пациентки на протяжении всего периода — от пери- до постменопаузы, не меняя гестаген.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена с привлечением материалов клинических исследований по биоэквивалентности компании ООО «Фармасинтез-Тюмень».

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Алтаева А.А. Влияние менопаузальной гормональной терапии на дерматологический статус женщины в постменопаузе или междисциплинарный подход в anti-age протоколах комплексного ведения женщин в периоде постменопаузы. // *Проблемы репродукции*. — 2023. — Т.29. — №2. — С.70–80 [Andreeva EN, Sheremet'yeva EV, Grigoryan OR, Altaeva AA. The effect of menopausal hormone therapy on the dermatological status of postmenopausal women or an interdisciplinary approach in anti-age protocols for the integrated management of postmenopausal women. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(2):70-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20232902170>
2. World report on ageing and health. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2016
3. Тапильская Н.И., Беспалова О.Н., Коган И.Ю. Обоснование выбора менопаузальной гормональной терапии при необходимости смены лечения в контексте персонализированного подхода. // *Акушерство и гинекология*. — 2022; — №10. — С. 178-184 [Tapis'kaya N.I., Bepalova O.N., Kogan I.Yu. Justification for the choice of menopausal hormone therapy when there is a need to change treatment in the context of a personalized approach. // *Obstetrics and Gynecology*. — 2022; — No. 10. — P. 178-184]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.10.178-184>
4. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. // *Вестник ВШОУЗ*. — 2020. — Т. 6. — №4. — С. 23-53 [Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Assessment of the demographic, social and economic effect of menopausal hormone therapy. ORGZDRAV: news, opinions, training. // *Bulletin of the Higher School of Health*. — 2020. — Vol. 6. — No. 4. — P. 23-53]. doi: <https://dx.doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002>
5. Клинические рекомендации (проект) «Менопауза и климактерическое состояние», Москва, 2024 Clinical guidelines (project) «Menopause and climacteric condition», Moscow, 2024
6. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / под ред. В.Н. Серова, С.В. Юреновой. // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №3. — С. 210-221 [Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during the peri- and postmenopause. Joint position of experts of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Academy of Medical Sciences, the Academy of Gynecology and Public Health, and the Russian Academy of Organ and Organ Society / edited by V.N. Serov, S.V. Yureneva. // *Obstetrics and Gynecology*. — 2021. — No. 3. — P. 210-221]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>
7. Юренина С.В., Дубровина А.В. Преимущества раннего/своевременного старта менопаузальной гормональной терапии с позиции теории эуэстрогемии. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2018. — Т. 18. — №5. — С. 49-55 [Yureneva S.V., Dubrovina A.V. Advantages of early/timely start of menopausal hormone therapy from the standpoint of the theory of euestrogens. // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. — 2018. — Vol. 18. — No. 5. — P. 49-55].
8. NICE guideline Menopause: diagnosis and management (NG23, published Nov 2015). Available at: [nice.org.uk/guidance/NG23](https://www.nice.org.uk/guidance/NG23). Accessed 20 Jan 2021
9. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85) Rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union (Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 85)
10. "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-590. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002200>
11. Cameron CR, Cohen S, Sewell K, Lee M. The Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *J Pharm Pract*. 2024;37(3):736-740. doi: <https://doi.org/10.1177/08971900231167925>
12. Yang JL, Hodara E, Sriprasert I, Shoupe D, Stanczyk FZ. Estrogen deficiency in the menopause and the role of hormone therapy: integrating the findings of basic science research with clinical trials. *Menopause*. 2024;31(10):926-939. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002407>

Рукопись получена: 21.07.2025. Одобрена к публикации: 29.07.2025. Опубликовано online: 30.08.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

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

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

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:

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Здоровое долголетие: что может сделать гинеколог? // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №4. — С. 95-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13644>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR. Healthy longevity of women: what can a gynecologist do? *Problems of Endocrinology*. 2025;71(4):92-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13644>

