

Том 71 №5 2025
2025 VOL. 71 ISS. 5

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 10.10.2025 г.

Подписано в печать 27.11.2025 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, №5

Сентябрь-Октябрь

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 5

September-October

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)

SAZHINSKAYA 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
А.П. Волынкина, Е.А. Трошина, Н.П. Маколина, О.В. Самофалова, Н.В. Бабий		Volynkina A.P., Troshina E.A., Makolina N.P., Samofalova O.V., Babii N.V.	
ОЦЕНКА ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ, С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЙОДА	4	THE ASSESSMENT OF IODINE SUFFICIENCY IN WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY LIVING IN AREAS OF THE VORONEZH REGION WITH VARYING LEVELS OF IODINE CONSUMPTION	
Н.В. Тарбаева, А.В. Манаев, А.Ю. Корнелюк, М.В. Годзенко, К.В. Иващенко, А. Шевэ, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева		Tarbaeva N.V., Manaev A.V., Kornelyuk A.Y., Godzenko M.V., Ivaschenko K.V., Chevais A., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G.	
ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ЗАДАЧЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ	10	DUAL-ENERGY CT FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ADRENAL LESIONS	
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES	
Е.А. Трошина, М.Б. Анциферов, А.С. Аметов, Г.Р. Галстян, Т.Н. Маркова, Т.И. Романцова, Н.В. Мазурина, О.М. Котешкова		Troshina E.A., Antsiferov M.B., Ametov A.S., Galstyan G.R., Markova T.N., Romantsova T.I., Mazurina N.V., Koteschkova O.M.	
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ: СЕМАГЛУТИД ИЛИ ТИРЗЕПАТИД	19	A PERSONALIZED, EVIDENCE-BASED APPROACH TO OBESITY THERAPY USING CLINICAL ALGORITHMS: SEMAGLUTIDE OR TIRZEPATIDE	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
К.С. Куликова, С.В. Папиж, А.В. Поляков, А.В. Марахонов, Н.С. Бескоровайный, М.В. Шумихина, Л.С. Созаева, Е.Б. Фролова, Н.Ю. Калинин, Э.А. Янар, Л.Я. Рожинская, Ю.В. Тихонович, В.П. Богданов, В.А. Иоутси, А.Н. Тюльпаков		Kulikova K.S., Papizh S.V., Polyakov A.V., Marakhonov A.V., Beskorovainiy N.S., Shumikhina M.V., Sozaeva L.S., Frolova E.B., Kalinchenko N.Y., Yanar E.A., Rozhinskaya L.Y., Tikhonovich Y.V., Bogdanov V.P., Ioutsi V.A., Tiulpakov A.N.	
ВСЕМ ЛИ НУЖЕН ВИТАМИН D? ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА CYP24A1 В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	31	DOES EVERYONE NEED TO TAKE VITAMIN D? HIGH PREVALENCE OF CYP24A1 DEFICIENCY IN THE RUSSIAN POPULATION	
Н.Ю. Калинин, Н.А. Макрецкая, А.А. Колодкина, М.А. Карева, А.Н. Тюльпаков		Kalinchenko N.Y., Makretskaya N.A., Kolodkina A.A., Kareva M.A., Tiulpakov A.N.	
КЛИНИЧЕСКАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ 18 СЛУЧАЕВ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА 46,XY, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ SRD5A2	40	CLINICAL, HORMONAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF 18 CASES OF DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT (DSD) 46,XY ASSOCIATED WITH VARIANTS IN THE SRD5A2 GENE	
А.А. Момотова, Т.Е. Иванникова, А.В. Витебская, Ю.В. Тихонович		Momotova A.A., Ivannikova T.E., Vitebskaya A.V., Tikhonovich Y.V.	
СИНДРОМ ВАН ВИКА-ГРОМБАХА КАК РЕЗУЛЬТАТ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ДЕЛЕЦИИ 22-Й ХРОМОСОМЫ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	47	VAN WYK-GROMBACH SYNDROME AS A RESULT OF LATE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS (AIT) IN A PATIENT WITH CHROMOSOME 22 DELETION SYNDROME. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE AND A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE	
Е.Н. Райкина, А.А. Колодкина, А.В. Болмасова, С.П. Бондаренко, М.С. Панкратова, А.Н. Тюльпаков, К.Г. Забудская, О.Б. Безлепкина		Raykina E.N., Kolodkina A.A., Bolmasova A.V., Bondarenko S.P., Pankratova M.S., Tiulpakov A.N., Zabudskaya K.G., Bezlepina O.B.	
ПОЛИМОРФИЗМ СИНДРОМА КАЛЛЕРА-ДЖОНСА	58	CULLER-JONES SYNDROME POLYMORPHISM	
Р.А. Атанесян, Л.Я. Климов, Т.М. Вдовина, Г.А. Санеева, Е.И. Андреева, И.К. Гаспарян		Atanesyan R.A., Klimov L.Y., Vdovina T.M., Saneeva G.A., Andreeva E.I., Gasparyan I.K.	
СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ	68	A FAMILY CASE OF VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME	
В.С. Дерюгина, Ю.К. Тошина, И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Н.С. Дехтярева, Ю.В. Диникина		Deryugina V.S., Toshina Y.K., Nikitina I.L., Todieva A.M., Dekhtyareva N.S., Dinikina Y.V.	
ОПУХОЛЕВЫЙ СИНДРОМ В СТРУКТУРЕ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ	75	NEUROFIBROMATOSIS 1-RELATED TUMORS IN PEDIATRIC PATIENTS	
М.А. Тюльпаков, Н.Ю. Калинин, Д.В. Быченков, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, А.Р. Елфимова, Е.В. Нагаева		Tiulpakov M.A., Kalinchenko N.Y., Bychenkov D.V., Ioutsi V.A., Antsupova M.A., Elfimova A.R., Nagaeva E.V.	
ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ СЛЮНЫ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ТАНДЕМНЫМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ	82	SALIVARY STEROID PROFILE INVESTIGATION BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY IN CHILDREN WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Ю.С. Абсатарова, Е.Н. Андреева, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, М.В. Овчаров, Ю.С. Евсеева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян, Ж.А. Ужегова		Absatarova Y.S., Andreeva E.N., Ioutsi V.A., Antsupova M.A., Ovcharov M.V., Evseeva Y.S., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Uzhegova Z.A.	
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРРЕЕ	90	DIAGNOSTIC VALUE OF THE BLOOD STEROID PROFILE IN SECONDARY AMENORRHEA	
Ю.С. Евсеева, Ю.С. Абсатарова, Е.Н. Андреева, В.А. Иоутси, С.А. Румянцев, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян, Г.А. Мельниченко		Evseeva Y.S., Absatarova Y.S., Andreeva E.N., Ioutsi V.A., Roumiantsev S.A., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Melnichenko G.A.	
НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ИНТЕГРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕЙРОПЕПТИДОВ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ АМЕНОРРЕИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	100	NEUROENDOCRINE REGULATION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM: INTEGRATION OF RESEARCH OF NEUROPEPTIDE AND EXPERIMENTAL PATHOPHYSIOLOGY OF AMENORRHEA OF DIFFERENT GENESIS (LITERATURE REVIEW)	



ОЦЕНКА ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ, С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЙОДА



© А.П. Волынкина^{1,4*}, Е.А. Трошина², Н.П. Маколина², О.В. Самофалова³, Н.В. Бабий⁴

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

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

³Отдел организации лечебно-профилактической помощи матерям и детям Министерства здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия

⁴Центр культуры здоровья, Воронеж, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. В России повсеместно существует риск развития йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) из-за недостатка йода в рационе [1, 2]. Основные группы риска, в которых последствия недостатка йода в питании наиболее серьезны, — беременные и кормящие женщины, а также дети от 0 до 3 лет [1, 3, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить йодный статус женщин в первом триместре беременности, проживающих в районах Воронежской области, с различным уровнем потребления йода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было обследовано 100 женщин в первом триместре беременности, проживающих в разных районах Воронежской области. Все обследованные заполнили опросник по наличию заболеваний, приему препаратов и питанию, были осмотрены эндокринологом, произведена пальпация ЩЖ, однократно забрана порция дневной мочи (до 12:00) с последующим определением концентрации йода в моче и расчетом медианы йодурии. Проведено исследование образцов пищевой поваренной соли, полученных из домохозяйств, на наличие йода (йодата калия) экспресс-методом качественного анализа. Осуществлен забор крови для определения в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), селена, цинка.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) составила 87,35 мкг/л (при нормальном потреблении йода медиана йодурии составляет ≥ 150 –249 мкг/л). Доля использования йодированной соли в домохозяйствах составила 23% (n=23). Только 23% женщин используют йодированную соль, и 6% регулярно принимают йодсодержащие лекарственные препараты, что говорит о недостаточном потреблении йода и практически полном отсутствии йодной профилактики в группе риска развития йододефицитных заболеваний. Медиана уровня ТТГ составила 1,19 мЕд/л, что соответствует референсному интервалу (0,4–4 мЕд/л). Медианная концентрация селена составила 0,098 мкг/мл, что также соответствует референсному интервалу (0,07–0,12 мкг/мл), достоверных различий в концентрации селена среди жителей города Воронежа и районов не установлено.

ВЫВОД. Выявлен крайне низкий уровень употребления йодированной соли в домохозяйствах и недостаточное потребление йода у беременных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины; женщины беременные; беременности триместр первый; йод; йода недостаточность; щитовидная железа; тиреоидные гормоны.

THE ASSESSMENT OF IODINE SUFFICIENCY IN WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY LIVING IN AREAS OF THE VORONEZH REGION WITH VARYING LEVELS OF IODINE CONSUMPTION

© Anna P. Volynkina^{1,4*}, Ekaterina A. Troshina², Natalya P. Makolina², Olga V. Samofalova³, Natalia V. Babii⁴

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³the Department of Organising Medical and Preventive Care for Mothers and Children of the Ministry of Health of Voronezh Oblast, Voronezh, Russia

⁴Health Culture Centre, Voronezh, Russia

RELEVANCE. In Russia, there is a widespread risk of developing iodine deficiency disorders (IDD) due to insufficient iodine in the diet [1, 2]. The primary at-risk group, where the consequences of insufficient iodine in the diet are most severe, includes pregnant and breastfeeding women, as well as children aged 0 to 3 years [1, 3, 4].

THE AIM OF THE STUDY. To assess the iodine sufficiency and consumption among the women in the first trimester of pregnancy living in areas of the Voronezh region with varying levels of iodine consumption.

MATERIALS AND METHODS. One hundred women in the first trimester of pregnancy living in areas of the Voronezh region were investigated. All the participants completed a questionnaire regarding the presence of diseases, medication intake, and nutrition. They were examined by an endocrinologist, had their thyroid gland palpated, underwent an ultrasound of the thyroid

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

gland, and provided a single portion of daily urine (before 12:00), followed by the determination of iodine concentration in the urine and calculation of the median ioduria. An analysis of samples of table salt obtained from households was conducted to check for iodine (potassium iodate) using a rapid qualitative analysis method. Blood samples were taken to determine the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroid peroxidase (Anti-TPO antibodies), selenium, and zinc in the serum.

RESULTS. The median ioduria was 87.35 (≥ 150) $\mu\text{g/l}$. The proportion of households using iodised salt was 23% ($n=23$). Moderate increased iodine intake was observed in 12% of women; appropriate iodine intake — 15%; and insufficient iodine intake — 73%. Only 23% of women use iodised salt, and 6% regularly take iodine-containing medications, indicating inappropriate iodine consumption and a near-complete absence of iodine prevention in the at-risk group for iodine deficiency diseases. The median TSH level was 1.19 mIU/l, which falls within the reference range (0.4–4 mIU/l). The median selenium concentration was 0.098 $\mu\text{g/ml}$, which also corresponds to the reference range (0.07–0.12 $\mu\text{g/ml}$), with no significant differences in selenium concentration found between residents of Voronezh and surrounding areas. According to the results of the ultrasound of the thyroid gland, signs of thyroid pathology (nodular and autoimmune combined) were identified in 55% ($n=55$) of the examined pregnant women.

CONCLUSION. Extremely low levels of iodised salt consumption in households have been identified and iodine deficiency intake was found in pregnant women.

KEYWORDS: women; pregnant people; pregnancy trimester first; iodine; iodine deficiency; thyroid gland; thyroid hormones.

АННОТАЦИЯ

В России повсеместно существует риск развития йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) из-за недостатка йода в рационе [1, 2, 3, 4]. Недостаточное поступление в организм йода приводит к разворачиванию цепи приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов щитовидной железы. Однако, если дефицит йода сохраняется достаточно долго, происходит срыв механизмов адаптации с последующим развитием ЙДЗ [5]. Основные группы риска, в которых последствия недостатка йода в питании наиболее серьезны, — беременные и кормящие женщины, дети от 0 до 3 лет [1, 3, 4]. Во время беременности потребность в тиреоидных гормонах, а следовательно, в йоде, увеличивается [1, 6]. Проживание в регионе легкого йододефицита, где отсутствует адекватная профилактика ЙДЗ, может стать причиной развития зоба у беременных женщин [7, 8]. Нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) у беременных женщин, в том числе при дефиците йода тяжелой и средней степени тяжести, может привести к гестозу, хронической внутриутробной гипоксии плода, угрозе прерывания беременности, аномалиям развития плода [9], нарушениями в формировании ЦНС у плода. У детей возникают необратимые дефекты в интеллектуальном развитии в случае недостаточности йода в период внутриутробного развития и в возрасте до 2 лет [10, 11].

Целью исследования было оценить йодную обеспеченность женщин в первом триместре беременности, проживающих в районах Воронежской области с различным уровнем потребления йода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение сентября-октября 2024 г. проводилось обследование 100 женщин в I триместре беременности. С целью охвата городского и сельского населения исследование проводилось в пяти районах Воронежской области: г. Воронеже — 65 женщин, г. Нововоронеже — 10 женщин, Бобровском районе — 10 женщин, Бутурлиновском районе — 10 женщин, Ольховатском районе — 5 женщин.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, все участники прослу-

шали информацию по проблеме и профилактике йододефицита и на добровольной основе подписали информированное согласие.

Обследование беременных включало: сбор анамнеза и анкетирование; осмотр врача-эндокринолога (пальпация ЩЖ, измерение антропометрических показателей (рост, вес)); определение в сыворотке крови уровня ТТГ, антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), селена, цинка; определение концентрации йода в моче, исследование образцов пищевой соли из их домохозяйств на наличие в них йода.

Для оценки приверженности населения методам профилактики ЙДЗ все участники исследования заполняли краткий опросник, важными вопросами в котором были: употребление йодированной соли, продуктов, богатых йодом, препаратов йода, а также вопросы о наличии эндокринной патологии и ряда сопутствующих заболеваний и приеме препаратов L-тироксина или тиреостатических препаратов.

Все участницы однократно сдали порцию дневной мочи (до 12:00). Оценка йодурии была выполнена микропланшетным вариантом пробирочного церий-арсенитового метода определения на базе клинико-биохимической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва (заведующая лабораторией к.м.н. Л.В. Никанкина, директор чл.-корр. РАН Н.Г. Мокрышева). Оценка адекватности потребления йода беременными, согласно национальными клиническими рекомендациями «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода», проводилась на основании международных эпидемиологических критериев, рекомендованных ВОЗ: более 500 мкг/л — чрезмерное потребление йода, 250–499 мкг/л — умеренное повышенное потребление йода, 150–249 мкг/л — нормальное потребление йода, менее 150 мкг/л — недостаточное потребление йода [12, 13, 3, 4, 6].

Исследование образцов пищевой поваренной соли, полученных из домохозяйств, на наличие йода (йодата калия) осуществлялось экспресс-методом качественного анализа. Принцип метода заключается в изменении окраски раствора крахмала при выделении свободного йода из соли после обработки ее тест-раствором. Степень изменения окраски оценивалась визуально.

Критериями включения в исследование были: подписанное информированное согласие, I триместр беременности, проживание в Воронежской области. Критерии невключения: получение препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования (рентгенконтрастные вещества, вводимые при обследованиях за 6 месяцев до исследования, другие препараты, содержащие фармакологические дозы йода выше 1000 мкг), наличие острого заболевания или обострение хронического заболевания.

Статистическая обработка

Обработка и анализ статистических данных проводились в программах MS Excel 2016 (Microsoft, США), Statistica 13 (StatSoft, США). Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или процентов от общего количества — частот (%). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводится расчет средних арифметических величин (M). Совокупности количественных показателей концентрации йода в биологических образцах описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

По результатам анкетирования сформирована сводка данных о рационе и употреблении йодированной соли; анализ данных проводился с использованием программы MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование с целью оценки йодной обеспеченности включило 100 женщин (18 лет и старше).

Характеристика когорты исследования: средний возраст составил 28,9 года (медианный интервал возраста — 27,5 года).

По данным анамнеза (анкеты обследуемых):

- прием левотироксина по поводу заболевания ЩЖ был у 3% женщин (n=3);
- сопутствующие эндокринные заболевания, нарушения углеводного обмена (включая сахарный диабет) у беременных отсутствовали;
- о наличии вредных факторов труда (токсические производства, ионизирующее облучение) не сообщила ни одна женщина.

По результатам анкетирования, утвердительные ответы о регулярном использовании йодированной соли в питании были получены от 32% (n=32) респондентов. Другие источники йода с пищей (такие как рыба, морепродукты, включая морские водоросли) употребляют с регулярностью 2 и более раз в неделю 47% беременных.

Методом экспресс-анализа качественная реакция на наличие йодата калия была получена в 23% (n=23) из 100 образцов соли, полученных в домохозяйствах беременных. Доля положительных результатов исследования проб соли на содержание йода в разрезе районов Воронежской области представлена на рисунке 1.

Для исследования на экскрецию йода с мочой было получено 100 проб от 100 беременных. Медианная концентрация йода в моче (мКЙМ) у беременных составила 87,35 мкг/л в целом по Воронежской области, при этом у беременных жительниц г. Воронеж мКЙМ составила 107,3 мкг/л (n=65) и была значимо выше, чем у жительниц районов области, у которых мКЙМ = 65,9 мкг/л (n=35), что отражено на рисунке 2.

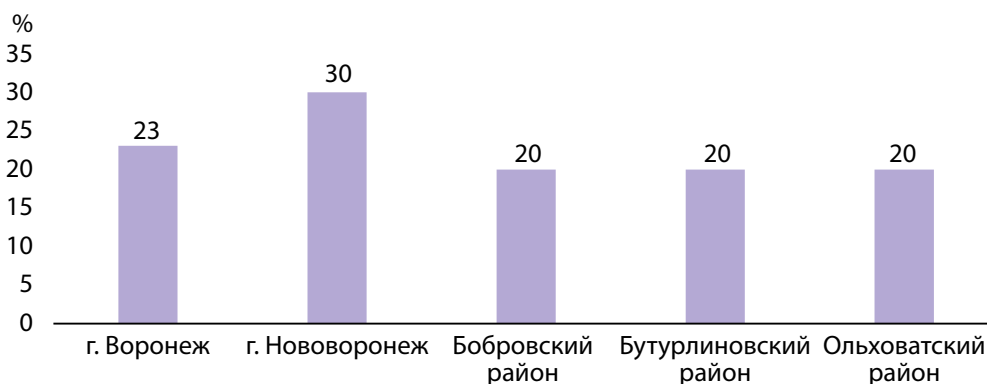


Рисунок 1. Доля положительных результатов исследования проб соли домохозяйств женщин в I триместре беременности на содержание йода в разрезе районов Воронежской области (%).

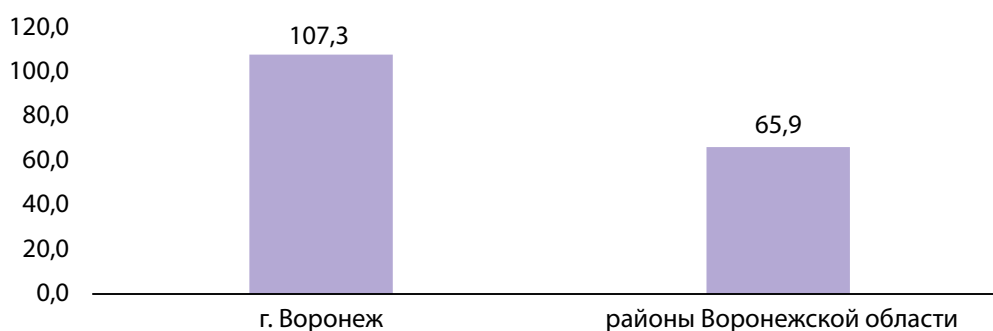


Рисунок 2. Показатели медианы концентрации йода в моче у беременных, мкг/л.

Таблица 1. Результаты исследования экскреции йода с мочой и анализа рационов питания беременных и кормящих Воронежской области

	мКЙМ у беременных, мкг/л
В целом по Воронежской области (n=100), из них:	87,35
жительницы г. Воронеж, (n=65)	107,3
жительницы районов области, (n=35)	65,9
регулярно употребляют йодированную соль	146,95 (32%)
регулярно получают препараты йодида калия (индивидуальная профилактика)	93,75 (6%)
не употребляют йодированную соль, но регулярно употребляют морскую рыбу и морепродукты и/или продукты, обогащенные йодом	74,1 (21%)

Анализ рациона беременных (n=100) показал, что:

- только 32% (n=32) беременных регулярно употребляют йодированную соль, в этой группе беременных мКЙМ составила 146,95 мкг/л, при этом 31% (n=31) беременных регулярно употребляют только йодированную соль (мКЙМ=145 мкг/л), 1% (n=1) беременных регулярно используют йодированную соль и получают профилактику препаратами йода;
- беременные жительницы г. Воронеж, которые регулярно используют йодированную соль в питании, имели более высокий показатель мКЙМ — 142,1 мкг/л (n=27) по сравнению с беременными г. Воронежа, которые не использовали йодированную соль (мКЙМ — 90,5 мкг/л, n=38);
- в группе беременных, не использующих йодированную соль, но регулярно (2 и более раз в неделю) употребляющих морскую рыбу и морепродукты (в т.ч. морские водоросли), мКЙМ составила 74,1 мкг/л (n=21);
- только 6% беременных регулярно получают препараты йодида калия, в этой группе беременных мКЙМ составляет 93,75 мкг/л, при этом 5 из 6 беременных этой группы не употребляют йодированную соль (табл. 1).

По результатам анализа лабораторных исследований (ТТГ, АТ-ТПО, цинка и селена) у беременных получены следующие данные:

- медиана уровня ТТГ составила 1,19 мЕд/л, что соответствует референсному интервалу (0,4–4 мЕд/л).

Дополнительно проведен анализ случаев повышения уровня ТТГ более 2,5 мЕд/л. Выявлено 6 беременных:

- у 4 из 6 уровень ТТГ не превышал верхней границы референсного значения, и титр АТ-ТПО не был повышен (что не рассматривается как нарушение функции ЩЖ), у 2 беременных зафиксирован уровень ТТГ >4 мЕд/л (клиническая ситуация требует уточнения);
- сниженный уровень селена (менее 0,07 мкг/мл) выявлен у 1% обследованных (n=1);
- в целом по области у беременных медианная концентрация селена составила 0,098 мкг/мл, что соответствует референсному интервалу (0,07–0,12 мкг/мл), достоверных различий в концентрации селена среди жителей города Воронежа и районов не установлено;
- сниженный уровень цинка (менее 0,75 мкг/мл) выявлен у 3% обследованных (n=3).

В целом по области у беременных медианная концентрация цинка составила 1,02 мкг/мл, что соответствует референсному интервалу (0,75–1,5 мкг/мл), медианная концентрация цинка среди жителей районов была несколько ниже по сравнению с жителями города Воронежа.

ОБСУЖДЕНИЯ

ЙДЗ можно предупредить [1, 3, 4]. В нашей стране накоплен уникальный опыт ликвидации йододефицитных заболеваний, который был перенят многими странами мира [14]. Основными способами профилактики йододефицита является массовое использование йодированной соли и применение препаратов йодида калия среди групп риска развития ЙДЗ [1, 3, 4, 15]. Массовая профилактика йододефицитных заболеваний с помощью йодированной соли — наиболее эффективный метод, рекомендованный ВОЗ, практически не требующий затрат из федерального бюджета [14]. В нашей стране использование йодированной соли было введено в 1999 г. постановлением правительства РФ № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» [1, 2].

В начале 1970-х, уже через 10 лет после организации на общегосударственном уровне мероприятий по профилактике ЙДЗ, по результатам проведенных всесоюзных исследований было объявлено, что эндемический зоб как массовое заболевание «ликвидирован или находится на грани ликвидации».

Несмотря на комплекс мероприятий, направленных на реализацию Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года, утвержденной распоряжением правительства РФ от 29.06.2016 г. №1364, в т.ч. предусматривающей поставки йодированной соли в организации торговли, пищеблоки учреждений здравоохранения, детские сады, школы и др. учреждения, и обязательное использование йодированной соли (ЙС) в питании обучающихся общеобразовательных учреждений (СанПиН 2.4.5.2409-08 с 01.01.2020 г.), в России отсутствует единая государственная политика в сфере профилактике ЙДЗ, охватывающая все население страны, что является главной причиной ежегодного роста заболеваемости патологиями ИЦЖ в РФ.

Результат исследования, проведенного в Воронежской области, показывает, что во всех районах исследования выявлен крайне низкий уровень употребления йодированной соли в домохозяйствах, составляющий 23% при рекомендованном ВОЗ уровне более 90%.

Результаты анализа рациона питания беременных наглядно демонстрируют низкую приверженность этой когорты к профилактике йодного дефицита путем использования йодированной соли. Также на низком уровне

находится употребление йода из других источников пищи (рыба, морепродукты и морские водоросли) — только у 47% беременных.

По результатам исследования экскреции йода с мочой у беременных (всего 100 женщин) в целом для Воронежской области установлено недостаточное потребление йода в данной когорте (мКЙМ у беременных — 87,5 мкг/л, при уровне адекватной обеспеченности >150 мкг/л). Беременные, проживающие в г. Воронеже, имели более высокий показатель экскреции йода с мочой (мКЙМ=107,3 мкг/л, n=65) по сравнению с жительницами районов области (мКЙМ — 65,9 мкг/л, n=45), однако для обеих групп показатель указывает на недостаточную йодную обеспеченность.

Беременные жительницы г. Воронежа, которые регулярно используют йодированную соль, имели наиболее высокий показатель мКЙМ = 146,95 мкг/л (n=32), однако не соответствующий критериям нормальной йодной обеспеченности, по сравнению с беременными г. Воронеж (n=35), которые не использовали йодированную соль в питании (мКЙМ — 88,8 мкг/л).

При анализе рационов беременных установлено, что женщины, которые не употребляют йодированную соль и не получают индивидуальную йодную профилактику препаратами йодида калия, а получают йод только из других источников питания (морская рыба, морепродукты и морские водоросли) имели самые низкие показатели йодной обеспеченности (см. табл. 1).

Настораживает ситуация с практически полным отсутствием йодной профилактики в группах риска развития йододефицитных заболеваний, назначаемой врачами-специалистами согласно действующим Клиническим рекомендациям: только 6% беременных заявили о регулярном приеме йодсодержащих лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлен крайне низкий уровень употребления йодированной соли в домохозяйствах (доля положительных результатов — 17,1% при рекомендованном ВОЗ 90%) [3, 4, 6].
2. Отмечена недостаточность йодной профилактики в группах риска развития йододефицитных заболеваний по результатам анкетирования (только 32% регулярно используют йодированную соль в питании, 47% беременных регулярно используют другие источники йода с пищей, 6% беременных принимают препараты йода).
3. Установлено недостаточное потребление йода у беременных (мКЙМ у беременных — 87,5 мкг/л, при уровне адекватной обеспеченности >150 мкг/л) [12, 13, 3, 4, 6].

За почти 20 лет, на фоне отсутствия системных профилактических мероприятий и крайне низкого уровня использования йодированной соли в домохозяйствах, ситуация с йодной обеспеченностью населения Воронежской области в целом ухудшилась и соответствует легкой степени тяжести йодного дефицита, также недостаточность потребления йода установлена в группах риска у беременных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и соавт. Дефицит йода — угроза здоровью и развитию детей России. Пути решения проблемы. Национальный доклад. М., 2006; 1–52. [Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, i soavt. Deficit joda — угроза zdorovju i razvitiju detej Rossii. Puti reshenija problemy. Nacionalnyj doklad. M., 2006; 1–52. (In Russ.)]
2. Герасимов Г.А. Как достичь цели устранения йододефицитных заболеваний в России: проблемы и решения. (Обзор). М.: 2008; 8–23. [Gerasimov GA. Kak dostich celi ustraneniya jododeficitnyh zabolevanij v Rossii: problemy i reshenija. (Obzor). M.: 2008; 8–23. (In Russ.)]
3. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF, and World Health Organization. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001; 1–55
4. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, UNICEF, and World Health Organization. *Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: A Guide for Programme Managers*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2007; 1–94
5. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., Платонова Н.М., Петрова В.Н., и др. Профилактика йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин. Методические рекомендации под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова и чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. 2009; 1–45 [Troshina EA, Abdulkhabirova FM, Platonova NM, Petrova VN, Sekinaeva AV, Tarasova NI, Petrukhin VA. Prevention of iodine deficiency diseases in pregnant and breastfeeding women. Methodological recommendations edited by Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences II. Dedov and Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences G.A. Melnychenco. 2009; 1–45]
6. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*, 2009;30(4):376–408. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
7. Bahadur CT. Iodine status of pregnant women in iodine-sufficient regions: A tertiary care unit experience. *Indian J Public Health*. 2023;67(1):41–46. doi: https://doi.org/10.4103/ijph.ijph_831_22
8. Shenhav S, Benbassat C, Gefel D, et al. Can Mild-to-Moderate Iodine Deficiency during Pregnancy Alter Thyroid Function? Lessons from a Mother-Newborn Cohort. *Nutrients*. 2022;14(24):5336. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14245336>
9. Poppe K, Glinioer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003;9(2):149–161. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg012>
10. Врожденные заболевания. — Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения: [сайт]. – 2023. – 27 февр. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects> (дата обращения: 10.07.2025) [Congenital Diseases. – Text: electronic // World Health Organization: [website]. – 2023. – 27 February. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects> (accessed: 10 July 2025)]

11. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширяева Т.Ю., Вадина Т.А., Нагаева Е.В., и др. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». // *Проблемы Эндокринологии*. 2022. — Т. 68. — №2. — С. 90-103. [Peterkova VA, Bezlepkina OB, Shiryayeva TU, Vadina TA, Nagaeva EV, et al. Clinical guideline of «congenital hypothyroidism». *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):90-103. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12880>
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. М.: Медицина, 2007; 661–663 с. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaja VM. *Fundamental'naja i klinicheskaja tiroidologija*. M.: Medicina, 2007; 661–663s. In Russian]
13. Герасимов Г., Акопян Т.Е., Басалисьян М.С., Овакимян Л.М., Акопян М.Г., Эрикян Н.М. Полное устранение дефицита йода в питании населения армении путем всеобщего йодирования пищевой поваренной соли. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2006. — Т.2. — №3. — С. 51-55. [Gerasimov G, Akopyan TE, Basalysyan MS, Ovakimyan LM, Akopyan MG, Ericyan NM. Elimination of Iodine Deficiency in Armenia by Universal Salt Iodination. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006;2(3):51-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20062351-55>
14. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. и др. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы. — М.: 2002 [Gerasimov GA, Fadeev VV, Sviridenko NYu, et al. Iodine Deficiency Diseases in Russia. A Simple Solution to a Complex Problem. Moscow, 2002]
15. Zimmermann MB. Symposium on 'Geographical and geological influences on nutrition': Iodine deficiency in industrialised countries. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(1):133-143. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665109991819>

Рукопись получена: 31.07.2025. Одобрена к публикации: 26.08.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Волынкина Анна Петровна**, к.м.н., доцент [Anna P. Volynkina, PhD, Associate Professor], адрес: 394006, Россия, г. Воронеж, ул. Ворошилова 1/6, кв. 20 [address: apt. 20, 1/6 Voroshilova st., 394006, Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-6224>; SPIN-код: 8456-7412, e-mail: Anna-volynkina@mail.ru

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

Маколина Наталья Павловна [Natalya P. Makolina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-7574>; e-mail: makolina.natalia@endocrincentr.ru

Самофалова Ольга Васильевна [Olga V. Samofalova]; e-mail: Anna-volynkina@mail.ru

Бабий Наталья Викторовна [Natalia V. Babii]; e-mail: natababiy8@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Волынкина А.П., Трошина Е.А., Маколина Н.П., Самофалова О.В., Бабий Н.В. Оценка йодной обеспеченности женщин в первом триместре беременности, проживающих в районах // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13646>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volynkina AP, Troshina EA, Makolina NP, Samofalova OV, Babii NV. The assessment of iodine sufficiency in women in the first trimester of pregnancy living in areas of the Voronezh region with varying levels of iodine consumption. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13646>

ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ЗАДАЧЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© Н.В. Тарбаева*, А.В. Манаев, А.Ю. Корнелюк, М.В. Годзенко, К.В. Иващенко, А. Шевэ, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

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

ОБОСНОВАНИЕ. Дифференциальная диагностика образований надпочечников (аденом, аденокортикального рака (АКР), феохромоцитом) остается сложной задачей из-за схожести их характеристик при стандартной компьютерной томографии (КТ). Двухэнергетическая КТ (ДЭКТ) обладает потенциалом для улучшения дифференциации за счет анализа спектральных характеристик, однако ее роль в диагностике образований надпочечников изучена не в полной мере.

ЦЕЛЬ. Исследование диагностической ценности характеристик ДЭКТ в дифференциальной диагностике образований надпочечников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование (данные ДЭКТ за 2023–2024 гг.). Анализировали параметры моноэнергетических изображений 40, 70 и 80 кэВ, карт разложения вода-йод, жир-йод и вода-жир. Статистический анализ включал тесты Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни, ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выборка включала 74 пациента с данными ДЭКТ (медианный возраст — 46,0 лет, межквартильный интервал (39,3–57,9); 48 женщин). Наибольшая дискриминативная способность для дифференциации АКР и аденом высокой плотности выявлена у среднего значения рентгеновской плотности изображений 70 кэВ в отсроченной фазе (AUC=0,92; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,82–0,99; $p=0,001$), а для АКР и феохромоцитом — у стандартного отклонения концентрации воды на карте вода-жир в отсроченной фазе (AUC=0,89; 95% ДИ: 0,79–0,97; $p=0,001$). Для дифференциации аденом и феохромоцитом ключевым признаком стал максимум рентгеновской плотности на изображении 70 кэВ в отсроченной фазе (AUC=0,82; 95% ДИ: 0,72–0,92; $p<0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ДЭКТ демонстрирует высокую диагностическую точность в дифференциации образований надпочечников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: двухэнергетическая компьютерная томография; классификация; образование надпочечника; аденокортикальный рак; аденома; феохромоцитома.

DUAL-ENERGY CT FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ADRENAL LESIONS

© Natalya V. Tarbaeva*, Almaz V. Manaev, Anastasya Yu. Kornelyuk, Mariya V. Godzenko, Kseniya V. Ivaschenko, Anastassia Chevais, Galina A. Melnichenko, Natalya G. Mokrysheva

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Adrenal lesion characterization remains a diagnostic challenge due to overlapping imaging features. Dual-energy CT (DECT) shows promise for identifying image-based biomarkers but requires further validation.

AIM: To evaluate the diagnostic utility of DECT in differentiating adrenal lesions.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective single-center study analyzed DECT data. Parameters from 40/70/80 keV virtual monoenergetic images and water-iodine/fat-iodine/water-fat decomposition maps were evaluated. Statistical analysis included Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, ROC tests.

RESULTS: The cohort included 74 patients (median age 46.0 years (39.3–57.9), 48 women). For ACC and adenomas differentiation, mean 70 keV delayed phase attenuation showed the highest discriminative value (AUC=0.92; 95% CI: 0.81–1.00; $p=0.001$). For ACC and pheochromocytomas, standard deviation delayed phase water concentration (water-fat maps) achieved the highest diagnostic performance (AUC=0.89; 95% CI: 0.79–0.97; $p=0.001$). Maximum 70 keV delayed phase attenuation best distinguished adenomas from pheochromocytomas (AUC=0.82; 95% CI: 0.71–0.92; $p<0.001$).

CONCLUSION: DECT has proven its diagnostic value in the differential diagnosis of adrenal lesions.

KEYWORDS: dual-energy computed tomography; classification; adrenal lesion; adrenocortical carcinoma; adenoma; pheochromocytoma.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Дифференцирование инциденталом надпочечников, выявляемых различными методами инструментальной диагностики, представляет собой диагностическую проблему, имеющую важное значение для определения дальнейшей тактики лечения и прогноза пациента. По данным литературы, при компьютерной томографии (КТ) частота обнаружения инциденталом достигает 3–8% [1]. Хотя КТ с контрастным усилением (КУ) считается «золотым стандартом» для визуализации опухолей надпочечников, ее эффективность ограничена при дифференцировании аденом и злокачественных новообразований — адренокортикального рака (АКР) и феохромоцитом из-за значительного совпадения их характеристик на КТ [2]. В свою очередь, двухэнергетическая КТ (ДЭКТ) или спектральная КТ — это модификация КТ-исследования, при котором сканирование осуществляется при двух различных уровнях энергии рентгеновского излучения. Это позволяет выходить за рамки оценки рентгеновской плотности и дает возможность различать материалы за счет различного коэффициента ослабления рентгеновского излучения при разных энергиях разными тканями. ДЭКТ позволяет реконструировать виртуальные не-контрастные изображения (ВНИ), монохроматические изображения и карты распределения концентраций различных материалов (например, пары жир-вода, жир-йод, вода-йод) [3].

В зарубежной литературе имеются единичные, представляющие научный интерес публикации, посвященные применимости ДЭКТ в дифференциальной диагностике образований надпочечников, преимущественно — дифференциации аденом от метастазов. Так, в исследовании [4] проведен анализ изображений венозной фазы 160 образований надпочечников размером более 10 мм (104 аденомы, 56 метастазов). Получено, что значение концентрации йода аналогично рентгеновской плотности нативных изображений КТ с точки зрения дифференцирования аденом и метастазов (чувствительность 78%, специфичность 71%), в то время, как характеристика «концентрация йода»/«рентгеновская плотность ВНИ» продемонстрировала лучшую дискриминативную способность с чувствительностью 95% и специфичностью 95% при использовании порога 6,7. Кроме того, в исследовании по изучению возможностей ДЭКТ в дифференциальной диагностике аденом надпочечников от неаденом (преимущественно метастазы) [5] было показано, что значение жировой фракции, вычисляемое на основе алгоритма разложения на 3 компонента в ДЭКТ (вода, йод и жир) в венозной фазе КТ, обладает более высокой чувствительностью в выявлении аденом по сравнению с традиционными пороговыми значениями рентгеновской плотности на нативных изображениях. Так, при 100% специфичности чувствительность выявления аденом по жировой фракции составила 59%, тогда как при использовании порога ≤ 10 HU на нативных изображениях — 28%.

Также имеются публикации по исследованию применимости ДЭКТ в дифференциации аденом от феохромоцитом. В публикации [6] анализирова-

лись изображения ДЭКТ пациентов с патологически подтвержденными аденомами надпочечников (70 случаев) и феохромоцитомами (15 случаев). Авторы реконструировали виртуальные моноэнергетические изображения (ВМИ) при 40, 70 и 100 кэВ и исследовали различные параметры, включая концентрацию йода в артериальной и венозной фазах КТ, эффективное атомное число и наклон графика зависимости рентгеновской плотности в единицах Хаунсфилда (HU) от величины энергии. ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую точность ВМИ при энергии 40 кэВ, концентрации йода в артериальной фазе и наклон графика зависимости рентгеновской плотности в HU от величины энергии. Значения AUC составили 0,818, 0,736 и 0,817 соответственно для дифференцировки аденом от феохромоцитом.

Важно отметить, хотя ДЭКТ и продемонстрировала перспективность в дифференциации различных поражений надпочечников на примере аденом и метастазов, аденом и феохромоцитом, в существующих работах нет конкретных доказательств ее применимости для диагностики других классов образований надпочечников, таких, как АКР. В свою очередь, уже накопленный опыт применения ДЭКТ доказывает, что методика может привести к сокращению количества исследований, снижению лучевой нагрузки, общей экономии средств и улучшению качества диагностики пациентов, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование диагностической ценности характеристик ДЭКТ в дифференциальной диагностике образований надпочечников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, референс-центр лучевых методов диагностики.

Время исследования. С ноября 2024-го по август 2025 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Целевая популяция определялась критериями включения и исключения.

Критерии включения: наличие в медицинской базе данных результатов проведения ДЭКТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — Центр) в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазу КУ; возраст ≥ 18 лет; наличие патоморфологического заключения.

Критерии исключения: наличие артефактов движения на изображениях ДЭКТ в области надпочечников; диагноз, отличный от аденомы, феохромоцитомы, адренокортикальный рак; максимальная плотность солидного компонента менее 20 HU в случае аденом.

Блок-схема формирования выборки исследования приведена на рисунке 1.



Рисунок 1. Блок-схема формирования выборки.

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

Участники исследования подбирались в соответствии с критериями отбора до включения в исследование с формированием «удобной» для наблюдения исследователями выборки пациентов с образованиями надпочечников, зарегистрированных в медицинской информационной системе.

Дизайн исследования

Одноцентровое несравнительное одномоментное ретроспективное исследование.

Получение КТ-изображений и извлечение характеристик ДЭКТ

Изображения получены при положении пациента на спине с использованием компьютерного томографа Revolution CT (GE Healthcare, США) с использованием метода быстрого чередования напряжения на рентгеновской трубке между двумя уровнями 80 и 140 кВ во время одного оборота трубки. Сила тока на трубке 485 мА в артериальной и венозной фазе, 280 мА — в отсроченной фазе, 200 мА — в нативной фазе КТ. Сканирование выполнялось в спиральном режиме. Ширина коллимации — 128x0,625 мм, толщина среза — 0,625/1,25 мм, интервал между срезами — 1,25 мм, питч — 0,992.

Контрастное усиление осуществлялось с использованием двухколбового автоматического инжектора Medrad Stellant (Bayer, Германия) со скоростью подачи 3,5–4 мл/с в течение всего периода сканирования. Артериальная фаза проводилась через 10 секунд после срабатыва-

ния болюсного триггера, установленного на нисходящей части аорты на уровне диафрагмы (120 HU). Венозная фаза выполнялась на 30-й секунде от момента триггера, а отсроченная — через 10–15 минут после введения контрастного вещества.

Данные ДЭКТ получены с использованием специализированного программного обеспечения AW Server 3.2 Ext 6.0 (GE Healthcare, США). Оценка рентгеновской плотности и характеристик тканевых структур осуществлялась по монохроматическим изображениям 40, 70, 80 кэВ, картам двухкомпонентного разложения йод-вода, йод-жир и вода-жир.

Определение характеристик ДЭКТ проводил врач-рентгенолог с опытом работы более 5 лет. Проводился слепой анализ без доступа к клинической информации во избежание объект-ориентированных различий в интерпретации изображений ДЭКТ. Среднее, максимальное и минимальное значение рентгеновской плотности на изображениях 40, 70 и 80 кэВ, концентрации всех материалов в картах вода-йод, жир-йод и вода-жир измерялись путем ручного размещения округлой области интереса. Область интереса размещалась внутри образований надпочечников, охватывая максимально возможную сплошную зону на уровне сечения с максимальным диаметром очага, при этом избегая некротических и кистозных участков, кальцификации, нормальной паренхимы надпочечников, окружающей жировой ткани и сосудов. Также проводили измерения аналогичной методикой тех же показателей ДЭКТ для здоровой ткани надпочечников. Анализ подверглись артериальная, венозная и отсроченная фазы ДЭКТ в рамках стандартного протокола Центра.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью языка программирования Python 3.9.21. В рамках описательной статистики количественные переменные выражены через медиану и межквартильный интервал, категориальные переменные выражены через частоту. Для сравнения количественных переменных среди анализируемых групп использовали тест Краскела-Уоллиса, для попарных сравнений применяли непараметрический тест Манна-Уитни, для сравнения категориальных переменных в группах — критерий χ^2 .

Однофакторный анализ данных

Однофакторный анализ проводили в 2 этапа: сначала среди всех характеристик изображений и карт ДЭКТ с применением теста Краскела-Уоллиса выбрали те, которые характеризуются статистически значимыми различиями среди 3 классов: АКР, аденомы и феохромоцитомы. После отсеечения неинформативных признаков проводили попарные сравнения с применением теста Манна-Уитни. На обоих этапах анализа проводили коррекцию на множественные сравнения. На первом этапе проводили глобальную коррекцию для всех тестов Краскела-Уоллиса с применением метода Бенджамини-Хохберга со значением $FDR=0,05$. На втором этапе проводили локальную коррекцию на множественные сравнения с применением поправки Бонферрони. В рамках однофакторного анализа данных для определения размера эффекта значимых признаков использовали метрики AUC, чувствительность и специфичность при попарных сравнениях, соответствующие максимальному значению индекса Юдена. Уровень значимости во всех случаях приняли равным 0,05.

Оценка 95% доверительного интервала

95% доверительные интервалы (95% ДИ) для значений медианы, чувствительности, специфичности и AUC в рамках однофакторного анализа оценивались с использованием непараметрического бутстрапа с количеством бутстрап-выборок, равным 1000.

Этическая экспертиза

Исследование рассмотрено и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (код протокола 20, 13.11.2024). Все пациенты дали письменное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание выборки

Среди 74 пациентов, включенных в исследование, у 48 пациентов (65%) было выявлено образование надпочечника справа, а у 26 (35%) — слева. Образования были разделены на 3 класса — аденомы высокой плотности (26 случаев), АКР (10 случаев) и феохромоцитомы (38 случаев). При анализе связи пола и возраста пациентов с классами образований надпочечников статистически значимой связи не обнаружено (табл. 1). В то же время имеется статистически значимая связь между объемом и классами образований надпочечников, наибольший объем характерен для АКР, наименьший — для аденом.

Основные результаты исследования

Однофакторный анализ характеристик ДЭКТ

Анализировались данные 3 классов образований надпочечников (АКР, аденомы, феохромоцитомы).

После проведения тестов Краскела-Уоллиса и тестов Манна-Уитни с коррекцией на множественные сравнения согласно алгоритму, описанному в разделе «Однофакторный анализ данных», в таблице 2 приведены 5 наиболее информативных (по значению AUC) признаков для каждой пары анализируемых диагнозов.

Наиболее информативными признаками для дифференциации АКР и аденом высокой плотности оказались характеристики с карт жир-йод (среднее значение концентрации жира) и вода-йод (среднее и максимальное значение концентрации воды) в артериальной и венозной фазе КТ. В отсроченной фазе наиболее информативными являются признаки карт 80 кэВ (среднее и максимальное значение рентгеновской плотности). При этом характеристикой с наибольшим значением AUC и при этом с максимальным значением чувствительности к АКР является среднее значение рентгеновской плотности на карте 80 кэВ в отсроченной фазе ($AUC=0,92$; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,82–0,99; $p<0,001$) с пороговым значением 28,4 HU, что позволяет утверждать, что среднее значение рентгеновской плотности на карте 80 кэВ в отсроченной фазе более 28,4 HU характерно для АКР, а меньше или равно — для аденом высокой плотности (чувствительность 100% (95% ДИ 88–100%) и специфичность 81% (95% ДИ 69–96%)) (рис. 2).

Таблица 1. Описательная статистика выборки и результаты теста Краскела-Уоллиса/теста хи-квадрат

Характеристика	Диагноз			p-value
	АКР	Аденома высокой плотности	Феохромоцитома	
Медиана возраста (межквартильный интервал), лет	40,0 (33,4–42,5)	49,5 (40,8–61,1)	48,0 (40,0–57,4)	0,24
	46,0 (39,3–57,9)			
Медиана объема (межквартильный интервал), мл	128,0 (64,7–187,5)	11,0 (7,7–29,7)	36,8 (14,6–86,2)	<0,001
	29,8 (10,7–86,2)			
Количество женщин	7	15	26	0,63
Общее количество случаев	10	26	38	

Таблица 2. Диагностическая ценность характеристик ДЭКТ

Характеристика ДЭКТ	AUC (95% ДИ)	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Пороговое значение, для АКР/ феохромоцитомы значение больше или меньше	p-value
Дифференциация аденом и АКР					
Артериальная фаза					
усреднение (жир (йод))	0,92 (0,81–1,00)	0,88 (0,76–1,00)	0,92 (0,65–1,00)	1021,00, >	0,001
max (вода (йод))	0,91 (0,79–1,00)	0,88 (0,75–1,00)	0,92 (0,62–1,00)	1054,00, >	0,002
Венозная фаза					
усреднение (вода (йод))	0,91 (0,80–0,99)	1,00 (0,75–1,00)	0,69 (0,58–1,00)	1025,00, >	0,002
Отсроченная фаза					
усреднение (изобр. 80 кэВ)	0,92 (0,82–0,99)	1,00 (0,88–1,00)	0,81 (0,69–0,96)	28,40, >	0,001
max (изобр. 80 кэВ)	0,91 (0,81–0,99)	1,00 (0,75–1,00)	0,69 (0,58–1,00)	60,00, >	0,002
Дифференциация феохромоцитом и АКР					
Венозная фаза					
усреднение (вода (йод))	0,89 (0,75–0,99)	0,75 (0,63–1,00)	0,90 (0,53–1,00)	1032,00, >	0,001
усреднение (жир (йод))	0,87 (0,74–0,97)	0,75 (0,623–1,00)	0,90 (0,47–0,97)	1023,00, >	0,001
Отсроченная фаза					
стандарт откл. (вода (жир))	0,89 (0,79–0,97)	1,00 (0,88–1,00)	0,74 (0,63–0,95)	430,30, ≤	<0,001
стандарт откл. (йод (вода))	0,89 (0,78–0,97)	1,00 (0,88–1,00)	0,74 (0,63–0,95)	5,40, ≤	0,001
стандарт откл. (жир (вода))	0,88 (0,76–0,97)	1,00 (0,88–1,00)	0,74 (0,63–0,95)	418,70, ≤	0,001
Дифференциация феохромоцитом и аденом					
Артериальная фаза					
max (изобр. 70 кэВ)	0,82 (0,71–0,92)	0,82 (0,61–1,00)	0,77 (0,50–0,96)	108,00, >	<0,001
max (изобр. 80 кэВ)	0,82 (0,71–0,92)	0,79 (0,61–1,00)	0,73 (0,46–0,96)	61,00, >	<0,001
Отсроченная фаза					
max (изобр. 70 кэВ)	0,82 (0,72–0,92)	0,84 (0,74–0,97)	0,77 (0,58–0,92)	110,00, >	<0,001
усреднение (изобр. 70 кэВ)	0,80 (0,69–0,91)	0,79 (0,55–0,97)	0,73 (0,54–0,96)	54,00, >	<0,001
усреднение (изобр. 80 кэВ)	0,79 (0,68–0,90)	0,71 (0,61–1,00)	0,81 (0,46–0,92)	28,00, >	<0,001

Примечание: в таблицах для обозначений признаков приняты следующие сокращения: max — максимальное значение, min — минимальное значение, усреднение — среднее значение. При анализе карт концентраций веществ на первом месте в паре указан материал, для которого определяется признак.

В рамках задачи дифференциальной диагностики АКР и феохромоцитом наиболее информативными являются признаки с карт вода-йод (среднее значение концентрации воды) и жир-йод (среднее значение концентрации жира) в венозной фазе КТ и характеристики с карт вода-жир (стандартное отклонение концентрации воды), йод-вода (стандартное отклонение концентрации йода), жир-вода (стандартное отклонение концентрации жира) в отсроченной фазе. Признаком с максимальным значением AUC и наибольшей чувствительностью к АКР является стандартное отклонение концентрации воды на карте вода-жир в отсроченной фазе (AUC=0,89; 95% ДИ: 0,79–0,97; p=0,001) с пороговым значением 430,3 мг/см³, что позволяет утверждать, что стандартное отклонение концентрации воды на карте вода-жир в отсроченной фазе более 430,3 мг/см³ характерно для феохромоцитом, а меньше или равно — для АКР (чувстви-

тельность 100% (95% ДИ 88–100%) и специфичность 74% (95% ДИ 63–95%)) (рис. 3).

Лучше всего для дифференциации феохромоцитом и аденом в анализируемой выборке показали себя признаки с карт 70 и 80 кэВ в артериальной и отсроченной фазах (максимальное и среднее значение рентгеновской плотности). Признаком с наибольшими значениями AUC и чувствительностью (к феохромоцитомам) является максимальное значение рентгеновской плотности на карте 70 кэВ в отсроченной фазе (AUC=0,82; 95% ДИ: 0,72–0,92; p<0,001) с пороговым значением 110 HU, что позволяет утверждать, что максимум рентгеновской плотности на карте 70 кэВ в отсроченной фазе более 110 HU характерен для феохромоцитомы, а меньше или равно — для аденомы высокой плотности (чувствительность 84% (95% ДИ 74–97%) и специфичность 77% (95% ДИ 58–92%)) (рис. 4).

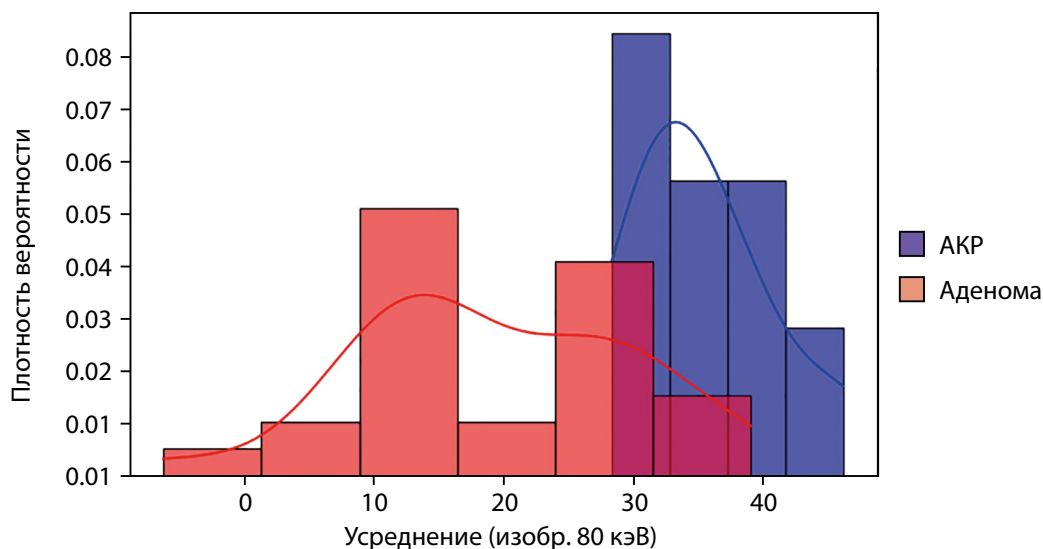


Рисунок 2. Гистограмма для среднего значения рентгеновской плотности на карте 80 кэВ в отсроченной фазе КТ.

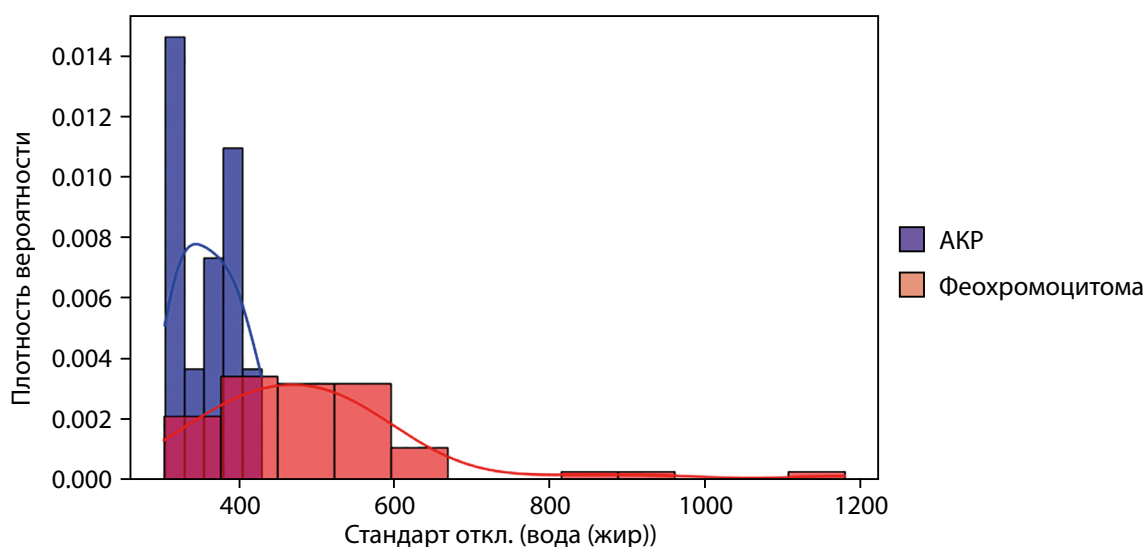


Рисунок 3. Гистограмма для стандартного отклонения концентрации воды на карте вода-жир в отсроченной фазе КТ.

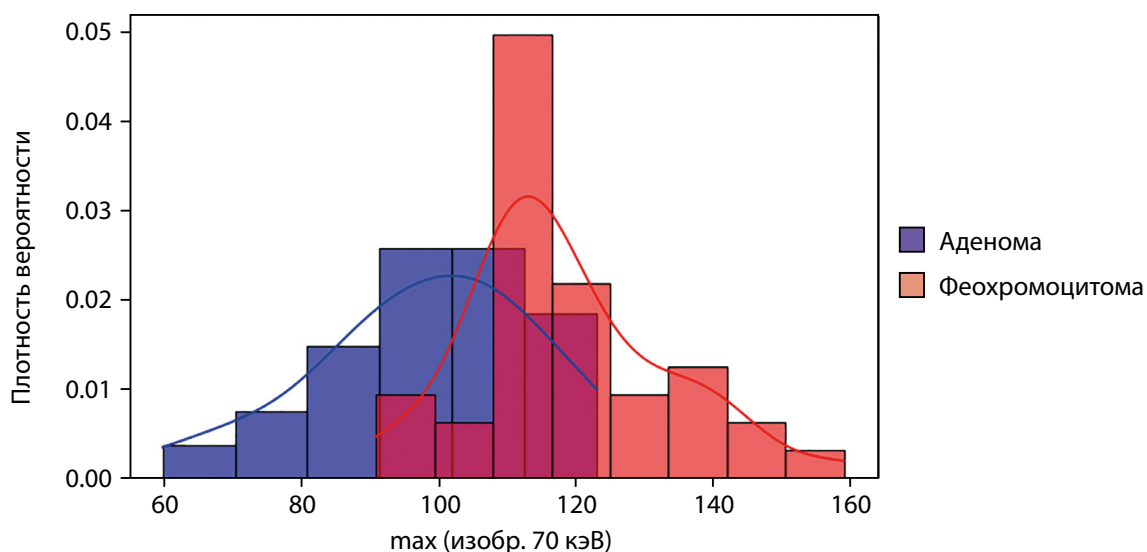


Рисунок 4. Гистограмма для максимального значения рентгеновской плотности на карте 70 кэВ в отсроченной фазе КТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно накопленному опыту, известно, что ДЭКТ является перспективным инструментом для описания образований надпочечников, однако на настоящее время ее диагностическая эффективность до конца не выяснена по причине немногочисленности выборки пациентов с результатами ДЭКТ в публикациях и трудозатратности процедуры сбора данных ДЭКТ. В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе отсутствуют исследования по применимости ДЭКТ в дифференциальной диагностике аденокортикального рака (АКР) — одной из важнейших проблем эндокринологии.

Наши результаты показывают, что наиболее информативным параметром в дифференциальной диагностике АКР и аденом высокой плотности, является максимальное значение рентгеновской плотности солидного компонента опухоли на монохроматическом изображении 70 кэВ в отсроченной фазе. Анализируемая выборка характеризуется более высокими значениями данного признака для АКР по сравнению с аденомами (для АКР характерны значения более 28,4 HU). Полученный результат согласуется с ожиданиями и связан с тем, что АКР характеризуются замедленным вымыванием контрастного вещества, что проявляется более высокими значениями рентгеновской плотности в отсроченной фазе на карте 70 кэВ.

Также значимыми диагностическими критериями для дифференциальной диагностики аденом и АКР являются признаки с карт вода-йод и жир-йод. Примечательно, что анализируемая выборка характеризуется более высокими значениями концентрации жирового компонента в АКР по сравнению с аденомами (для АКР характерно среднее значение концентрации жира на карте жир-йод в артериальной фазе больше 1021 мг/см³). Ожидалось, что аденомы надпочечников содержат большее количество внутриклеточного жира, а АКР должен характеризоваться меньшим содержанием жира или его отсутствием — данный параметр используется для их идентификации на нативных изображениях КТ. Однако важно понимать, что результаты исследования, демонстрирующие более высокие значения концентрации жира в АКР по сравнению с аденомами надпочечников при двухкомпонентном разложении жир-йод, не отражают реальное содержание жирового компонента в тканях, а связаны с особенностями двухкомпонентного разложения в ДЭКТ и особенностями анатомии исследуемых тканей. Карта жир-йод предполагает, что каждый воксель содержит только два материала. Однако АКР также включает компоненты, неучтенные в модели: кровь, плотный солидный компонент, которые в силу ограничений двухкомпонентной модели интерпретируются как жир. Поэтому необходимо подчеркнуть, что значения на картах ДЭКТ могут использоваться с целью дифференциации образований надпочечников как количественный параметр, без привязки к реальной концентрации жира, в связи с несоответствиями предположений модели реальному составу образования. Кроме того, наш результат согласуется с результатами другой работы [7], в которой также получено, что аденомы (в том числе с высоким содержанием жира) характеризуются меньшим значением концентрации жира на картах жир-йод по сравнению

с отличными от аденом образованиями надпочечников (в исследовании рассматривали метастазы).

Публикации по дифференциальной диагностике феохромоцитом и АКР также не представлены в зарубежной и отечественной литературе. В нашей работе показано, что наиболее информативным является стандартное отклонение концентрации воды в тканях опухоли на карте вода-жир в отсроченной фазе со значением AUC 0,89 (для феохромоцитом характерны значения больше 430,3 мг/см³). Полученный результат может быть связан с большей гетерогенностью структуры феохромоцитом с чередованием гиперваскулярных и гиповаскулярных зон.

В дифференциальной диагностике аденом и феохромоцитом с помощью ДЭКТ наиболее информативным признаком является максимальное значение рентгеновской плотности солидного компонента опухоли на изображении 70 кэВ в отсроченной фазе КТ со значением AUC 0,82 (для феохромоцитом характерны значения более 110 HU). Информативность карты 70 кэВ в отсроченную фазу в дифференциальной диагностике аденом и феохромоцитом, вероятно, связана со значительным накоплением контрастного вещества феохромоцитами и возросшей вследствие этого ролью признаков, подчеркивающих эту разницу в накоплении контраста. Меньшая информативность карт концентраций различных пар материалов, хотя они, казалось бы, тоже должны подчеркивать разницу в накоплении йода, вероятно, связана с ограничениями двухкомпонентной модели разложений, которые уже обсуждались. В работе [6] по исследованию признаков ДЭКТ в дифференциальной диагностике аденом и феохромоцитом подчеркивается более высокая концентрация йода в феохромоцитомах в артериальную фазу. Наибольшей значимостью в данной работе характеризуются виртуальные монохроматические изображения 40 кэВ со значением AUC 0,818 (ДИ: 0,714–0,922). Кроме того, в данном исследовании подчеркивается, что низкий уровень энергии 40 кэВ обеспечивает лучшую дифференциацию аденом надпочечников и феохромоцитом по сравнению с более высокими энергиями 70 кэВ и 100 кэВ. В нашем исследовании информативность монохроматических изображений 70 и 80 кэВ оказалась выше, чем изображений 40 кэВ. Возможной причиной такого результата является факт того, что подходы к реконструкции монохроматических изображений в томографе Revolution CT производителя General Electric (который использовался в нашей работе) и для томографа IQon Spectral CT производителя Phillips (который использовался в работе [6]) значительно отличаются: если в General Electric используется метод быстрого переключения напряжения на рентгеновской трубке, что ведет к генерации рентгеновских спектров с различными энергетическими характеристиками, то в Phillips принцип реконструкции основан на использовании детекторов с энергетическим разрешением с регистрацией фотонов разных энергий без переключения напряжения на трубке. Имеется исследование [8], показывающее различия в реконструируемых изображениях различными методами спектральной компьютерной томографии, что доказывает правомерность вышеприведенных суждений.

Несмотря на статистическую значимость полученных результатов, исследования характеризуется рядом

ограничений, которые можно структурировать следующим образом.

- Объем выборки и распределение групп: небольшое количество случаев АКР (n=10) вместе с преобладанием феохромоцитом (n=38) и аденом высокой плотности (n=26) ограничивает статистическую мощность анализа для этой группы, влияет на обобщаемость результатов.
- Дизайн исследования: ретроспективный одноцентровый характер исследования повышает риск систематических ошибок в исследовании.
- Методологические аспекты: использование ручного размещения областей интереса при расчете характеристик ДЭКТ вводит операторскую зависимость в полученные результаты.
- Технические ограничения: применение конкретного оборудования (Revolution CT, GE Healthcare) и параметров сканирования не позволяет провести экстраполяцию выводов на другие аппаратные платформы.
- Клиническая применимость: полученные в исследовании пороговые значения характеристик ДЭКТ требуют валидации на независимых когортах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДЭКТ доказала свою высокую диагностическую ценность в дифференциальной диагностике образований надпочечников. В сложных случаях, при наличии сомнительных результатов КТ, ДЭКТ позволяет получить дополнительную информацию, повышающую диагностическую точность метода в дифференциальной диагностике аденом, АКР и феохромоцитом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14(8):1038–1044
2. Albano D, Agnello F, Midiri F, et al. Imaging features of adrenal masses. *Insights Imaging*. 2019;10:1–16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0688-8>
3. Hindman NM, Megibow AJ. One-stop shopping: dual-energy CT for the confident diagnosis of adrenal adenomas. *Radiology*. 2020;296(2):333–334
4. Nagayama Y, Inoue T, Oda S, et al. Adrenal adenomas versus metastases: diagnostic performance of dual-energy spectral CT virtual noncontrast imaging and iodine maps. *Radiology*. 2020;296(3):324–332
5. Loonis A-ST, Dohan A, Goudot G, et al. Dual energy-derived metrics for differentiating adrenal adenomas from nonadenomas on single-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2023;220(5):693–704
6. Wang Y-L, Li J, Zhang Y, et al. Dual-energy spectral detector computed tomography differential diagnosis of adrenal adenoma and pheochromocytoma: Changes in the energy level curve, a phenomenon caused by lipid components? *Front Endocrinol*. 2023;13:998154
7. Mileto A, Nelson RC, Samei E, et al. Dual-energy multidetector CT for the characterization of incidental adrenal nodules: diagnostic performance of contrast-enhanced material density analysis. *Radiology*. 2015;274(2):445–454
8. Greffier J, Si-Mohamed S, Guiu B, et al. Comparison of virtual monoenergetic imaging between a rapid kilovoltage switching dual-energy computed tomography with deep-learning and four dual-energy CTs with iterative reconstruction. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;12(2):1149–1162. doi: <https://doi.org/10.21037/qims-21-708>

Рукопись получена: 02.10.2025. Одобрена к публикации: 04.11.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тарбаева Наталья Викторовна**, к.м.н [Natalia V. Tarbaeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; SPIN-код: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Манаев Алмаз Вадимович [Almaz V. Manaev]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8035-676X>; SPIN-код: 2902-9767; e-mail: a.manaev2016@yandex.ru

Корнелюк Анастасия Юрьевна [Anastasya Yu. Korneluk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4475-8752>; e-mail: korneluk.anastasya@endocrincentr.ru

Годзенко Мария Вячеславовна [Mariya V. Godzenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8783-008X>; SPIN-код: 6012-4491; e-mail: godzenko.mariya@endocrincentr.ru

Ивашенко Ксения Валерьевна [Kseniya V. Ivaschenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-7809>; e-mail: ivaschenko.kseniya@endocrincentr.ru

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

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, 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 [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 1642-5694; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Тарбаева Н.В., Манаев А.В., Корнелюк А.Ю., Годзенко М.В., Иващенко К.В., Шевэ А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Двухэнергетическая компьютерная томография в задаче дифференциальной диагностики образований надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.10-18. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13671>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tarbaeva NV, Manaev AV, Kornelyuk AY, Godzenko MV, Ivaschenko KV, Chevais A, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. Dual-energy CT for differential diagnosis of adrenal lesions. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):10-18. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13671>

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ НА ОСНОВЕ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ДАННЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ: СЕМАГЛУТИД ИЛИ ТИРЗЕПАТИД



© Е.А. Трошина^{1*}, М.Б. Анциферов², А.С. Аметов³, Г.Р. Галстян¹, Т.Н. Маркова⁴, Т.И. Романцова³, Н.В. Мазурина¹,
О.М. Котешкова²

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

²Эндокринологический диспансер г. Москвы, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴Российский университет медицины, Москва, Россия

26 июня 2025 г. в Москве прошло заседание экспертной рабочей группы. В центре обсуждения были вопросы персонализированного применения тирзепатида («Тирзетта®») и семаглутида («Велгия ЭКО®») у пациентов с избыточной массой тела, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. По итогам встречи была поставлена задача разработать консенсусный алгоритм назначения этих препаратов для их эффективного использования в российской клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; семаглутид; тирзепатид.

A PERSONALIZED, EVIDENCE-BASED APPROACH TO OBESITY THERAPY USING CLINICAL ALGORITHMS: SEMAGLUTIDE OR TIRZEPATIDE

© Ekaterina A. Troshina^{1*}, Mikhail B. Antsiferov², Alexander S. Ametov³, Gagik R. Galstyan¹, Tatiana N. Markova⁴,
Tatiana I. Romantsova³, Natalya V. Mazurina¹, Olga M. Koteschkova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Moscow, Russia

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia

On June 26, 2025, a meeting of the expert working group was held in Moscow. The discussion focused on the personalized approach of tirzepatide («Tirzetta®») and semaglutide («Velgia Eco®») in patients with excess body weight, obesity, and type 2 diabetes. Following the meeting, the objective was set to develop a consensus-based algorithm for prescribing these drugs to ensure their effective use in Russian clinical practice.

KEYWORDS: obesity; semaglutide; tirzepatide.

Эпидемическое распространение ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2), ассоциированных с высоким кардиометаболическим риском, представляет собой одну из наиболее серьезных угроз общественному здоровью в XXI веке. Традиционные терапевтические подходы демонстрируют ограниченную эффективность в отношении снижения массы тела и сердечно-сосудистых исходов в долгосрочной перспективе. Появление и внедрение в клиническую практику препаратов на основе механизма действия инкретинов ознаменовало новую эру в лечении метаболических заболеваний. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и, впоследствии двойные и мультиагонисты, оказывают комплексное воздействие на ключевые патофизиологические звенья СД2 и ожирения. Эти препараты не только эффективно контролируют уровень глюкозы и массу тела, но и демонстрируют плеiotропные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы, неалкогольной

жировой болезни печени (НАЖБП), хронической болезни почек (ХБП), синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и остеоартрита (ОСА), что делает их важнейшей составляющей современной персонализированной терапии [1, 2].

26 июня 2025 г. в Москве состоялось совещание рабочей группы экспертов на тему «Обсуждение персонализации терапии тирзепатидом (Тирзетта) и семаглутидом (Велгия ЭКО) и подготовка алгоритма их назначения пациентам с избыточным весом или ожирением, в том числе с СД 2 типа». Целью совещания была выработка консенсусной позиции по оптимальному применению агонистов инкретиновых рецепторов в реальной клинической практике с учетом актуальных международных и отечественных данных. История создания этих препаратов началась с изучения редкой ядовитой ящерицы Gila Monster (*Heloderma suspectum*). Это животное, обитающее в пустынях Аризоны вблизи реки Gila,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

проводит до 90% времени под землей и питается очень редко, что натолкнуло ученых на мысль об уникальных механизмах регуляции метаболизма [3, 4]. В слюне этой ящерицы был обнаружен пептид эксендин-4, ставший прототипом для разработки первого агониста рецепторов ГПП-1 [5]. Как было отмечено в одном из выпусков журнала "Diabetologia", препараты на основе эффектов инкретинов стали своего рода антидотом для множества заболеваний, связанных с диабетом и ожирением [6].

Несмотря на то, что оба препарата относятся к одному классу, их молекулярные механизмы и, как следствие, клинические эффекты, имеют существенные различия. Семаглутид — агонист единственного рецептора, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), с периодом полувыведения около недели (160 часов). Тирзепатид — это двойной агонист, воздействующий как на рецепторы ГПП-1, так и на рецепторы глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Период полувыведения тирзепатида несколько короче — порядка 5 дней (116,7 часа). Аффинность тирзепатида к рецептору ГИП сопоставима с аффинностью нативного гормона, аффинность к рецептору ГПП-1 в 5 раз слабее. Рецепторы инкретинов относятся к классическим рецепторам, сопряженным с G-белками [7, 8]. Рецепторы содержат большой внеклеточный N-концевой домен, отвечающий за связывание лиганда, 7 трансмембранных α -спиралей и внутриклеточный C-концевой домен, который взаимодействует с G-белками и другими сигнальными молекулами. При связывании с лигандом рецептор претерпевает конформационные изменения, которые активируют внутриклеточные сигнальные каскады за счет сопряжения со стимулирующим G-белком, что приводит к активации аденилатциклазы и последующему повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что в итоге приводит к соответствующему клеточному ответу (повышению секреции инсулина в β -клетках, высвобождению нейротрансмиттеров в нейронах и т.д.). Помимо повышения PKA, взаимодействие рецепторов с лигандом сопровождается рекрутированием β -аррестина, который способствует интернализации рецепторов, уменьшению их количества на клеточной мембране. Вместе с фрагментом мембраны рецептор погружается в цитоплазму клетки, формируя эндосомальный компартмент. Некоторые эндосомальные компартменты вновь возвращаются к мембране, в то время как другие сливаются с лизосомами. Семаглутид является сбалансированным лигандом по отношению к рецепторам ГПП-1. Его взаимодействие с рецепторами сопровождается как повышением PKA, так и рекрутированием β -аррестина. Тирзепатид — сбалансированный лиганд по отношению к рецепторам ГИП, но смещенный лиганд по отношению к рецепторам ГПП-1: активация внутриклеточных сигнальных путей сопровождается минимальным рекрутированием β -аррестина и, соответственно, снижением десенситизации рецепторов ГПП-1. Эти особенности фармакодинамики во многом объясняют более выраженное влияние тирзепатида на массу тела и углеводный обмен по сравнению с арГПП-1 [9, 10].

Рецепторы инкретинов расположены на всех трех основных типах островковых клеток: альфа, бета, дельта. Оба препарата усиливают секрецию инсулина

и соматостатина, подавляют апоптоз бета-клеток поджелудочной железы. Семаглутид подавляет секрецию глюкагона. Тирзепатид в изолированных островковых клетках увеличивает секрецию глюкагона. У больных СД2 на фоне лечения препаратом происходит постепенное снижение содержания гормона [11, 12, 13].

ВЛИЯНИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ И КОНТРОЛЬ АППЕТИТА

Рецепторы инкретинов расположены в ключевых зонах мозга, отвечающих за контроль аппетита и пищевого поведения, включая гипоталамус, ствол мозга и систему вознаграждения, что объясняет их комплексное анорексигенное действие. Семаглутид воздействует на более обширные зоны мозга, чем его предшественники. Кроме того, препарат повышает продукцию пролактин-релизинг-гормона (мощного анорексигенного нейромедиатора) и тирозингидроксилазы, участвующей в синтезе дофамина [14]. Тирзепатид реализует более выраженный эффект подавления аппетита путем активации обоих видов инкретиновых рецепторов на уровне гипоталамуса и ствола мозга, а также способствуя повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера для периферических анорексигенных гормонов [15, 16]. Оба препарата снижают тягу к сладкой, жирной и соленой пище и показывают положительные результаты в лечении различных форм зависимостей, в том числе алкогольной [17].

ПЕРЕНОСИМОСТЬ: ПОЧЕМУ ТИРЗЕПАТИД В МЕНЬШЕЙ СТЕПЕНИ ВЫЗЫВАЕТ ТОШНОТУ?

Одним из главных преимуществ тирзепатида является его лучшая переносимость в отношении возникновения тошноты и рвоты. Механизм этого обусловлен двойным действием на «рвотный центр» в стволе мозга (area postrema).

Нейроны, экспрессирующие рецепторы обоих инкретинов, относительно малочисленны. В большинстве случаев рецепторы ГИП и ГПП-1 локализованы в различных популяциях нейронов. Эти анатомические особенности свидетельствуют о том, что агонисты ГПП-1р и ГИПр влияют на разные нейронные цепи [18]. В области area postrema подавляющее большинство нейронов, экспрессирующих рецепторы ГИП — ГАМКергические (ингибирующие), а большинство ГПП-1р-содержащих нейронов — глутаматергические (возбуждающие). Активация рецепторов ГПП-1 (как в случае семаглутида) возбуждает эти нейроны, вызывая не только снижение аппетита, но и тошноту. Под действием тирзепатида активация нейронов, экспрессирующих рецепторы ГИП на уровне area postrema, сопровождается выработкой гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК), что подавляет активность нейронов, содержащих рецепторы ГПП-1, тем самым значительно снижая риск развития тошноты и рвоты [19]. Кроме того, тирзепатид подавляет эффекты пептида YY на уровне area postrema (попытки разработать моноагонисты рецепторов пептида YY для фармакотерапии ожирения не увенчались успехом вследствие выраженной тошноты и рвоты на фоне их применения) [20].

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Степень замедления моторики желудка у тирзепатида и семаглутида сопоставимы (исследования проведены у животных, у пациентов с СД2, с ожирением) [21]. Замедление опорожнения желудка на фоне обоих препаратов относится к числу их периферических механизмов снижения массы тела. Однако этот эффект требует внимания при выполнении эндоскопии либо оперативных вмешательств вследствие повышения риска регургитации и легкой аспирации. Анестезиологи рекомендуют отменять препараты минимум за 1 неделю до планируемых вмешательств, однако этот период может оказаться недостаточным для полного восстановления функции желудка. Оптимальная продолжительность прекращения приема GLP-1RA для снижения риска аспирации в настоящее время неизвестна, тщательные исследования в этой области продолжаются [22]. Изменение моторной функции желудочно-кишечного тракта может влиять на фармакокинетику других применяемых пациентом препаратов. Клинически значимое снижение абсорбции пероральных контрацептивов подтверждено на фоне применения тирзепатида, L-тироксина — на фоне терапии семаглутидом [23].

ВОСПАЛЕНИЕ И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Хроническое воспаление — ключевой фактор развития осложнений ожирения. Как семаглутид, так и тирзепатид, эффективно подавляют воспаление. Механизмы, посредством которых препараты влияют на воспалительные процессы, имеют существенные отличия. Рецепторы ГПП-1 на клетках иммунной системы экспрессированы достаточно скудно. Семаглутид непосредственно снижает локальное воспаление лишь в ЖКТ путем активации Т-лимфоцитов. Системное воспаление на фоне семаглутида снижается путем активации центральных рецепторов ГПП-1 с участием адренергических и опиоидных рецепторов. Тирзепатид действует напрямую на иммунные клетки, которые несут на своей поверхности большое количество рецепторов ГИП [24].

В жировой ткани рецепторы ГПП-1 до настоящего времени не идентифицированы. Преимущественно посредством вовлечения симпатической нервной системы в белой жировой ткани семаглутид снижает воспаление, активирует липолиз, захват липидов, снижает содержание висцерального эктопического жира, повышает конверсию белых адипоцитов в бежевые и термогенез [25]. Рецепторы ГИП экспрессируются на многих клетках жировой ткани, включая бурые и бежевые адипоциты, макрофаги, перициты, мезотелий [12, 26]. Тирзепатид оказывает прямое влияние на жировую ткань. Активация рецепторов ГИП под действием тирзепатида в белой жировой ткани способствует повышению кровотока (транспорт нутриентов и кислорода), чувствительности адипоцитов к инсулину, захвата глюкозы и СЖК, липогенезу *de novo*. Повышение термогенеза под действием тирзепатида реализуется на основе не только классических механизмов (повышение экспрессии белка UCP-1, разобщающего окислительное фосфорилирование), но и путем UCP-1-независимого футильного кальциевого цикла [27].

ЗАЩИТА ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Сердце и сосуды. Препараты обладают мощным кардиопротективным действием, снижая воспаление, улучшая сократимость миокарда и стабилизируя атеросклеротические бляшки. Семаглутид одобрен для снижения сердечно-сосудистых рисков [28].

Почки. Семаглутид снижает риск прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с СД и одобрен для применения в этой группе пациентов. Тирзепатид также демонстрирует впечатляющие результаты в этой области [29].

Мозг. Оба препарата оказывают нейропротективное действие, снижая нейровоспаление и накопление амилоида, что открывает перспективы для лечения нейродегенеративных заболеваний [30].

Легкие. Тирзепатид рекомендован для лечения синдрома обструктивного апноэ сна, что является большим преимуществом для пациентов с ожирением [31].

Глубокое понимание уникальных механизмов действия семаглутида и тирзепатида является ключом к максимально эффективному и безопасному применению этих инновационных препаратов в клинической практике. В свою очередь, анализ данных имеющихся рандомизированных клинических исследований (РКИ) позволяет сформировать практические подходы к выбору терапии: от общих установок к персонализированной, доказательной медицине.

ОТ КИЛОГРАММОВ К КЛИНИЧЕСКИМ ИСХОДАМ: ПОСТАНОВКА ЦЕЛЕЙ ТЕРАПИИ

В лечении ожирения крайне важно определять индивидуальные цели для каждого пациента, выходя за рамки простого снижения веса. Была предложена четкая градация терапевтических целей (табл. 1):

- снижение веса на 5–10%: уменьшение симптоматики и улучшение качества жизни;
- снижение веса более чем на 15%: такой результат необходим для достижения более амбициозных целей, таких как ремиссия сопутствующих заболеваний, снижение смертности и предотвращение тяжелых осложнений, включая сердечную недостаточность и другие сердечно-сосудистые события [32].

ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ТИРЗЕПАТИДА И СЕМАГЛУТИДА В ИССЛЕДОВАНИИ SURMOUNT-5

Ключевым для понимания эффективности стало исследование SURMOUNT-5, в котором напрямую сравнивались максимальные дозы тирзепатида (15 мг) и семаглутида (2,4 мг) у пациентов с ожирением, но без СД. Продолжительность исследования составила 72 недели (табл. 2).

Эффективность: тирзепатид продемонстрировал статистически значимое преимущество по всем ключевым показателям снижения веса, включая среднюю и абсолютную потерю массы тела, а также уменьшение окружности талии. Так, 81% пациентов на тирзепатиде и 60% на семаглутиде достигли снижения веса на 10% и более, что является клинически значимым результатом для прогноза.

Таблица 1. Улучшение течения сопутствующих состояний зависит от процента снижения массы тела

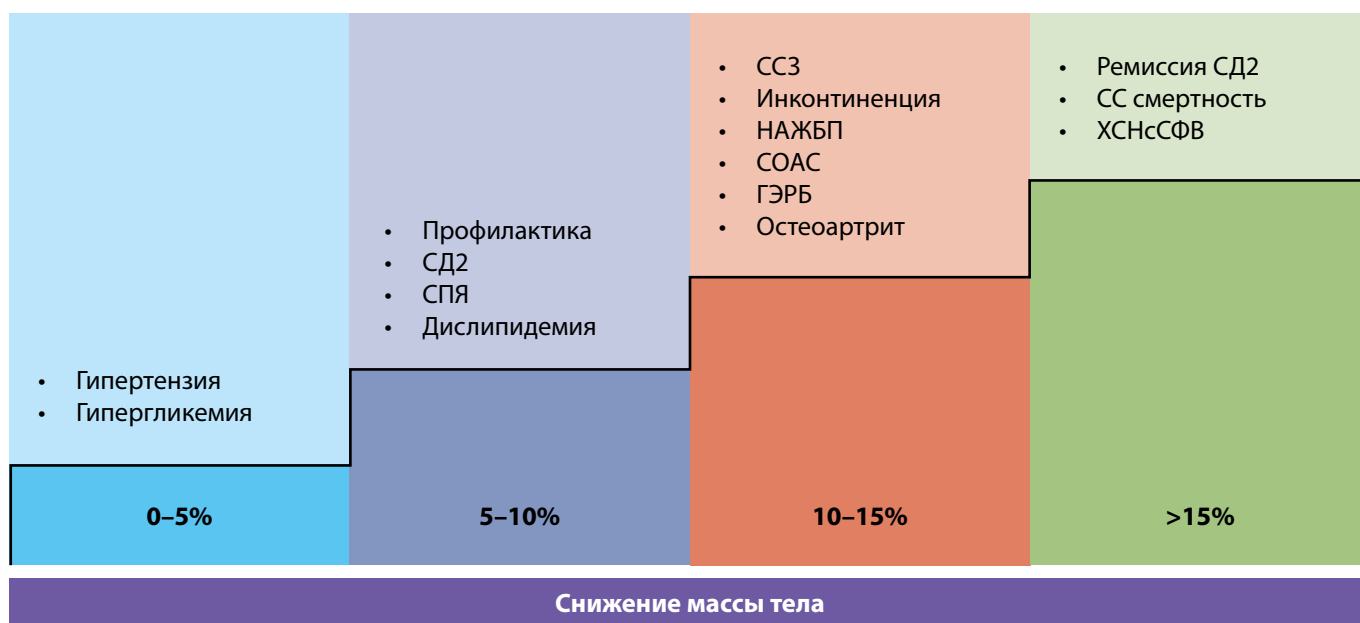


Таблица 2. Surmount-5: ожирение и избыточная масса тела

Цель терапии: профилактика развития осложнений

Показатель эффективности: % снижения массы тела, ↓ окружности талии

Параметр	Семаглутид 2,4 мг	Тирзепатид 15 мг
Средняя потеря веса	-13,7% (95% ДИ: -14,9 до -12,6)	-20,2% (95% ДИ: -21,4 до -19,1)
Абсолютная потеря веса	-15,0 кг (95% ДИ: -16,3 до -13,7)	-22,8 кг (95% ДИ: -24,1 до -21,5)
Уменьшение окружности талии	-13,0 см (95% ДИ: -14,3 до -11,7)	-18,4 см (95% ДИ: -19,6 до -17,2)
Снижение ИМТ	-6,0 кг/м ²	-8,5 кг/м ²
Достижение целевых показателей потери веса		
≥10%	60,5%	81,6%
≥15%	40,1%	64,6%
≥20%	27,3%	48,4%
≥25%	16,1%	31,6%
≥30%	6,9%	19,7%

Значения представлены в виде расчетной разницы в процентных пунктах между группами, за исключением категорий снижения веса, которые составляют не менее 10%, 15%, 20%, 25%, и 30%, которые указаны как относительный риск. Относительный риск был рассчитан с использованием G-методы расчета на основе логистической регрессии.

P<0,001 для всех первичных и ключевых вторичных конечных точек.

Безопасность и переносимость: общая частота нежелательных явлений была сопоставимой между двумя препаратами. Наиболее частыми побочными эффектами со стороны ЖКТ были тошнота (около 44% в обеих группах), запор (28%) и диарея (23%). Важно отметить, что частота серьезных нежелательных явлений, приведших к прекращению терапии (включая панкреатит и сердечно-сосудистые события), была очень низкой и не различалась между группами [33].

ВЛИЯНИЕ НА СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сердечно-сосудистые риски

Семаглутид. Исследование SELECT стало про-рывным, доказав, что препарат в дозе 2,4 мг снижает

риск серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE) на 20% у пациентов с ожирением и установленными ССЗ, но без СД (табл. 3). Эффект наблюдался практически с самого начала терапии, что указывает на прямые кардиопротективные механизмы, а не только как на результат снижения веса [34]. Данные реальной практики, полученные в исследования SCORE, оказались еще более впечатляющими, показав снижение общей смертности на 86% [35]. Эти результаты позволили зарегистрировать новое показание для семаглутида — снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением.

Тирзепатид. Аналогичное исследование SURMOUNT-ММО для препарата еще продолжается. Ожидается, что его результаты также будут положительными.

Таблица 3. Семаглутид/Тирзепатид: влияние на течение АССЗ

Цель терапии: снижение рисков сердечно-сосудистых катастроф

Параметр	Семаглутид 2,4 мг (SELECT)	Тирзепатид 15 мг (SURMOUNT-ММО)
MACE	-20% HR, 0,80 (95% ДИ, 0,72–0,90) P<0,001 for superiority	В процессе изучения
Смерть от всех причин	-19% HR, 0,81 (95% ДИ, 0,71–0,93)	
Нефатальный инфаркт миокарда	-28% HR, 0,72 (95% ДИ, 0,61 to 0,85)	
СС смертность	-15% HR, 0,85 (95% ДИ, 0,71–1,01) P=0,07	
Развитие и усугубление ХБП	-22% HR, 0,78 (95% ДИ, 0,63 to 0,96)	
Развитие и усугубление ХСН	-18% HR, 0,82 (95% ДИ, 0,71–0,96)	

ВЛИЯНИЕ НА ХРОНИЧЕСКУЮ СЕРДЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА (ХСННФВ)

Тирзепатид 15 мг. В исследовании SUMMIT препарат продемонстрировал выраженный эффект, снизив риск госпитализаций по поводу ХСН на 38% [36].

Семаглутид 2,4 мг. Показано значительное улучшение показателей по шкалам оценки качества жизни и тестам с шестиминутной ходьбой, а также снижение уровня С-реактивного белка [37]. В исследовании реальной практики SCORE снижение риска СН достигло 54% (табл. 4) [35].

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА (СОАС)

Тирзепатид является единственным препаратом, у которого есть завершенное РКИ и официальное одобрение для лечения СОАС средней и тяжелой степени тяжести у взрослых с ожирением в сочетании с низкокалорийной диетой и повышенной физической активностью. Исследование показало значительное снижение количества приступов апноэ/гипопноэ в час (табл. 5) [38].

Таблица 4. Семаглутид/Тирзепатид: влияние лечения на ХСННФВ у пациентов с ожирением

Цель терапии: ↓ числа госпитализаций, улучшение функциональной активности больных

Параметр	Семаглутид 2,4 мг (STEP-HFrEF)	Тирзепатид 15 мг (SUMMIT)
Продолжительность исследования	52 недели	104 недели
Снижение риска госпитализаций и ухудшения ХСН	STEP-HFrEF не оценивали в рамках КИ; SCORE (120 недель): -54% HR 0,46 (95% ДИ: 0,29–0,73, p<0,05)	-38% HR 0,62 (95% ДИ: 0,41–0,95; p=0,026)
Улучшение KCCQ-CSS	+7,8 баллов (p<0,001)	+6,9 баллов (p<0,001)
Улучшение 6-мин теста	+21,5 м (разница: +20,3 м; p<0,001)	+26,0 м (разница: +18,3 м; p<0,001)
Снижение вчСрб	-43,5% (разница: -36,2%, p<0,001)	-38,8% (разница: -34,9%)

Таблица 5. Семаглутид/Тирзепатид: влияние лечения на течение синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ожирением

Цель терапии: изменение индекса апноэ–гипопноэ (АHI, количество приступов апноэ и гипопноэ в течение часа сна) по сравнению с исходным уровнем

Параметр	Семаглутид 2,4 мг	Тирзепатид 15 мг (SURMOUNT-OSA)
Характеристика пациентов	Не изучался	ИМТ: не менее 30 кг/м ² (в среднем 39 кг/м ²) Индекс апноэ–гипопноэ: не менее 15 событий за час (в среднем 50) Пациенты без СД1 и СД2
Изменение индекса апноэ–гипопноэ		-29 эпизодов 95% ДИ, -33,2 to -25,4, P<0,001

ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Семаглутид имеет доказательную базу по положительному влиянию на остеоартрит, что связано не только со снижением нагрузки на суставы, но и с прямым противовоспалительным действием. В ходе клинического исследования STEP-9 продемонстрировано значимое снижение болевого синдрома и улучшение функциональной активности по шкале WOMAC у пациентов с ожирением и остеоартритом коленного сустава (табл. 6) [39].

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ/МЕТАБОЛИЧЕСКИ
АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ
(НАЖБП/МАЗБП)**

Исследование 2 фазы SYNERGY-NASH продемонстрировало потенциальный положительный эффект при применении тирзепатида 15 мг и способствовало разрешению стеатогепатита у 62% пациентов и уменьше-

нию стадии фиброза у 51% из них. На сегодняшний день данный препарат изучается в клинических испытаниях 3-й фазы [40] (табл. 7).

Применение Семаглутида 2,4 мг в исследовании ESSENCE способствовало разрешению стеатогепатита у 62,9% пациентов и уменьшению стадии фиброза у 37% [41]. В 2025 г. FDA одобрило применение семаглутида для лечения метаболически ассоциированного стеатогепатита (MASH), также известного как неалкогольная жировая болезнь печени, у взрослых с фиброзом средней и высокой степени выраженности.

ПРЕДИАБЕТ / ПРОФИЛАКТИКА СД2

Семаглутид 2,4 мг и тирзепатид 15 мг продемонстрировали нормализацию гликемии у 81% и 95% пациентов соответственно, что свидетельствует об эффективной профилактике развития СД2 у пациентов с ожирением и предиабетом (табл. 8) [42, 43].

Таблица 6. Семаглутид/Тирзепатид: влияние лечения на течение остеоартрита коленного сустава
Цель терапии: снижение болевого синдрома, улучшение функциональной подвижности

Параметр	Семаглутид 2,4 мг (STEP-9)	Тирзепатид 15 мг
Характеристика пациентов	407 пациентов, возраст 56 лет, ИМТ 40,3, ср. значение по шкале боли WOMAC 70,9	
Снижение болевого синдрома по шкале WOMAC	-41,7	Не изучался
Улучшение функциональной подвижности за счет снижения скованности по шкале WOMAC	-41,5	

Таблица 7. Семаглутид/Тирзепатид: влияние на развитие и течение НАЖБП
Цель терапии: разрешение стеатогепатоза и уменьшение стадии фиброза

Параметр	Семаглутид 2,4 мг (ESSENCE 3 фаза, промежуточные результаты)	Тирзепатид (SYNERGY-NASH 2 фаза)
Разрешение стеатогепатоза без ухудшения степени фиброза печени	62,9% 95% ДИ: 21,3–36,5, $p < 0,0001$	62% 95% ДИ: 37 to 69, $p < 0,001$
Уменьшение стадии фиброза, без прогрессирования стеатогепатоза	37% 95% ДИ: 7,5–21,4, $p < 0,0001$	51% 95% ДИ: 1 to 42, $p < 0,001$

Таблица 8. Семаглутид/Тирзепатид: влияние на риск развития сахарного диабета 2 типа у больных с ожирением и предиабетом
Цель терапии: нормализация уровня гликемии, снижение массы тела

Параметр	Семаглутид 2,4 мг (STEP-10)	Тирзепатид 15 мг (SURMOUNT-1)
Характеристика пациентов	207 участников, возраст 53±11 лет, ИМТ 40,1±6,9 кг/м², HbA_{1c} 5,9%±0,3	1032 участников, возраст 48,2±11,8, ИМТ 38,8±7,10 кг/м², HbA_{1c} 5,8 ± 0,34 %
Изменение массы тела от исх.	-14%	-23%
Нормализация гликемии, % пациентов	81%	95%

Таблица 9. Семаглутид/Тирзепатид: влияние на показатели углеводного обмена у больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением**Цель терапии:** нормализация уровня гликемии, снижение массы тела

Параметр	Семаглутид (STEP 2)	Тирзепатид (SURMOUNT-2)
Снижение HbA _{1c}	–1,6%	–2,08%
Доля пациентов с HbA _{1c} <7%	78,5%	84%
Доля с нормогликемией (HbA _{1c} <6,5%)	67,5%	79%
Доля с нормогликемией (HbA _{1c} <5,7%)	Не сообщается	49%
Гипогликемия	5,7% пациентов	5% пациентов
Тяжелая гипогликемия	1 случай	0 случаев

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Оба препарата эффективны для контроля гликемии и снижения веса у пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением (табл. 9). Тирзепатид 15 мг показал более выраженное снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (–2,08% vs –1,6%) и большую долю пациентов, достигших целевых значений. Однако следует отметить, что увеличение дозы семаглутида с 1,0 мг до 2,4 мг также способствует выраженному снижению массы тела и контролю гликемии у данной группы пациентов [44, 45].

В арсенале российских врачей появились 2 препарата, которые обеспечивают выраженное снижение массы тела и контроль коморбидных состояний. В связи с этим возникает вопрос персонификации их выбора для лечения пациентов с ожирением и избыточной массой тела, оценки эффективности проводимых мероприятий. Решение этих непростых задач и легло в основу научной дискуссии экспертов, включая:

1) определение групп пациентов с ожирением для персонифицированного назначения тирзепатида /семаглутида 2,4 мг;

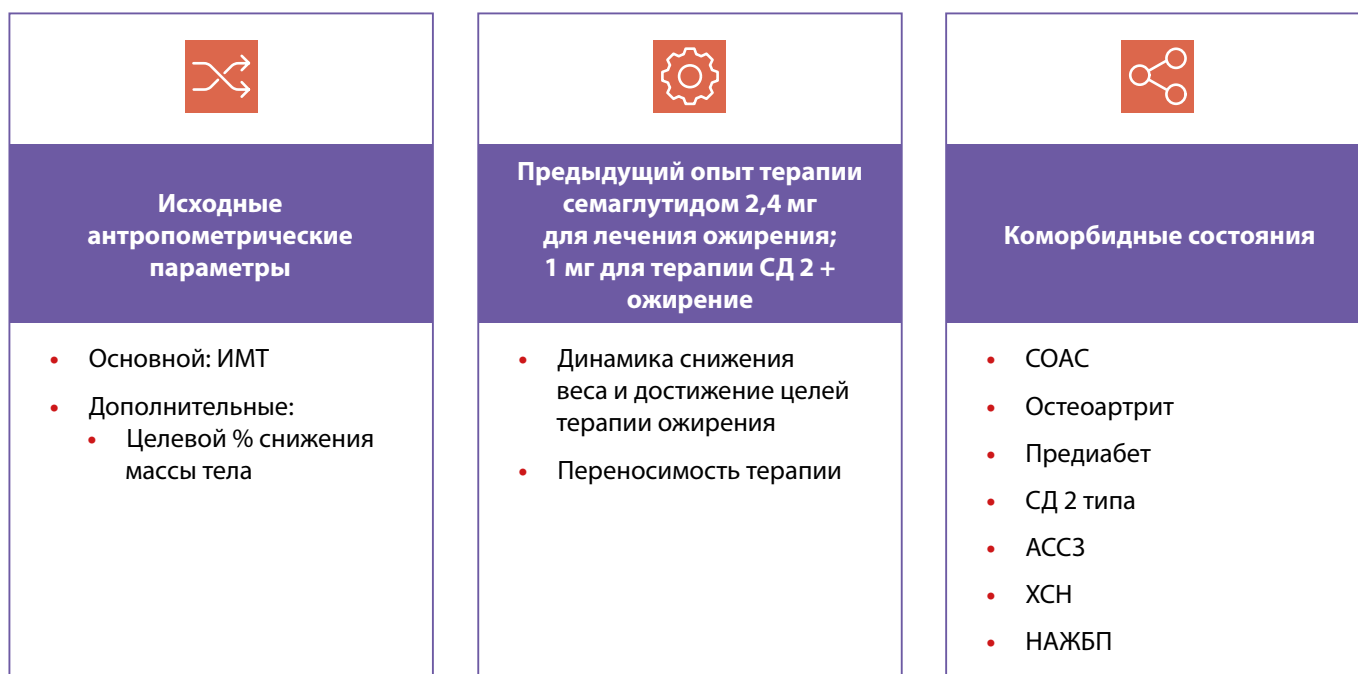
- 2) выбор терапии тирзепатидом /семаглутидом 2,4 мг с учетом профилактики сердечно-сосудистых осложнений;
- 3) алгоритм перевода с семаглутида на тирзепатид.

ВОПРОС 1:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ ТИРЗЕПАТИДА / СЕМАГЛУТИДА 2,4 МГ

Выбор семаглутида или тирзепатида должен основываться на оценке следующих ключевых параметров (рис. 1, 2):

- исходных антропометрических показателей,
 - целей по снижению массы тела,
 - предыдущего опыта терапии,
 - структуры коморбидности.
- ИМТ 27–29,9 кг/м² (при наличии сопутствующих заболеваний: АГ, дислипидемия, НАЖБП, СОАС, предиабет, СД2): стартовая терапия — семаглутид 2,4 мг.
- ИМТ 30—34,9 кг/м²: семаглутид 2,4 мг или тирзепатид 5–10–15 мг.
 - ИМТ ≥35 кг/м²: предпочтительная терапия — тирзепатид 15 мг.

**Рисунок 1.** Параметры, влияющие на выбор стартового препарата.

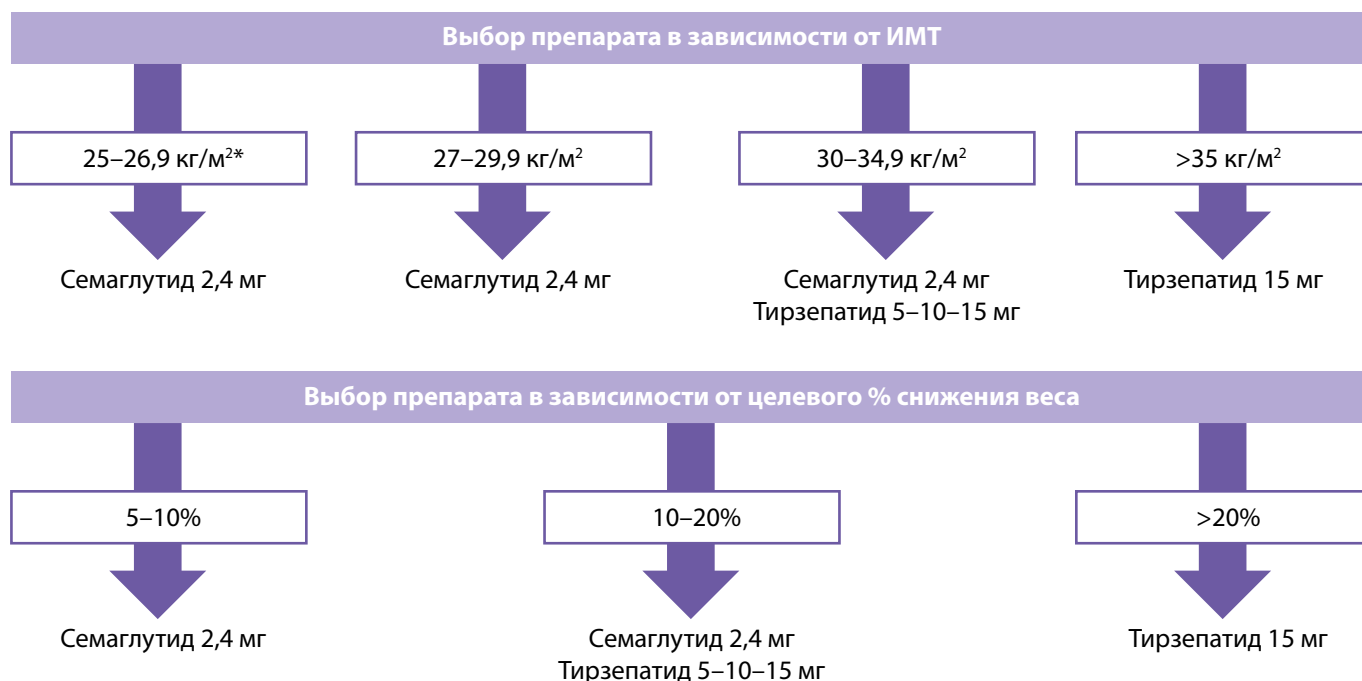


Рисунок 2. Исходные антропометрические параметры

Примечание: *ИМТ 25–27 кг/м² при наличии осложнений, таких как АГ, дислипидемия, НАЖБП, СОАС, предиабет и СД2 — согласно клиническим рекомендациям ожирение 1 стадия.

Цели по снижению массы тела:

- целевое снижение массы тела 5–20%: семаглутид 2,4 мг или тирзепатид 5–10–15 мг.
- целевое снижение массы тела >20%: предпочтительная терапия — тирзепатид 15 мг.

Предыдущий опыт терапии и переносимость семаглутита (рис. 3):

- положительный опыт применения семаглутита: титрация и использование терапевтической дозы 2,4 мг;
- положительный опыт применения семаглутита, но недостижение целей на дозе 1,0 мг (off-label или при СД2): переход на семаглутид 2,4 мг;

- неудовлетворительная переносимость на любых дозах семаглутита: переход на тирзепатид 2,5 мг;
- недостижение целей по снижению веса на фоне хорошей переносимости семаглутита 2,4 мг — переход на тирзепатид 5 мг для интенсификации терапии.

Оценка эффективности терапии рекомендуется через 3 месяца после достижения максимальной терапевтической дозы (2,4 мг для семаглутита, 15 мг для тирзепатида). Минимальная рекомендуемая длительность терапии при хорошей переносимости составляет не менее 2 лет.

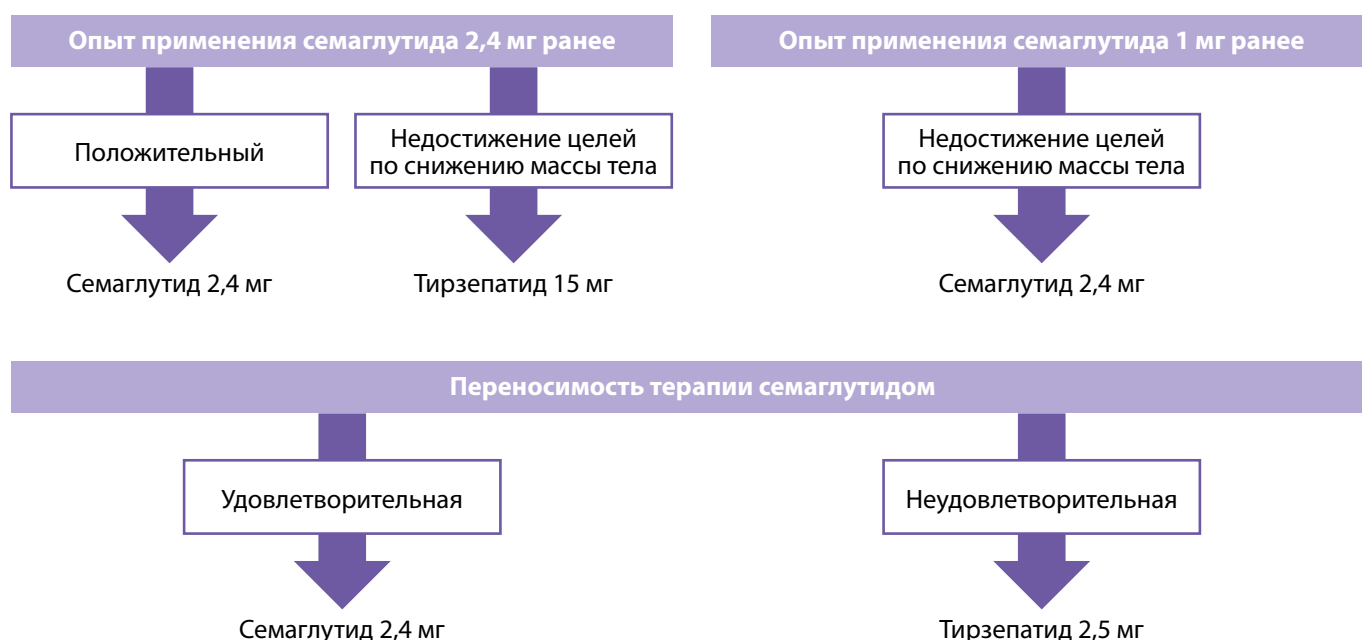


Рисунок 3. Выбор препарата для лечения ожирения в зависимости от предыдущего опыта применения или переносимости семаглутита.

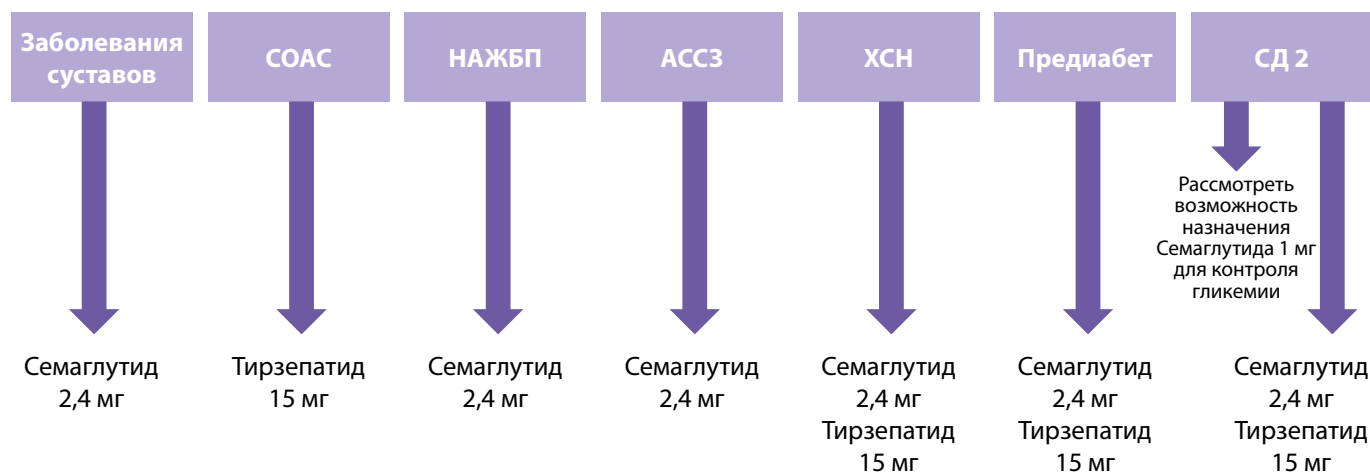
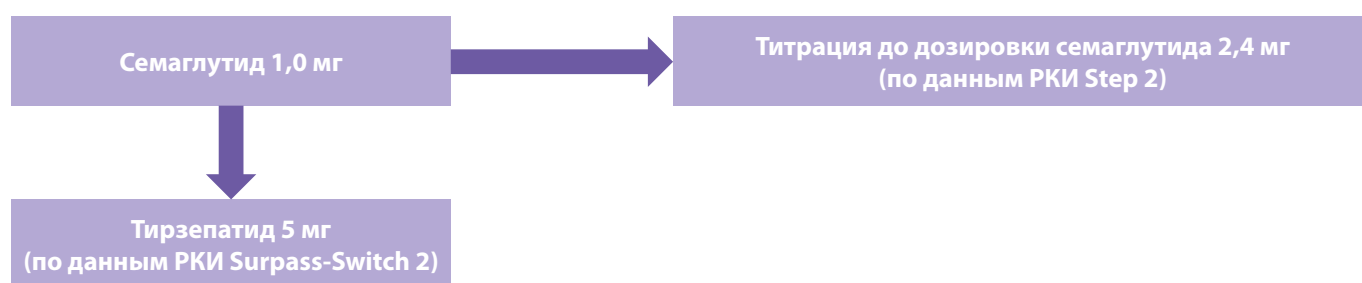


Рисунок 4. Выбор препарата для лечения ожирения в зависимости от коморбидных состояний.



При условии непереносимости семаглутида на любом этапе сахароснижающей терапии



Рисунок 5. Алгоритм перехода с семаглутида 2,4 мг на тирзепатид у пациентов с ожирением + СД2.

Выбор терапии с учетом коморбидных состояний

Наличие специфических коморбидных состояний определяет предпочтение в выборе препарата с наибольшей доказательной базой для конкретной патологии (рис. 4):

Следует отметить, что несмотря на доказанные преимущества тирзепатида у пациентов с СД2, увеличение дозы семаглутида с 1,0 мг до 2,4 мг может являться приоритетной рекомендацией, учитывая его статус в списке ЖНВЛП и доступность.

ВОПРОС 2: ВЫБОР ТЕРАПИИ ТИРЗЕПАТИДОМ/СЕМАГЛУТИДОМ С УЧЕТОМ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Назначение семаглутида 2,4 мг является приоритетной рекомендацией у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), поскольку он является единственным препаратом для лечения ожирения, обладающим официально зарегистрированным показанием для снижения риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), что до-

казано результатами масштабного исследования SELECT: на фоне терапии было зафиксировано достоверное снижение риска МАСЕ на 20%, сердечно-сосудистой смертности на 15% и смерти от всех причин на 19%.

ВОПРОС 3: АЛГОРИТМ ПЕРЕВОДА С СЕМАГЛУТИДА НА ТИРЗЕПАТИД

Перевод пациента с одного препарата на другой должен осуществляться в рамках подхода «шаг за шагом» (рис. 5).

1. Для интенсификации терапии при недостижении целей по снижению веса на фоне хорошей переносимости семаглутида 2,4 мг рекомендуется переход на тирзепатид в стартовой дозе 5 мг с последующей титрацией до 15 мг.

2. При непереносимости семаглутида на любом этапе титрации (дозы 0,25–2,4 мг) рекомендуется переход на тирзепатид в стартовой дозе 2,5 мг с последующей титрацией до 15 м.

3. У пациентов с СД2, получающих семаглутид 1,0 мг:

- для интенсификации сахароснижающей терапии и дальнейшего снижения веса возможен переход на семаглутид 2,4 мг;

- при недостижении целей по контролю гликемии возможен переход на тирзепатид 5 мг (данные исследования SURPASS-SWITCH-2);
- при непереносимости — переход на тирзепатид 2,5 мг.

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Оценка эффективности терапии должна быть комплексной и включать:

- динамику массы тела и антропометрических показателей (окружность талии и бедер, ИМТ);
- достижение целевых показателей (% снижения массы тела, целевые значения HbA_{1c} при СД2);
- влияние на коморбидные состояния (контроль АД, липидный спектр, показатели функции печени, индекс апноэ-гиппноэ при СОАС, оценка по шкалам боли и качества жизни);
- оценку переносимости, особенно со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, запор).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Семаглутид 2,4 мг (Велгия ЭКО®) и тирзепатид (Тирзетта®) являются высокоэффективными препаратами для лечения ожирения и управления метаболическим здоровьем. Выбор между ними должен быть персонифицированным.

2. При наличии НАЖБП, заболеваний суставов или АССЗ для снижения риска МАСЕ предпочтение следует отдавать семаглутиду 2,4 мг.
3. Для достижения максимального снижения массы тела (>20%), при наличии ожирения 2–3 ст. (ИМТ ≥ 35 кг/м²) или СОАС предпочтительным выбором является назначение тирзепатида 15 мг.
4. Предложен алгоритм перевода с семаглутида на тирзепатид для интенсификации терапии или в случае непереносимости.
5. Рекомендуется внедрить предлагаемые алгоритмы выбора в клиническую практику эндокринологов, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов и др.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, et al. Framework for the pharmacological treatment of obesity and its complications from the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Nat Med*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03765-w>
2. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
3. Christel CM, DeNardo DF, Secor SM. Metabolic and digestive response to food ingestion in a binge-feeding lizard, the Gila monster (*Heloderma suspectum*). *J Exp Biol*. 2007;210(Pt 19):3430-9. doi: <https://doi.org/10.1242/jeb.004820>
4. Park JS, Kim KS, Choi HJ. Glucagon-Like Peptide-1 and Hypothalamic Regulation of Satiation: Cognitive and Neural Insights from Human and Animal Studies. *Diabetes Metab J*. 2025;49(3):333-347. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2025.0106>
5. Eng J, Kleinman WA, Singh L, et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*. 1992;267(11):7402-5
6. Krook A, Mulder H. Incretins: turning the venom into the antidote. *Diabetologia*. 2023;66(10):1762-1764. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05987-4>
7. De Graaf C, Donnelly D, Wooten D, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev*. 2016;68:954-1013. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.115.011395>
8. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab*. 2018; 18:3-14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.009>
9. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532>
10. Романцова Т.И. Тирзепатид — унимолекулярная полифармакология для лечения ожирения. // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2025. — Т.14. — № 3. — С. 50-64. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2025-14-3-50-64>
11. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
12. Müller TD, Adriaenssens A, Ahrén B, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). *Mol Metab*. 2025;95:102118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2025.102118>
13. Campbell JE, Müller TD, Finan B, et al. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss—chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab*. 2023;35(9):1519-1529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.010>
14. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020;5(6):e133429. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>
15. Samms RJ, Sloop KW. A Contemporary Rationale for Agonism of the GIP Receptor in the Treatment of Obesity. *Diabetes*. 2025: dbi240026. doi: <https://doi.org/10.2337/dbi24-0026>
16. Boer GA, Hay DL, Tups A. Obesity pharmacotherapy: incretin action in the central nervous system. *Trends Pharmacol Sci*. 2023;44(1):50-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.11.001>
17. O'Keefe JH, Franco WG, O'Keefe EL. Anti-consumption agents: Tirzepatide and semaglutide for treating obesity-related diseases and addictions, and improving life expectancy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2025;89:102-112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.12.010>
18. James-Okoro PP, Lewis JE, Gribble FM, Reimann F. The role of GIPR in food intake control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1532076. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1532076>
19. Douros JD, Flak JN, Knerr PJ. The agony and the efficacy: central mechanisms of GLP-1 induced adverse events and their mitigation by GIP. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1530985. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1530985>
20. Samms RJ, Cosgrove R, Snider BM, et al. GIPR Agonism Inhibits PYY-Induced Nausea-Like Behavior. *Diabetes*. 2022;71(7):1410-1423. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-0848>
21. Urva S, Coskun T, Loghin C, et al. The novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide transiently delays gastric emptying similarly to selective long-acting GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1886-1891. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14110>

22. Jalleh RJ, Plummer MP, Marathe CS, et al. Clinical Consequences of Delayed Gastric Emptying With GLP-1 Receptor Agonists and Tirzepatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;110(1):1-15. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae719>. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(10):e3556. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf387>
23. Min JS, Jo SJ, Lee S, Kim DY, Kim DH, Lee CB, Bae SK. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:3509-3537. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S506957>
24. Wong CK, McLean BA, Baggio LL, et al. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab*. 2024;36(1):130-143.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.11.009>
25. Papakonstantinou I, Tsioufis K, Katsi V. Spotlight on the Mechanism of Action of Semaglutide. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(12):14514-14541. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb46120872>
26. Regmi A, Aihara E, Christe ME, et al. Tirzepatide modulates the regulation of adipocyte nutrient metabolism through long-acting activation of the GIP receptor. *Cell Metab*. 2024;36(7):1534-1549.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.05.010>
27. Yu X, Chen S, Funcke JB, et al. The GIP receptor activates futile calcium cycling in white adipose tissue to increase energy expenditure and drive weight loss in mice. *Cell Metab*. 2025;37(1):187-204.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.11.003>
28. Yarıbeygi H, Maleki M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Anti-inflammatory benefits of semaglutide: State of the art. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024;36:100340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2024.100340>
29. Badve SV, Bilal A, Lee MMY, Sattar N, Gerstein HC, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(1):15-28. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00271-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00271-7)
30. Vear A, Heneka MT, Clemmensen C. Incretin-based therapeutics for the treatment of neurodegenerative diseases. *Nat Metab*. 2025;7(4):679-696. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01263-4>
31. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1193-1205. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404881>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024;391(15):1464. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMx240005>
32. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, et al; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients With Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22Suppl 3:1-203. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161365>
33. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, et al; SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394>
34. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-2232. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
35. Zhao Z, Song J, Faurby M, et al. Lower Risk of MACE and All-Cause Death in Patients Initiated on Semaglutide 2.4 mg in Routine Clinical Care: Results from the SCORE Study (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity in the Real World). Moderated poster presentation presented at the American College of Cardiology Scientific Session & Expo 2025; 29-31 March 2025; McCormick Place Convention Center, Chicago, US. Presentation 947-13
36. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, et al; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2025;392(5):427-437. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410027>
37. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, et al; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-1084. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>
38. Malhotra A, Grunstein RR, Fietze I, Weaver TE, Redline S, et al; SURMOUNT-OSA Investigators. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1193-1205. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404881>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024;391(15):1464. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMx240005>
39. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmæsæth J, et al; STEP 9 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2024;391(17):1573-1583. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403664>
40. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, et al; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;391(4):299-310. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>
41. Phase 3 ESSENCE Trial: Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2024;20(12 Suppl 11):6-7
42. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, Pietiläinen KH, et al; STEP 10 Study Group. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(9):631-642. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00182-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00182-7)
43. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, Halpern B, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide for Obesity Treatment and Diabetes Prevention. *N Engl J Med*. 2025;392(10):958-971. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2410819>
44. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, et al; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10402):613-626. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X)
45. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971-984. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)

Рукопись получена: 21.10.2025. Одобрена к публикации: 25.10.2025. Опубликовано online: 30.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Трошина Екатерина Анатольевна**, д.м.н., член-корр. РАН, профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11, 117292 [address: Moscow, st. Dmitry Ulyanov 11, 117292]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: Troshina.Ekaterina@endocrincentr.ru

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; SPIN-код: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru
Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; SPIN-код: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., проф. [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., проф. [Tatiana N. Markova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Романцова Татьяна Ивановна, профессор, д.м.н. [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; SPIN-код: 3855-5410; e-mail: romantsovatatiana@rambler.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: mazurina.natalya@endocrincentr.ru

Котешкова Ольга Михайловна, к.м.н. [Olga M. Koteschkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8428-4116>; e-mail: olmico1961@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Маркова Т.Н., Романцова Т.И., Мазурина Н.В., Котешкова О.М. Персонализированный подход к терапии ожирения на основе доказательных данных и клинических алгоритмов: семаглутид или тирзепатид // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.19-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13677>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Antsiferov MB, Ametov AS, Galstyan GR, Markova TN, Romantsova TI, Mazurina NV, Koteschkova OM. A personalized, evidence-based approach to obesity therapy using clinical algorithms: semaglutide or tirzepatide. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):19-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13677>

ВСЕМ ЛИ НУЖЕН ВИТАМИН D? ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕФИЦИТА CYP24A1 В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ



© К.С. Куликова^{1,2,3*}, С.В. Папиж⁴, А.В. Поляков¹, А.В. Марахонов¹, Н.С. Бескорвайный¹, М.В. Шумихина⁵, Л.С. Созаева², Е.Б. Фролова⁶, Н.Ю. Калинин², Э.А. Янар², Л.Я. Рожинская², Ю.В. Тихонович⁷, В.П. Богданов^{8,9}, В.А. Иоутси², А.Н. Тюльпак^{1,3}

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

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

³Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия

⁵Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова, Москва, Россия

⁶Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

⁷Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁸Московский физико-технический институт, Москва, Россия

⁹Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Дефицит 24-гидроксилазы (инfantильная гиперкальциемия тип 1) — это наследственное заболевание, ассоциированное с дефектами в гене *CYP24A1*, приводящими к нарушению инактивации метаболитов витамина D с развитием гиперкальциемии, нефрокальциноза и нефролитиаза. По анализу историй болезни 44 пациентов (27 мужского и 17 женского пола, возраст: 3 месяца–32 года) наибольшую группу (n=41) составили пациенты детского возраста. 16 детей в возрасте до 1 года демонстрировали наиболее яркие клинические проявления заболевания. Основные жалобы на момент обследования: снижение аппетита, задержка физического и психомоторного развития, признаки острого пиелонефрита или персистирующей абактериальной асимптоматической лейкоцитурии и/или нефрокальциноза (у взрослых — нефролитиаза). Холекальциферол в профилактической дозе на момент дебюта заболевания принимали 70,5% детей, Ме длительности приема — 6 [3; 9] месяцев. Гиперкальциемия зафиксирована у 88,6%, Ме Са общего 2,9 [2,65; 4,03] ммоль/л. Ме соотношения 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃ — 340,65 [132,2; 630,75] (n=10). Гиперкальциурия выявлена в 45,5%, нефрокальциноз или нефролитиаз — в 95% случаев.

Частыми мутациями в гене *CYP24A1* оказались p.Arg396Trp (66%) и p.Glu143del (27%), расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы в российской популяции на их основе составила 1 на 10 900 новорожденных, гетерозиготного носительства — 1 на 53 человека.

Впервые проведен расчет частоты дефицита 24-гидроксилазы в российской популяции. Учитывая высокую распространенность заболевания и гетерозиготного носительства, мы предлагаем проводить молекулярно-генетическое тестирование на наличие патогенных вариантов p.Arg396Trp и p.Glu143del в гене *CYP24A1* у новорожденных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *CYP24A1*; дефицит 24-гидроксилазы; infantильная гиперкальциемия 1 типа; гиперкальциурия; частота; нефрокальциноз; нефролитиаз; ПТГ-независимая гиперкальциемия; витамин D; холекальциферол; интоксикация; 25(OH)D₃:24,25(OH)₂D₃.

DOES EVERYONE NEED TO TAKE VITAMIN D? HIGH PREVALENCE OF CYP24A1 DEFICIENCY IN THE RUSSIAN POPULATION

© Kristina S. Kulikova^{1,2,3*}, Svetlana V. Papizh⁴, Alexandr V. Polyakov¹, Andrey V. Marakhonov¹, Nikita S. Beskorovainiy¹, Marina V. Shumikhina⁵, Leila S. Sozaeva², Elena B. Frolova⁶, Natalia Yu. Kalinchenko², Eda A. Yanar², Liudmila Ya. Rozhinskaya², Yulia V. Tikhonovich⁷, Victor P. Bogdanov^{8,9}, Vitalij A. Ioutsy², Anatoly N. Tiulpakov^{1,3}

¹Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital- Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia

⁵N.F. Filatov Children City Hospital, Moscow, Russia

⁶National Medical Research Center of Children Health, Moscow, Russia

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁸Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudniy, Russia

⁹Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



24-hydroxylase deficiency (or infantile hypercalcemia type 1) is an inherited disease associated with biallelic loss-of-function *CYP24A1* mutations lead to impaired inactivation of vitamin D metabolites and characterised hypercalcemia, nephrocalcinosis and/or urolithiasis. We present 44 patients, the largest group (n=41) consisted of children. The main complaints at the time of examination was: weight loss, refusal to eat, delayed physical and/or psychomotor development, signs of urinary tract infection and/or nephrocalcinosis (in adults — urolithiasis). Hypercalcemia was detected in 88.6%, with $Me\ 2.9\ [2.65;\ 4.03]\ mmol/L$. Me of the $25(OH)D_3:24,25(OH)_2D_3$ ratio was $340.65\ [132.2;\ 630.75]\ (n=10)$. Hypercalciuria was detected in 59%, nephrocalcinosis or urolithiasis in 95% of cases. Frequent mutations in the *CYP24A1* gene were p.Arg396Trp (66%) and p.Glu143del. (27%). Incidence of 24-hydroxylase deficiency in Russian population was 1:10900 estimated on the basis of these alleles of *CYP24A1*, overall carrier frequency for these mutations in *CYP24A1* was 1 in 53 people. In conclusion, we propose to conduct molecular testing for the presence of pathogenic variants p.Arg396Trp and p.Glu143del in *CYP24A1* during neonatal screening, due to the high expected frequency of 24-hydroxylase deficiency and heterozygous carriage of pathogenic variants of *CYP24A1* in Russia.

KEYWORDS: *CYP24A1*; 24-hydroxylase deficiency; infantile hypercalcemia type 1; hypercalciuria; frequency; nephrocalcinosis; nephrolithiasis; PTH-independent hypercalcemia; vitamin D; cholecalciferol; intoxication; $25(OH)D_3:24,25(OH)_2D_3$.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболизм витамина D представляет собой гормонально регулируемую систему, связывающую обмен кальция и фосфата. К нарушениям метаболизма витамина D относятся дефекты активации и действия витамина D, проявляющиеся в виде различных форм витамин D-зависимого рахита, а также расстройства с повышенной активацией витамина D. К приобретенным и наследственным состояниям, приводящим к гипервитаминозу D, относятся интоксикация витамином D, гранулематозные заболевания и идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, которая может быть вызвана либо дефектом элиминации витамина D, либо первичным дефектом реабсорбции фосфата в почках [1]. Инактивация витамина D осуществляется посредством работы 24-гидроксилазы (*CYP24A1*). Клинический спектр состояний, вызванных биаллельными мутациями в гене *CYP24A1* (MIM 126065), варьирует от идиопатической инфантильной гиперкальциемии 1 типа у детей до возвратного нефролитиаза и/или медуллярного нефрокальциноза с гиперкальциурией во взрослом возрасте [2–4].

Впервые в Великобритании в 1950-х годах обратили внимание на наличие связи между гиперкальциемией у некоторых детей и приемом витамина D для профилактики рахита [5]. С аналогичным «эндемическим» состоянием столкнулись позднее и в других странах. В 2011 г. Schlingmann et al. сообщили о генетической верификации инфантильной гиперкальциемии по результатам обследования 6 пациентов, у которых были обнаружены пять различных патогенных вариантов в гене *CYP24A1* [6]. Данная патология первоначально получила название инфантильная гиперкальциемия 1 типа. К настоящему времени в литературе представлено более 64 публикаций с описанием более 200 пациентов с гиперкальциемией в результате врожденного дефицита 24-гидроксилазы [2, 3]. Анализ литературных данных показал, что первый пик клинических проявлений приходится на младенчество, а второй — на взрослый возраст около 20 лет [3]. Актуальным и нерешенным остается вопрос о проявлениях заболевания у гетерозиготных носителей мутаций в гене *CYP24A1* [7].

По некоторым данным, расчетная частота заболевания оценивается как 1:60 000 новорожденных, однако имеются публикации, где представлена более высокая расчетная частота. Например, в польской популяции за-

болеваемость, оцененная на основе частоты аллелей патогенного варианта Arg396Trp в гене *CYP24A1*, составляет 1:32 465 новорожденных, а частота носительства 1:90 соответственно [4]. Исследований по изучению частоты заболевания и оценке частоты носительства патогенных вариантов в гене *CYP24A1* в российской популяции ранее не проводилось.

В настоящей статье нами представлен анализ клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных у 44 пациентов с дефицитом 24-гидроксилазы. Дополнительно, используя российские базы данных экзотов и геномов, нами проведена оценка частоты гетерозиготного носительства патогенных вариантов в гене *CYP24A1* и рассчитана частота заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 44 пациента из 43 семей с гиперкальциемией ($>2,6\ mmol/L$) или с анамнезом острой или хронической гиперкальциемии в сочетании с уровнем ПТГ менее 20 пг/мл, а также признаками нефрокальциноза и/или нефролитиаза. Данные о клинических симптомах и биохимических параметрах (кальций и фосфат в сыворотке и моче, уровень паратгормона, витамина D и др.) собирались ретроспективно с использованием медицинских записей.

Некоторым пациентам (n=10) выполнен профиль метаболитов витамина D в сыворотке крови методом жидкостной хроматографии — tandemной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Результаты выражены как молярное отношение $25(OH)D_3:24,25(OH)_2D_3$. Значения менее 25 указывают на отсутствие дефекта в активности 24-гидроксилазы, и считались нормальными [8].

Всем пациентам было проведено генетическое тестирование на наличие мутаций в гене *CYP24A1*. Молекулярно-генетический анализ проводился после получения письменного информированного согласия пациента и/или его законного представителя. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови наборами PureLink® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Генетическое тестирование выполнялось с помощью следующих методик: прямое автоматическое секвенирование гена *CYP24A1* по Сэнгеру (n=2), массовое параллельное секвенирование с исследованием мутаций в 22 генах, ассоциированных с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена (n=35), или

полное секвенирование экзона (n=7). Оценка патогенности варианта нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [9, 10]. Нумерация кодирующей последовательности гена *CYP24A1* дана по референсу NM_000782.5 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

Для оценки частоты гетерозиготного носительства описанных патогенных вариантов в гене *CYP24A1* был выполнен поиск данных вариантов в 5704 образцах ДНК (11 408 аллелей) по базе RuExas [11] и 3000 образцах ДНК (6000 аллелей) по базе данных ЦГРМ «ГЕНЕТИКО». Всего для анализа использовано 8704 образца (17 408 аллелей).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1, из которых 26 были ранее описаны [12–14]. Мы зарегистрировали 44 пациента: 27 мужского (61,3%) и 17 женского (38,7%) пола, включая 41 ребенка (93%) в возрасте от 3 месяцев до 11 лет (Ме возраста 20 [9; 63] месяцев) и 3 взрослых (7%) от 20 до 32 лет. Многочисленную группу (36% случаев) с наиболее яркими клиническими проявлениями заболевания на фоне тяжелой гиперкальциемии представляли дети до 1 года.

Основными причинами, послужившими поводом для инициации обследования детей, были следующие: снижение аппетита (n=12), недостаточная прибавка в массе тела (n=14), задержка физического и/или психомоторного развития у детей (n=12), признаки острого пиелонефрита или персистирующей абактериальной асимптоматической лейкоцитурии (n=12) и наличие признаков нефрокальциноза и/или улитиаза по данным УЗИ почек (n=42). Взрослые пациенты были обследованы с целью диагностики причин улитиаза.

Медиана возраста манифестации заболевания среди детей составила 9 [4,5; 46] месяцев, Ме постановки диагноза с генетической верификацией — 31 [12; 72] месяц. Таким образом, в среднем запаздывание в постановке диагноза от момента появления первых симптомов составило 22 [4,75; 33] месяца.

Семейный анамнез по улитиазу был отягощен у 10 пациентов. Двое пациентов с мутацией в гене *CYP24A1* были родные братья (N42.1, N 42.2), один из которых (N 42.2) без клинических проявлений обследован по причине наличия заболевания у сибса.

Информация о приеме холекальциферола и дозах была доступна в 70,5% случаев (n=31), Ме дозы составила 1000 [1000; 1375] МЕ/сут, Ме длительности приема до момента обследования — 6 [3; 9] месяцев.

На момент диагностики гиперкальциемия была зафиксирована у 39 пациентов (88,6%), Ме уровня Са общего составила 2,9 [2,65; 4,03] ммоль/л, Са ионизированного — 1,42 [1,32; 1,9] ммоль/л. Тяжелая гиперкальциемия (Са общий сыворотки >3,5 ммоль/л) была диагностирована у 13 пациентов (29,5%) в возрасте до 12 месяцев с максимальным уровнем кальция в крови 6,39 ммоль/л у мальчика 6 месяцев (№9), которому по тяжести состояния потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Умеренная гипофосфатемия была у 10 пациентов детского возраста (22,7%), Ме фосфора сыворотки 1,24 [1,1; 1,3] ммоль/л. У пода-

вляющего большинства обследованных (n=39) уровень паратгормона в крови был снижен, с Ме ПТГ в крови — 7,86 [3,28; 12,4] пг/мл. Значения 25(OH)D в крови более 150 нг/мл были зафиксированы у 7 детей (15,9%), максимальный уровень 25(OH)D был 214 нг/мл у ребенка 6 месяцев с тяжелой гиперкальциемией (№9, табл. 1), который к моменту обследования получал холекальциферол в дозе, не превышающей 1000 МЕ/сутки в течение 3 месяцев.

По результатам определения метаболитов витамина D в сыворотке крови у 10 пациентов Ме соотношения 25(OH)D3:24,25(OH)2D3 составила 340,65 [132,2; 630,7], у одной пациентки данный показатель был 27 на фоне выраженного дефицита витамина D (№40, табл. 1).

Гиперкальциурия была выявлена у 26 пациентов (59%) по результатам определения кальцийкреатининового соотношения разовой порции мочи и экскреции кальция в суточной порции.

У 42 пациентов, по данным УЗИ почек, отмечались признаки нефрокальциноза и/или нефролитиаза различной степени выраженности.

Всем пациентам выполнен поиск мутаций в гене *CYP24A1*. У 27 пациентов (61% случаев) патогенные варианты обнаружены в компаунд-гетерозиготном состоянии, у 17 (39%) — в гомозиготном. В общей когорте пациентов выявлен 21 вариант нуклеотидной последовательности в гене *CYP24A1*, в большинстве случаев (95,2%) мутации оценивались как патогенные или вероятно патогенные [9, 10]. Наиболее частым был миссенс-вариант p.Arg396Trp (с.1186C>T), который наблюдался у 29 пациентов (66%) (41/88 аллелей; 12 гомозигот и 17 компаунд-гетерозигот); вторым по частоте был вариант p.Glu143del (с.428_430delAAG), обнаруженный у 12 пациентов (27%) (17/88 аллелей; 5 гомозигот и 7 компаунд-гетерозигот); сочетание этих двух вариантов выявлено у четырех больных. Доля варианта p.Arg396Trp составила 47% от всех хромосом больных с выявленной мутацией, а варианта p.Glu143del — 19%. Таким образом, на долю этих двух вариантов в изученной когорте больных пришлось 65,91% (58/88 аллелей) всех мутантных аллелей.

По данным базы RuExas, частоты вариантов p.Arg396Trp и p.Glu143del составили 0,0046 (52 аллеля из 11 408, 95% ДИ: 0,0034–0,0060) и 0,0014 (16 аллелей из 11 408, 95% ДИ: 0,0008–0,0023) соответственно [16]. По данным базы ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», частоты данных вариантов составили 0,0050 (30 аллелей из 6000; 95% ДИ: 0,0034–0,0071) и 0,0020 (12 аллелей из 6000; 95% ДИ: 0,0010–0,0035) соответственно. Поскольку полученные по двум базам данные по частотам достоверно не различаются (p-value=0,6858 и 0,3498 для вариантов p.Arg396Trp и p.Glu143del соответственно), они были объединены. Таким образом, по совокупным данным частота варианта p.Arg396Trp составила 0,0047 (95% ДИ: 0,0037–0,0058), варианта p.Glu143del — 0,0016 (95% ДИ: 0,0011–0,0023), а их суммарная частота — 0,0063 (95% ДИ: 0,0052–0,0076). Поскольку на долю этих двух частых вариантов приходится 66% всех мутантных аллелей в гене *CYP24A1*, то частота всех причинных вариантов в данном гене в РФ равна 0,0063/0,6591=0,0096 (с учетом 95% ДИ: 0,0079–0,0116). Отсюда популяционная частота гетерозиготного носительства мутаций в гене *CYP24A1* равна 0,0190 (с учетом 95% ДИ: 0,0156–0,0229) или каждый

Таблица 1. Клинические, биохимико-гормональные особенности пациентов с биаллельными вариантами в гене CYP24A1

Пациент	Пол	Доза холекальциферола, МЕ/сут	Возраст манифестации (месяцы)	Возраст постановки диагноза (месяцы, лет)	Са общ. сыв., ммоль/л	Фосфор неорг. сыв., ммоль/л	ПТГ сыв., пг/мл	25(OH)D сыв., нг/мл	25(OH)D:24,25(OH)2D	Гиперкальциурия (+/-)	Нефрокальциноз	Мутация в гене CYP24A1 (NM_000782.5)	
												кДНК	Белок
1	м	1000	5	9 мес.	5,2	-	0,8	153	-	+	+	c.[107delC] c.[1186C>T]	p.[Pro36Leufs*11] p.[Arg396Trp]
2	м	-	5	9,4 года	3,69	1,56	9,3	48,2	-	+	+	c.[182C>A] c.[1186C>T]	p.[Pro61His] p.[Arg396Trp]
3	ж	1000	77	7,3 года	2,42	1,59	<3	55	-	-	+	c.[1156A>T] c.[1286T>C]	p.[Arg386Trp] p.[Phe429Ser]
4	м	500	10	4,4 года	-	1,85	10	-	-	-	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
5	ж	1000	14	1,3 года	2,96	1,86	13,3	15,75	-	+	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
6	м	1000	10	1,4 года	3,41	2,07	14,5	22,16	-	-	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
7	м	1000	4	11 мес.	5,19	0,95	15,44	>160	649	-	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
8	м	-	-	31 год	2,9	-	1,6		126,3	н/д	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
9	м	1000	6	6 мес.	6,39	-	3	214	-	+	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
10	ж	1500	12	1,2 года	4,34	1,64	12,3	-	-	+	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
11	ж	0	60	7 лет	2,57	1,87	7,93		576	+	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
12	м	500	6	1 год	4,73	-	4,14	>170,4	876	-	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
13	м	1000	3	6 мес.	5,15	1,57	<3	144	898	+	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
14	м	-	-	20 лет	2,69	1,13	4,41	53,1	467	+	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
15	м	1000	108	9 лет	2,62	1,97	10,66	41,06	-	-	+	c.[1186C>T] c.[1186C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg396Trp]
16	м	-	-	2 года	2,65	1,89	7,09	-	-	н/д	+	c.[1186C>T] c.[1226T>C]	p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser]
17	м	500	3	8 мес.	5,3	2,9	<3	160	-	н/д	+	c.[1186C>T] c.[1226T>C]	p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser]
18	ж	-	3	3 года	4,52	1,39	1,88	190	-	-	+	c.[1186C>T] c.[1226T>C]	p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser]
19	м	1000	4	5 лет	2,71	2,26	18	22	-	+	+	c.[1186C>T]; [1226T>C]	p.[Arg396Trp] p.[Leu409Ser]
20	м	-	-	20 лет	2,9	-	4,3		95,6	+	+	c.[1186C>T] c.[1315C>T]	p.[Arg396Trp] p.[Arg439Cys]
21	ж	-	62	5,3 года	2,66	1,36	15	-	-	+	+	c.[1186C>T] c.[233G>T]	p.[Arg396Trp] p.[Gly78Val]
22	ж	2500	56	5,8 года	2,61	1,7	-	-	-	+	+	c.[1186C>T] c.[428_430delAAG]	p.[Arg396Trp] p.[Glu143del]
23	ж	-	10	1 год	2,9	-	8	22,1	-	-	+	c.[1186C>T] c.[428_430delAAG]	p.[Arg396Trp] p.[Glu143del]

Продолжение таблицы 1

Пациент	Пол	Доза холекальциферола, МЕ/сут	Возраст манифестации (месяцы)	Возраст постановки диагноза (месяцы, лет)	Са общ. сыв., ммоль/л	Фосфор неорг. сыв., ммоль/л	ПТГ сыв., пг/мл	25(OH)D сыв., нг/мл	25(OH)D:24,25(OH)2D	Гиперкальциурия (+/-)	Нефрокальциноз	Мутация в гене CYP24A1 (NM_000782.5)	
												кДНК	Белок
24	м	1000	60	5 лет	2,33	1,79		40,01	-	-	+	c.[1186C>T] c.[428_430delAAG]	p.[Arg396Trp] p.[Glu143del]
25	м	2000	6	2,5 года	2,76	1,7	7	32,6	-	+	+	c.[1186C>T] c.[428_430delAAG]	p.[Arg396Trp] p.[Glu143del]
26	ж	2000	3	6 мес.	4,7	1,58	-	171,4	-	+	+	c.[1186C>T] c.[443T>C]	p.[Arg396Trp] p.[Leu148Pro]
27	ж	1000	4	2 года	2,62	1,92	6,2	37	-	+	+	c.[1187G>A] c.[1508C>T]	p.[Arg396Gln] p.[Pro503Leu]
28	ж	1500	4	1,9 года	2,74	1,24	5,37	46,9	-	+	+	c.[1187G>A] c.[1524delC]	p.[Arg396Gln] p.[Term515Next*?]
29	м	1000	36	3 год 10 мес.	3,5	1,59	<3	68	-	+	+	c.[1226T>C] c.[1379G>T]	p.[Leu409Ser] p.[Arg460Ile]
30	м	1500	9	3,3 года	3,74	-	3	-	-	+	+	c.[1396C>T] c.[1396C>T]	p.[Arg466*] p.[Arg466*]
31	ж	1000	24	8 лет 11 мес.	2,55	1,74	10,3	19,4	-	+	+	c.[296T>C] c.[1186C>T]	p.[Met99Thr] p.[Arg396Trp]
32	ж	5000	6	7,6 года	2,85	1,99	13,1	19,4	-	н/д	+	c.[296T>C] c.[428_430delAAG]	p.[Met99Thr] p.[Glu143del]
33	м	-	6	2,5 года	5,2	-	7,8	26,3		-	+	c.[400T>G] c.[428_430delAAG]	p.[Trp134Gly] p.[Glu143del]
34	м	1000	5	1,3 года	3,08	1,75	<3	-	-	+	+	c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG]	p.[Glu143del] p.[Glu143del]
35	ж	-	84	12,3 года	2,59	1,48	14,2	15	-	+	+	c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG]	p.[Glu143del] p.[Glu143del]
36	м	1250	10	1,2 года	4,03		2,2	67,35	-	+	+	c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG]	p.[Glu143del] p.[Glu143del]
37	м	1000	4	9 мес.	4,14		3	113	214,3	н/д	-	c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG]	p.[Glu143del] p.[Glu143del]
38	ж	-	62	11 лет	2,65	1,78		27,3	-	+	+	c.[428_430delAAG] c.[428_430delAAG]	p.[Glu143del] p.[Glu143del]
39	ж	-	108	10 лет	2,44	1,74	11,9	-	-	+	+	c.[428_430delAAG] c.[1315C>T]	p.[Glu143del] p.[Arg439Cys]
40	ж	1000	1	4 мес.	3,04	2,22	3	8,1	27	+	+	c.[443T>C] c.[1410dupT]	p.[Leu148Pro] c.[Gln471Serfs*21]
41	м	2000	12	9 лет	2,93	2,22	5,9	21,05	-	+	+	c.[443T>C] c.[475C>T]	p.[Leu148Pro] c.[Arg159Trp]
42.1	м	-	72	6 лет	2,43	1,72	12,8	-	-	-	+	c.[476G>A] c.[1186C>T]	p.[Arg159Gln] c.[Arg396Trp]
42.2	м	-	-	4 года	-	1,25	12,4	-	-	-	-	c.[476G>A] c.[1186C>T]	p.[Arg159Gln] c.[Arg396Trp]
44	м	500	6,5	1,9 года	3,31	-	2,4	-	150	-	+	c.[964G>A] c.[1186C>T]	p.[Glu322Lys] c.[Arg396Trp]

Примечание: м — мужской; ж — женский; Са общий сыворотки, ммоль/л: 2,1–2,55; фосфор неорганический сыворотки, ммоль/л (референсные значения даны при измерении на аппарате Abbott ARCHITECTc8000): 15 дней–1 год: 1,54–2,72, 1 — <5 лет: 1,38–2,19, 5 — <13 лет: 1,33–1,92, 13 — <16 лет: 1,02–1,79; 16 — <19 лет: 0,95 — 1,62; 0,8–1,45; ПТГ (паратгормон), пг/мл: 15–65; 25(OH)D сыворотки, нг/мл: 30–100; 25(OH)D/24,25(OH)2D соотношение 5–25; н/д — нет данных.

53-й человек является носителем. На основе проведенного анализа расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы в России составляет $9,19 \times 10^{-5}$ (с учетом 95% ДИ: $6,22 \times 10^{-5}$ – $1,33 \times 10^{-4}$) или 1 на 10 900 новорожденных (с учетом 95% ДИ: 1 на 7500–16100 новорожденных).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперкальциемия, обусловленная инактивирующими мутациями в гене *CYP24A1*, относится к наследственным ПТГ-независимым формам гиперкальциемии. В настоящее время обсуждается вопрос о корректности названия данного заболевания как инфантильная гиперкальциемия 1 типа, поскольку симптомы заболевания и установление данного диагноза не ограничиваются только младенческим возрастом, но могут встречаться и у взрослых, некоторые авторы предлагают использовать термины «дефицит 24-гидроксилазы» [15] или «гиперчувствительность к витамину D» [4].

Известно, что дефицит 24-гидроксилазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу, и наиболее яркая клиническая картина в результате тяжелой гиперкальциемии характерна для пациентов раннего детского возраста. В исследуемой нами когорте пациентов наиболее высокие значения кальция крови отмечались у детей в первый год жизни. Связанное с возрастом изменение фенотипа было описано ранее и, предположительно, это обусловлено прогрессивным развитием резистентности тканей к витамину D со временем и ускоренным клиренсом кальция у детей более старшего возраста за счет повышения фильтрационной функции почек, что притупляет гиперкальциемическую реакцию у взрослых, но не у младенцев [16]. В большинстве случаев триггерным фактором к развитию гиперкальциемии в младенческом возрасте был прием витамина D, при этом дозы витамина D, которые использовались у пациентов, соответствовали профилактическим, которые по современным международным рекомендациям не требуют назначения каких-либо анализов для оценки их адекватности и безопасности перед началом или во время приема [17]. Представленные в нашем исследовании результаты сопоставимы с имеющимися литературными данными и подтверждают высокую распространенность дефицита 24-гидроксилазы в популяции. Кроме того, известно, что у гетерозиготных носителей патогенных вариантов в гене *CYP24A1* имеется высокий риск развития нефрокальциноза. Закономерен вопрос о безопасности и рациональности всеобщего унифицированного применения профилактической терапии холекальциферолом. Также необходимо отметить, что одной из групп повышенного внимания по развитию серьезных осложнений являются беременные женщины с биаллельными мутациями в гене *CYP24A1*. На фоне приема добавок витамина D у женщин с дефектами в гене *CYP24A1* может развиваться тяжелая гиперкальциемия во время беременности, которая может быть причиной преждевременных родов или задержки внутриутробного развития плода, а также высокого риска развития акушерских осложнений, таких как артериальная гипертензия, преэклампсия и гиперкальциемический криз [18]. По данным систематического обзора Cappellani D. et al., из 20 беременностей, осложненных

симптоматической гиперкальциемией на фоне дефицита 24-гидроксилазы, в 11 (55%) случаях произошли самопроизвольные роды, в 7 (35%) случаях — индукция родов и в 2 (10%) случаях — самопроизвольный выкидыш [2]. Отмена добавок витамина D оказалась эффективной в предотвращении симптоматической гиперкальциемии при повторных беременностях и, соответственно, эта стратегия должна быть тщательно рассмотрена.

Учитывая относительно высокую распространенность данной патологии, следует ожидать, что дефицит 24-гидроксилазы может сочетаться и усугублять течение заболеваний, которые изначально ассоциированы с гиперкальциемией, например, с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), что может существенно влиять на тактику ведения больного. В доступной литературе имеется описание 6 пациентов с сочетанием этих двух состояний, у большинства из них паратиреоидэктомия была первоначально выполнена после диагностики ПГПТ, а после операции из-за сохранения гиперкальциемии был установлен диагноз дефицита 24-гидроксилазы [19], что привело к отмене приема витамина D, ограничению потребления кальция, соблюдению расширенного питьевого режима, в некоторых случаях — применению петлевых диуретиков, бисфосфонатов, глюкокортикоидов и др. Данный факт также подтверждает необходимость расширения диапазона дифференциальной диагностики гиперкальциемии с учетом возможного наличия дефицита 24-гидроксилазы.

В доступной литературе имеются единичные сообщения о долгосрочном наблюдении за пациентами с дефицитом 24-гидроксилазы, которым заболевание было диагностировано в раннем возрасте. Janiec A. et al. (2021) приводят результаты наблюдения группы больных в возрасте от 2 до 34 лет, которые демонстрируют, что у 14 из 18 (77%) субъектов СКФ была <90 мл/мин/1,73 м², а у двух пациентов с мутацией в гене *CYP24A1* развилась ХПН, и им была проведена трансплантация почки; УЗИ почек выявило нефрокальциноз у 16 из 18 (88%) пациентов с мутациями в генах *CYP24A1* или *SLC34A1* [20]. Как известно, дефекты в гене *SLC34A1* являются причиной инфантильной гиперкальциемии 2 типа. Авторы также обращают внимание на то, что осложнения в виде нефрокальциноза и ХБП развились у большинства, несмотря на попытки уменьшить воздействие повышенной инсоляции, снижения приема витамина D и добавок кальция. В работе Molin A. et al. распространенность нефролитиаза в течение жизни оценивается в 10–15% [16], Nesterova G. et al. представили частоту почечных камней из-за дефицита *CYP24A1* в 4–20% случаев [15]. В нашей работе также продемонстрирована высокая частота нефрокальциноза у детей (до 95% случаев) на момент диагностики, у взрослых (3/44) с дефицитом 24-гидроксилазы в 100% случаев имела МКБ с подросткового возраста, что подтверждает ключевое значение дефицита *CYP24A1* в поражении почек. Кроме нефролитиаза во взрослом возрасте у лиц с данной патологией может отмечаться тенденция к умеренной гиперкальциемии, которая может иметь сезонный характер, например, в летний период при повышенном воздействии солнца, или при приеме добавок витамина D [7]. В 2021 г. Hanna C. et al.

опубликовали данные о наличии связи между дефицитом CYP24A1 и кистами почек. Так, среди 16 пациентов с патогенными вариантами в гене CYP24A1 медуллярные и/или кортико-медуллярные кисты присутствовали во всех случаях, медиана возраста при первом обнаружении кисты составила 37 лет (диапазон 3–60 лет), у 80% детей была обнаружена как минимум 1 киста размером ≥ 5 мм [21]. В нашей группе пациентов только у одного мальчика (N 42.2) с бессимптомным течением заболевания по УЗИ было достоверно зафиксировано анэхогенное образование левой почки до 5,1 мм в диаметре.

В нашей работе анализ уровней метаболитов витамина D в образцах сыворотки показал очень низкие концентрации 24,25(OH) $_2$ D $_3$ практически у всех пациентов (9/10). В 90% случаев у пациентов с доказанным дефицитом 24-гидроксилазы соотношение 25(OH)D $_3$ к 24,25(OH) $_2$ D $_3$ было >80 . Как известно, данный показатель и его значение более 80 рекомендовано использовать в качестве биохимического критерия заболевания, тогда как у здоровых лиц он не превышает 25 [8]. В одном случае соотношение 25(OH)D $_3$:24,25(OH) $_2$ D $_3$ незначительно превышало норму, что было связано с выраженным дефицитом витамина D, при этом уровень 24,25(OH) $_2$ D $_3$ был низким. Применение расчета соотношения 25(OH)D $_3$:24,25(OH) $_2$ D $_3$ для диагностики гетерозиготных носителей считается проблематичным, так как в исследованиях статистически значимой разницы по данному параметру между гетерозиготными носителями и здоровыми лицами обнаружено не было [7].

Гипофосфатемия среди нашей когорты выявлена в 22,7% случаев и была характерна для пациентов детского возраста, при этом клинических или рентгенологических признаков рахита не отмечалось. В работе Molin A. et al. сниженный уровень фосфора был выявлен в 27–28% случаев среди пациентов с патогенными вариантами в гене CYP24A1 [22]. Нарушение обмена фосфора с развитием гипофосфатемии является одним из основных биохимических маркеров гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией в результате мутаций в гене SLC34A3, а также может быть при инфантильной гиперкальциемии 2 типа при дефектах в гене SLC34A1. Предполагается, что избыток 1,25(OH) $_2$ D при дефиците 24-гидроксилазы способствует повышению синтеза фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) и, следовательно, приводит к потере фосфата и гипофосфатемии, однако без развития рахита.

В настоящее время в литературе описано более 20 различных патогенных вариантов в гене CYP24A1 [4], а в базе данных мутаций генов человека аннотировано около 60 мутаций (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>). В обследуемой нами когорте пациентов из 21 варианта в гене CYP24A1 наиболее частыми были p.Arg396Trp (47%), p.Glu143del (19%), что соотносится с результатами исследований в европейской популяции, и их можно считать «горячими точками» в гене CYP24A1 [2]. В популяции Польши патогенный вариант p.Arg396Trp составляет приблизительно 61,1% аллелей гена CYP24A1, а частота данного аллеля была рассчитана как 0,0034 (0,34%; 1:294) [4]. Проведенные ранее функциональные исследования указанных мутаций *in vitro* продемонстрировали полное отсутствие или значительное снижение ферментативной активности CYP24A1 [6].

Два самых частых патогенных варианта p.Arg396Trp (с.1186C>T) и p.Glu143del (с.428_430delAAG) в гене CYP24A1 встретились в популяционной выборке россиян с частотами 0,0046 и 0,0014. В базе данных Gnomad в выборке европейцев нефинского происхождения для них представлены частоты 0,00092 и 0,00064. Таким образом, частота варианта p.Glu143del в РФ в два с половиной раза выше, чем в Европе, а варианта p.Arg396Trp в пять раз выше. Соответственно, в РФ следует ожидать существенно большую, чем в европейских странах, и частоту дефицита 24-гидроксилазы.

Большинство пациентов с дефицитом CYP24A1, вероятно, остаются нераспознанными, поскольку в литературе описано всего несколько сотен случаев (например, 221 случай в систематическом обзоре Cappellani et al. [2]), а польское исследование предполагает частоту заболевания в популяции 1 на 32 465 рождений [4]. По результатам проведенного нами исследования, расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы оценивается как 1 на 10 900 новорожденных, а гетерозиготное носительство патогенных вариантов в гене CYP24A1 как 1 на 53, что значимо выше, чем представлено в работе из Польши.

Дискутабельным остается вопрос о влиянии моноклальных мутаций в гене CYP24A1 на фенотип человека [23]. По результатам систематического обзора Cappellani D. et al. у 72 носителей моноклальных вариантов отмечался более мягкий биохимический и клинический фенотип, однако среди этой группы процент пациентов с нефролитиазом составил 19,4%, что выше, чем в общей популяции [2]. В работе Brancatella et al. при сравнении фенотипа гетерозиготных носителей со здоровыми людьми были получены данные о тенденции к более высокой концентрации кальция крови и уровня 25(OH)D без какой-либо разницы в других биохимических параметрах и наличии/отсутствии нефролитиаза [7]. Невозможность сделать однозначные выводы относительно риска развития осложнений для гетерозиготных носителей мутаций в гене CYP24A1 связана с отсутствием когортных исследований по сопоставлению носителей со здоровыми людьми. Однако результаты даже немногочисленных публикаций указывают на необходимость более тщательного наблюдения не только за пациентами с биаллельными вариантами в гене CYP24A1, но и гетерозиготными носителями из-за потенциального риска развития гиперкальциемии и связанных с ней клинических проявлений при воздействии провоцирующих факторов.

Определенные нами расчетная частота дефицита 24-гидроксилазы и частота носительства в России близки к таковым для таких хорошо известных и социально значимых заболеваний, как фенилкетонурия и муковисцидоз. Обе эти нозологии находятся в программе федерального скрининга новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные указывают на высокую частоту дефицита 24-гидроксилазы (1 на 10 900) и частоту гетерозиготного носительства патогенных вариантов в гене CYP24A1 (1 на 53 человека) в российской популяции, которая является весьма высокой для моногенного заболевания и соответствует частотам заболеваний,

включенных в неонатальный скрининг в РФ. Кроме того, для заболевания существует эффективный метод профилактики — исключение приема любых форм и в любой дозе витамина D, что также соответствует основным критериям для включения его в программу неонатального скрининга. В целом, полученные нами данные указывают на недооцененность частоты дефицита 24-гидроксилазы на территории нашей страны и заставляют задуматься о данной нозологии как кандидатной для расширения программы неонатального скрининга в РФ.

Учитывая повышенный риск развития гиперкальциемии и нефрокальциноза у гетерозиготных носителей патогенных вариантов в гене *CYP24A1*, считаем необходимым внедрение биохимического контроля (уровень кальция в крови и кальция в моче) при назначении холекальциферола в любых дозах и во всех возрастных группах.

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. Добровольные информированные согласия пациентов и их законных представителей на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получены.

Благодарности. Авторы выражают благодарность в предоставлении дополнительных материалов при подготовке данной статьи Д.Н. Хмельковой и А.А. Исаеву.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2016;37(5):521-547. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
2. Cappellani D, Brancatella A, Morganti R, Borsari S, Baldinotti F, et al. Hypercalcemia due to *CYP24A1* mutations: a systematic descriptive review. *Eur J Endocrinol*. 2021;186(2):137-149. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0713>
3. Zheng Z, Wu Y, Wu H, Jin J, Luo Y, Cao S, Shan X. Clinical heterogeneity and therapeutic options for idiopathic infantile hypercalcemia caused by *CYP24A1* pathogenic variant. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;36(11):999-1011. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0147>
4. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wyjick M, et al. Biallelic mutations in *CYP24A1* or *SLC34A1* as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IH cases. *J Appl Genet*. 2017;58(3):349-353. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-017-0397-2>
5. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet*. 1953;1; 265(6779):255-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(53\)90187-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(53)90187-1)
6. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(5):410-421. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103864>
7. Brancatella A, Cappellani D, Kaufmann M, Borsari S, Piaggi P, et al. Do the Heterozygous Carriers of a *CYP24A1* Mutation Display a Different Biochemical Phenotype Than Wild Types? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):708-717. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa876>
8. Kaufmann M, Gallagher JC, Peacock M, Schlingmann KP, Konrad M, DeLuca HF, et al. Clinical utility of simultaneous quantitation of 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D by LC-MS/MS involving derivatization with DMEQ-TAD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2567-74. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4388>
9. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. — С. 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3-24 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
10. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
11. База вариантов нуклеотидных последовательностей «NGSDData» // Доступ через онлайн-сервис «NGSDData»: Бескоровайный Н.С. Программа «NGSDData» // Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2021614055 Database of nucleotide sequence variants «NGSDData» // Access via the online service «NGSDData»: Beskorovayny N.S. Program «NGSDData» // Certificate of state registration of computer programs No. 2021614055
12. Тихонович Ю.В., Колодкина А.А., Куликова К.С., Голубкина Ю.Ю., Калинин Н.Ю., и др. Идиопатическая гиперкальциемия детей грудного возраста. Описание клинических случаев, обзор литературы. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2017. — Т.63. — №1. — С. 51-57 Tikhonovich Yu.V., Kolodkina A.A., Kulikova K.S., Golubkina Yu.Yu., Kalinchenko N.Yu., et al. Idiopathic hypercalcemia in infants. Description of clinical cases, literature review. // *Problems of Endocrinology*. - 2017. - Vol. 63. - No. 1. - P. 51-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763151-57>
13. Рожинская Л.Я., Пушкарева А.С., Мамедова Е.О., Богданов В.П., Захарова В.В., и др. Паратгормон-независимая гиперкальциемия и гиперкальциурия у пациента с нефролитиазом и нефрокальцинозом, обусловленные нарушением метаболизма витамина D вследствие дефекта гена *CYP24A1*. // *Остеопороз и остеопатия*. — 2021. — Т.24. — №1. — С. 26-33 Rozhinskaya L. Ya., Pushkareva A.S., Mamedova E.O., Bogdanov V.P., Zakharova V.V., et al. Parathyroid hormone-independent hypercalcemia and hypercalciuria in a patient with nephrolithiasis and nephrocalcinosis caused by impaired vitamin D metabolism due to a defect in the *CYP24A1* gene. // *Osteoporosis and osteopathy*. - 2021. - Vol. 24. - No. 1. - P. 26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12920>
14. Papizh SV, Shumikhina MV, Tiulpakov AN, Prikhodina LS. Idiopathic infantile hypercalcemia, type 1: clinical and genetic features of russian cohort of patients. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(1):78-90. doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2023-1-78-90>
15. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, et al. 1,25-(OH)₂D-24 hydroxylase (*CYP24A1*) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:649–57 doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05360512>
16. Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, Souberbielle JC, Ryckewaert A, et al. *CYP24A1* Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1343-52. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4387>
17. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>

18. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Pludowski P, Zelzer S, Meinitzer A, Karras SN, Misiorowski W, Zittermann A, Mdrz W, Trummer C. Hypercalcemia in Pregnancy Due to CYP24A1 Mutations: Case Report and Review of the Literature. *Nutrients*. 2022;14(12):2518. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14122518>
19. Leszczyńska D, Szatko A, Latocha J, Kochman M, Duchnowska M, et al. Persistent hypercalcaemia associated with two pathogenic variants in the CYP24A1 gene and a parathyroid adenoma—a case report and review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1355916. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1355916>
20. Janiec A, Halat-Wolska P, Obrycki Ł, Ciara E, Wójcik M, et al. Long-term outcome of the survivors of infantile hypercalcaemia with CYP24A1 and SLC34A1 mutations. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(8):1484-1492. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa178>
21. Hanna C, Potretzke TA, Cogal AG, Mkhaimar YG, Tebben PJ, et al. High Prevalence of Kidney Cysts in Patients With CYP24A1 Deficiency. *Kidney Int Rep*. 2021;6(7):1895-1903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.030>
22. Molin A, Lemoine S, Kaufmann M, Breton P, Nowaczyn M, et al. Overlapping Phenotypes Associated With CYP24A1, SLC34A1, and SLC34A3 Mutations: A Cohort Study of Patients With Hypersensitivity to Vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:736240. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.736240>
23. Cools M, Goemaere S, Baetens D, Raes A, Desloovere A, et al. Calcium and bone homeostasis in heterozygous carriers of CYP24A1 mutations: A cross-sectional study. *Bone*. 2015;81:89-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.018>

Рукопись получена: 23.01.2025. Одобрена к публикации: 27.02.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Куликова Кристина Сергеевна**, к.м.н. [Kristina S. Kulikova, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1 [address: 1 Moskvorechye street, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0434-9088>; SPIN-код: 4931-5238; e-mail: kristinakulikova87@gmail.com

Папиз Светлана Валентиновна, к.м.н. [Svetlana V. Papizh, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>; SPIN-код: 6758-2795; e-mail: papizsveta@mail.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор [Alexandr V. Polyakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>; SPIN-код: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Марахонов Андрей Владимирович, к.б.н. [Andrej V. Marakhonov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>; SPIN-код: 6803-9072; e-mail: marakhonov@gmail.com

Бескорвайный Никита Сергеевич [Nikita S. Beskorovainiy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7369-6948>; SPIN-код: 3635-6298; e-mail: bns@med-gen.ru

Шумихина Марина Владимировна, к.м.н. [Marina V. Shumikhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-8241>; SPIN-код: 7328-3206; e-mail: marina.shumikhina@gmail.com

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [Leila S. Sozaeva, MD, Ph]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>; SPIN-код: 9983-5662; e-mail: leila.sozaeva@gmail.com

Фролова Елена Борисовна [Elena B. Frolova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8236-3662>; SPIN-код: 5457-5541; e-mail: mohnatiyshmel@mail.ru

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

Янар Эда Альперовна, к.м.н. [Eda A. Yanar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0002-8610-821X>; SPIN-код: 3104-6767; e-mail: anar.Eda@endocrincentr.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: lrozhinskaya@gmail.com

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>; SPIN-код: 6492-6790; e-mail: yuliatikhonovich@mail.ru

Богданов Виктор Павлович [Victor P. Bogdanov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6377-9056>; SPIN-код: 9956-8495; e-mail: siberman@yandex.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Куликова К.С., Папиз С.В., Поляков А.В., Марахонов А.В., Бескорвайный Н.С., Шумихина М.В., Созаева Л.С., Фролова Е.Б., Калинченко Н.Ю., Янар Э.А., Рожинская Л.Я., Тихонович Ю.В., Богданов В.П., Иоутси В.А., Тюльпаков А.Н. Всем ли нужен витамин D? Высокая распространенность дефицита CYP24A1 в российской популяции // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13561>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kulikova KS, Papizh SV, Polyakov AV, Marakhonov AV, Beskorovainiy NS, Shumikhina MV, Sozaeva LS, Frolova EB, Kalinchenko NY, Yanar EA, Rozhinskaya LY, Tikhonovich YV, Bogdanov VP, Ioutsy VA, Tiulpakov AN. Does everyone need to take vitamin D? High prevalence of CYP24A1 deficiency in the Russian population. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13561>

КЛИНИЧЕСКАЯ, ГОРМОНАЛЬНАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ 18 СЛУЧАЕВ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА 46,XY, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНЕ *SRD5A2*



© Н.Ю. Калинин^{1*}, Н.А. Макрецкая², А.А. Колодкина¹, М.А. Карева, А.Н. Тюльпаков²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

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

АКТУАЛЬНОСТЬ. В структуре нарушений формирования пола (НФП) при кариотипе 46,XY выделяют группу нозологий, обусловленных нарушением синтеза андрогенов, последним этапом которого является превращение тестостерона в более активный андроген дигидротестостерон, что происходит под влиянием фермента 5 α -редуктазы II типа (*SRD5A2*). Дефицит *SRD5A2* является редким заболеванием с аутосомно-рецессивным наследованием.

ЦЕЛЬ. Дать клиническую и молекулярно-генетическую характеристику 14 новых случаев с подтвержденным молекулярно-генетическим методом дефицитом *SRD5A2*, а также 4 случаев НФП 46,XY, где были выявлены моноаллельные изменения в гене *SRD5A2*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование было включено 310 пациентов с НФП 46,XY. Молекулярно-генетический анализ проводился методом NGS с использованием таргетной панели для мультиплексной амплификации и последующего секвенирования кодирующих последовательностей следующих генов: *AKR1C2*, *AKR1C4*, *AMH*, *AMHR2*, *AR*, *ARX*, *ATRX*, *CBX2*, *CYB5A*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *DHCR7*, *DHH*, *EMX2*, *ESR2*, *FGD1*, *FGF9*, *FGFR2*, *FKBP4*, *FOXF2*, *FOXL2*, *HOXA13*, *HSD17B3*, *HSD3B2*, *ICK*, *LHCGR*, *LHX1*, *LHX9*, *MAMLD1*, *MAP3K1*, *MID1*, *NR0B1*, *NR5A1*, *POR*, *PTGDS*, *SOX9*, *SRD5A2*, *SRY*, *STAR*, *SUPT3H*, *TSPYL1*, *WNT4*, *WT1*, *ZFPM2*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При молекулярно-генетическом обследовании в гене *SRD5A2* было идентифицировано 16 различных вариантов (2 — в нескольких семьях), 4 из которых ранее описаны не были.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование подчеркивает важное значение молекулярно-генетического анализа в дифференциальной диагностике НФП 46,XY.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недостаточность 5 α -редуктазы II типа; нарушения формирования пола; *SRD5A2*; 46,XY; дигидротестостерон.

CLINICAL, HORMONAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF 18 CASES OF DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT (DSD) 46,XY ASSOCIATED WITH VARIANTS IN THE *SRD5A2* GENE

© Natalya Y. Kalinchenko^{1*}, Nina A. Makretskaya², Anna A. Kolodkina¹, Maria A. Kareva, Anatoly N. Tiulpakov²

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

INTRODUCTION. Among the disorders of sex development (DSD) with karyotype 46,XY, there is a group of diseases caused by defects of androgen synthesis. The last stage of in the synthesis of androgens is the conversion of testosterone into a more active androgen dihydrotestosterone, which occurs under the influence of the enzyme 5 α -reductase type II (*SRD5A2*). *SRD5A2* deficiency is a rare disease with autosomal recessive inheritance.

AIM. To give a clinical and molecular genetic characterization of 14 new cases with confirmed molecular diagnosis of *SRD5A2* deficiency, as well as 4 cases of DSD 46,XY, where monoallelic changes in the *SRD5A2* gene were detected.

MATERIALS AND METHODS. The study included 310 patients with DSD 46,XY. Molecular genetic analysis was performed using the NGS method using a targeted panel for multiplex amplification and subsequent sequencing of the coding regions of the following genes: *AKR1C2*, *AKR1C4*, *AMH*, *AMHR2*, *AR*, *ARX*, *ATRX*, *CBX2*, *CYB5A*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *DHCR7*, *DHH*, *EMX2*, *ESR2*, *FGD1*, *FGF9*, *FGFR2*, *FKBP4*, *FOXF2*, *FOXL2*, *HOXA13*, *HSD17B3*, *HSD3B2*, *ICK*, *LHCGR*, *LHX1*, *LHX9*, *MAMLD1*, *MAP3K1*, *MID1*, *NR0B1*, *NR5A1*, *POR*, *PTGDS*, *SOX9*, *SRD5A2*, *SRY*, *STAR*, *SUPT3H*, *TSPYL1*, *WNT4*, *WT1*, *ZFPM2*.

RESULTS. By molecular genetic analysis 16 different variants were identified in the *SRD5A2* gene (2 in several families), 4 of which had not been previously described.

CONCLUSION. The study highlights the importance of molecular genetic analysis in the differential diagnosis of DSD 46,XY.

KEYWORDS: deficiency of 5 α -reductase type II; disorders of sex development; *SRD5A2*; 46,XY; dihydrotestosterone.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Термин нарушения формирования пола (НФП) объединяет группу врожденных состояний, при которых имеют место несоответствие хромосомного, гонадного или анатомического пола [1]. В классификации НФП, предложенной европейскими экспертами, выделяют категорию «НФП 46,XY вследствие нарушения синтеза андрогенов» [1, 2]. В данной группе объединены состояния, возникающие при кариотипе 46,XY на относительно позднем этапе формирования пола (после 8-й недели гестации), когда уже произошла закладка яичек, есть секреция антимюллерова гормона (АМГ) клетками Сертоли, ответственного за регрессию мюллеровых протоков, и происходит процесс формирования внутренних и наружных гениталий под влиянием андрогенов. Особое место среди нарушений синтеза андрогенов занимает недостаточность 5 α -редуктазы II типа (SRD5A2) — фермента, катализирующего превращение тестостерона в более активный андроген дигидротестостерон. В отличие от других ферментов, катализирующих этапы биосинтеза тестостерона в классических стероидогенных тканях (гонады, надпочечники), SRD5A2 экспрессируется у плода в ткани генитального бугорка и дериватах вольфовых протоков и является необходимым для вирилизации наружных и внутренних гениталий в процессе внутриутробного развития [3]. Подобно некоторым другим формам НФП 46,XY [4, 5] при сохранении яичек у пациентов с дефицитом SRD5A2 отмечается развитие маскулинизации в пубертатном периоде. Данный феномен связывают с сохранной функцией изофермента 5 α -редуктазы I типа (SRD5A1), который кодируется другим геном и экспрессируется постнатально, таким образом превращая секретируемый гонадами тестостерон в дигидротестостерон [3]. В случае неустановленного диагноза и первоначального выбора женского пола такая маскулинизация может стать причиной смены пола на мужской, что подчеркивает важность максимальной ранней диагностики при данном варианте НФП 46,XY.

Дефицит SRD5A2 — редкое заболевание. Ранее нами было описано 3 первых в России пациента с НФП 46,XY вследствие дефицита SRD5A2 [6]. В настоящей публикации мы представляем клиническую и молекулярно-генетическую характеристику 14 новых случаев с подтвержденным молекулярно-генетическим методом дефицитом SRD5A2, а также 4 случая НФП 46,XY, где были выявлены моноаллельные изменения в гене *SRD5A2*.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать клиническую, гормональную и молекулярно-генетическую характеристику случаев НФП 46,XY, ассоциированных с вариантами в гене *SRD5A2*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Январь 2015 — декабрь 2019 гг.

Анализ данных проведен на основании предоставленных выписок для проведения генетического исследования пациентов с НФП 46,XY и у пациентов, проходив-

ших обследование в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за период с 2015 по 2019 гг.

Популяция: пациенты от 0 до 17 лет с НФП 46,XY.

Критерии включения: несоответствие между хромосомным мужским полом 46,XY и строением наружных и/или внутренних половых органов.

Критерии исключения: наличие синдромальной патологии с множественными пороками развития.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное одновыборочное исследование, включившее 310 пациентов с НФП 46,XY.

Пациентам проводилось комплексное обследование, включающее: оценку строения наружных половых органов по Прадеру, ультразвуковое исследование малого таза, паховых каналов, органов мошонки, исследование гормонального статуса — ЛГ, ФСГ, тестостерон, ДГТ, ЭТ.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (набор Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Методика ДНК-анализа для молекулярно-генетического анализа применялся метод NGS. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий панель праймеров для мультиплексной ПЦР и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel (Life Technologies, США). Панель праймеров «Нарушения формирования пола» охватывает кодирующие области следующих генов: *AKR1C2, AKR1C4, AMH, AMHR2, AR, ARX, ATRX, CBX2, CYB5A, CYP11A1, CYP17A1, DHCR7, DHH, EMX2, ESR2, FGD1, FGF9, FGFR2, FKBP4, FOXF2, FOXL2, HOXA13, HSD17B3, HSD3B2, ICK, LHCGR, LHX1, LHX9, MAMLD1, MAP3K1, MID1, NR0B1, NR5A1, POR, PTGDS, SOX9, SRD5A2, SRY, STAR, SUPT3H, TSPYL1, WNT4, WT1, ZFPM2*. Подготовка библиотек проводилась в соответствии с рекомендациями производителей. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, Thermo Scientific, США) или Illumina MiSeq (Illumina, США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программных модулей Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, Life Technologies, США) или Genome Analysis ToolKit (GATK) ver. 4.1.2.0 (Broad Institute, Cambridge, MA, USA). Для аннотирования вариантов нуклеотидной последовательности использовался пакет программ ANNOVAR ver. 2018Apr16. После анализа полученных данных проводилось подтверждение полученных мутаций на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (Life Technologies, США). Оценка влияния выявленных вариантов нуклеотидной последовательности на сплайсинг *in silico* производилась с помощью веб-ресурса SpliceAI (<https://spliceailookup.broadinstitute.org/>). Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [7, 8]. Нумерация кодирующей последовательности гена дана по референсу NM_000348.3 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 310 пациентов с НФП 46,XY за период с 2015 по 2019 г. По результатам проведенных молекулярно-генетических исследований биаллельные нуклеотидные замены в гене *SRD5A2* были выявлены в 14 случаях, что составило 4,5% от общего числа пациентов с НФП 46,XY. Моноаллельные нуклеотидные замены в гене *SRD5A2* были выявлены в 4 случаях, что составило 1,3% от общего числа пациентов с НФП 46,XY.

Пациенты с биаллельными вариантами в гене *SRD5A2*

Из 14 пациентов с биаллельными мутациями в гене *SRD5A2* при рождении 10 были зарегистрированы в женском паспортном поле (степень вирилизации по Прадеру 1–2) и 4 — в мужском паспортном поле (степень вирилизации по Прадеру 2–3). Поводом для обследования являлось выявление гонад в паховых областях при женском фенотипе в 8 случаях, двойственное строение наружных половых органов при рождении (у 3) или проявления маскулинизации в пубертатном периоде (у 2). У 5 пациентов первоначально был ошибочно диагностирован синдром резистентности к андрогенам (CPA), и у 1 — ВДКН. Возраст верификации дефицита *SRD5A2* варьировал от 4 мес. до 17 лет. 4 из 14 пациентов были сибсами.

Результаты исследования ДГТ были доступны в 6 случаях. У всех 6 пациентов в возрасте от 6 мес. до 14 лет обследование было проведено на фоне пробы с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), и стимулированные уровни Т, ДГТ и соотношение Т/ДГТ у них варьировали от 7,5 до 12,3 нмоль/л, 1,31 до 1,1 нмоль/л и от 5,7 до 11,3 соответственно.

При молекулярно-генетическом обследовании было идентифицировано 12 различных вариантов в гене *SRD5A2*, среди которых у 11 пациентов (8 семей) были обнаружены гомозиготные варианты, и у 3 — компаунд-гетерозиготные варианты. 3 из 12 вариантов (p.Leu130Pro, p.Cys222Tyr и c.281+2T>A) ранее описаны не были. Среди 12 вариантов было 3 нонсенс-варианта (p.Gln6*, p.Arg103*, p.Tyr136*), 6 миссенс-вариантов (p.Leu55Pro, p.Leu130Pro, p.Cys222Tyr, p.Arg246Gln, p.Tyr91Asp, p.Tyr235Phe), 2 варианта, влияющих на сплайсинг (c.281+2T>A, c.589G>A), и 1 делеция со сдвигом рамки считывания (p.Leu152Tyrfs*8). В соответствии с критериями патогенности 6 вариантов (p.Gln6*, p.Arg103*, p.Tyr136*, p.Leu152Tyrfs*8, c.281+2T>A, c.589G>A) были классифицированы как патогенные, 5 (p.Leu55Pro, p.Cys222Tyr, p.Arg246Gln, p.Tyr91Asp, p.Tyr235Phe) — как вероятно патогенные, и 1 (p.Leu130Pro) — как вариант неопределенного значения.

2 из 12 вариантов были выявлены минимум в 2 неродственных семьях: p.Leu55Pro (2 пациента, 3 хромосомы) и c.589G>A (3 пациента, 6 хромосом) (табл. 1).

Пациенты с моноаллельными вариантами в гене *SRD5A2*

Из 4 пациентов с моноаллельными мутациями в гене *SRD5A2* при рождении 3 были зарегистрированы в мужском паспортном поле (степень вирилизации по Прадеру — 3–4) и 1 в женском паспортном поле (степень вирилизации по Прадеру — 2). Результаты исследования ДГТ не были доступны ни в одном из случаев.

При молекулярно-генетическом обследовании было идентифицировано 4 различных гетерозиготных варианта в гене *SRD5A2*, 2 из которых (p.Pro181Leu и p.Y136*) ранее были описаны у пациентов с биаллельными вариантами в гене *SRD5A2*, а 2 других (c.675G>A p.Gly226= и c.591G>A p.Glu197=) являются новыми. Патогенность последних 2 вариантов пока не ясна. Обе однонуклеотидные замены по предсказанию не приводят к изменению кодонов (синонимичные варианты), однако при анализе *in silico* могут оказывать эффект на сплайсинг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя в литературе имеются и более ранние описания семейных случаев НФП 46,XY с проявлениями поздней вирилизации [9], впервые доказательства связи синдрома с дефицитом 5 α -редуктазы были представлены Walsh с соавт. в 1974 г. [10]. Авторы описали семейный случай НФП 46,XY с женским фенотипом при рождении и вирилизацией в пубертате, где было документировано снижение уровня ДГТ в крови и нарушение перехода Т в ДГТ в фибробластах генитальной кожи *in vitro* [12]. В том же году Imperato-McGinley с соавт. представили данные обследования 24 пациентов НФП 46,XY из 13 семей из географического изолята в Доминиканской Республике, у которых фенотипически отмечалось близкое к женскому строение наружных половых органов при рождении и выраженная маскулинизация в пубертатном периоде с 100%-ным выбором мужской психосоциальной ориентации [11]. В пользу дефицита 5 α -редуктазы свидетельствовали повышение соотношений 3 α ,5 β -этиохолаинола к 3 α ,5 α -андростерону и 3 α ,5 β -этиохоландиола к 3 α ,5 α -андростандиолу в моче, а также уровней указанных метаболитов после введения *in vivo* меченого тритием [3 H] тестостерона [11].

Andersson с соавт. представили доказательства связи заболевания именно с 5 α -редуктазой II типа, выявив с использованием Southern блоттинга делецию гена *SRD5A2* у пациентов из географического изолята в Папуа — Новой Гвинее, при этом было продемонстрировано, что ген *SRD5A1* оставался интактным [12]. Кодированный геном *SRD5A2* одноименный белок содержит 254 аминокислотных остатка и имеет 50%-ную гомологию с 5 α -редуктазой I типа (*SRD5A1*) [12].

Thigpen с соавт. картировали ген на хромосоме 2p23.1 [13]. В другом исследовании та же группа авторов установила молекулярную причину дефицита *SRD5A2* в ранее описанном географическом изоляте в Доминиканской Республике, которой оказалась миссенс-мутация в кодоне 246 [14].

В настоящее время у пациентов с данной формой НФП 46,XY описано более 150 патогенных вариантов в гене *SRD5A2* (<https://www.hgmd.cf.ac.uk>). В обследованной нами когорте 11 вариантов (9 — в группе биаллельных мутаций, 2 — моноаллельных) были описаны ранее [14–23]. Большинство вариантов являются редкими и не описаны в популяционных базах данных или представлены там с крайне низкой частотой. Исключением является вариант c.737G>A Arg246Gln, затрагивающий CpG сайт и встречающийся в базе данных gnomAD с частотой 0,0001 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Данный вариант был выявлен нами в гомозиготном

Таблица 1. Пациенты с биаллельными вариантами в гене *SRD5A2*

	Пациент, пол воспитан- тия	Фенотип	Генотип	Тип мутации	Оценка патогенности	HGMD_ID
1	С.Б. ж	Прадер 1, яички в половых губах	c.[589G>A];[589G>A] p.[(Glu197Lys)];[(Glu197Lys)]	Сплайсинг	P (PM2, PVS1, PP4)	CM1922241 [6, 15]
2	Д.М. ж	Прадер 2, яички в паховых каналах	c.[16C>T];[16C>T] p.[(Gln6*)];[(Gln6*)]	Нонсенс	P (PM2, PVS1, PP4)	CM033029 [16]
3	И.Д. ж	Прадер 1, яички в половых губах	c.[164T>C];[164T>C] p.[(Leu55Pro)];[(Leu55Pro)]	Миссенс	LP (PM2, PP3, PM3, PP5, PP4)	CM093695 [17]
4	К.С. ж	Прадер 1, яички в половых губах	c.[389T>C];[389T>C] p.[(Leu130Pro)];[(Leu130Pro)]	Миссенс	VUS (PM2, PP3, PP4)	новый
5	П.А. ж	Прадер 2, яички в паховых каналах	c.[164T>C];[665G>A] p.[(Leu55Pro)];[(Cys222Tyr)]	Миссенс Миссенс	LP (PM2, PP3, PM3, PP5, PP4); LP (PM2, PP3, PM3, PP5, PP4)	CM093695 [17]; новый
6	Б.О. ж	Прадер 2, яички в паховых каналах	c.[589G>A];[589G>A] p.[(Glu197Lys)];[(Glu197Lys)]	Сплайсинг	P (PM2, PVS1, PP4)	CM1922241 [6, 15]
7	С.Р. м	Нет информации	c.[737G>A];[737G>A] p.[(Arg246Gln)];[(Arg246Gln)]	Миссенс	LP (PM2, PP3, PP1, PM3, PP5, PP4)	CM920644 [14, 25]
8	Х.Н. ж	Прадер 2, яички в паховых каналах	c.[281+2T>A];[281+2T>A]	Сплайсинг	P (PM2, PVS1, PP4)	новый
9	Х. ж	Прадер 2, яички в паховых каналах	c.[281+2T>A];[281+2T>A]	Сплайсинг	P (PM2, PVS1, PP4)	новый
10	Ц.А. ж/м	Прадер 2, яички в паховых каналах	c.[271T>G];[453delC] p.[(Tyr91Asp)];[(Leu152Tyrfs*8)]	Миссенс Сдвиг рамки	LP (PM2, PP3, PM3, PP4); P (PM2, PVS1, PP4)	CM931411 [18]; CD136856 [19]
11	Ч.М. м.	Прадер 2, яички в половых губах	c.[704A>T];[704A>T] p.[(Tyr235Phe)];[(Tyr235Phe)]	Миссенс	LP (PM2, PP3, PM3, PP5, PP4)	CM030966 [20]
12	Ч.А. м.	Прадер 2, яички в половых губах	c.[704A>T];[704A>T] p.[(Tyr235Phe)];[(Tyr235Phe)]	Миссенс	LP (PM2, PP3, PM3, PP5, PP4)	CM030966 [20]
13	Ч.Е. ж	Прадер 1, яички в паховых каналах	c.[307C>T];[408C>A] p.[(Arg103*)];[(Tyr136*)]	Нонсенс Нонсенс	P (PM2, PVS1, PP4); P (PM2, PVS1, PP4)	CM021698 [21]; CM196262 [22]
14	Ц.С. ж	Прадер 2, яички в половых губах	c.[589G>A];[589G>A] p.[(Glu197Lys)];[(Glu197Lys)]	Сплайсинг	P (PM2, PVS1, PP4)	CM1922241 [6, 15]

Ж — женский пол, м — мужской пол, ж/м — смена пола, калькулятор патогенности - <http://calc.generesearch.ru/> HGMD_ID — ссылка на вариант в базе данных HGMD <https://www.hgmd.cf.ac.uk>

состоянии у пациента с III ст. вирилизации по Прадеру, который был зарегистрирован при рождении в мужском поле. Похожий фенотип при данной мутации описан и другими авторами [25]. Еще у 2 сибсов с III ст. вирилизации по Прадеру (№11, 12) был выявлен гомозиготный вариант c.704A>T p.Tyr235Phe, для которого в литературе есть описания случаев как с женским, так и мужским выбором пола при рождении [20]. У обследованных нами пациентов с женским фенотипом при рождении определялись как нонсенс-, так и миссенс-варианты, причем в одном случае гомозиготная мутация была классифи-

цирована как VUS. В целом, большинство авторов указывают на отсутствие корреляции генотип-фенотип при дефиците *SRD5A2* [26]. Между тем отдельные исследования у пациентов с «легким» фенотипом подтверждают связь клинических проявлений и частично сохранной функции фермента. Так, Nordenskjöld и Ivarsson описали семейный случай гипоспадии с сохранной фертильностью при дефиците *SRD5A2*, обусловленном компаунд-гетерозиготными мутациями Gly196Ser и His231Arg, для которых была показана остаточная функциональная активность *in vitro* [27].

Таблица 2. Пациенты с моноаллельными вариантами в гене *SRD5A2*

Пациент	Фенотип	Генотип	Тип мутации	Оценка патогенности	HGMD_ID
1. Б.С. м	Прадер 4, яички в мошонке	c.[542C>T];[?] p.[(Pro181Leu)];[?]	Миссенс	LP (PM2, PP3, PM3, PP5, PP4)	CM054125 [23]
2. М.М. ж	Прадер 2, двусторонний паховый крипторхизм	c.[675G>A];[?] p.[(Gly226=)];[?]	?	VUS	новый
3. Г.Г. м	Прадер 4, односторонний паховый крипторхизм	c.[591G>A];[?] p.[(Glu197=)];[?]	?	VUS	новый
4. З.В. м	Прадер 3, двусторонний паховый крипторхизм	c.[408C>A];[?] p.[(Tyr136*)];[?]	Нонсенс	P (PM2, PVS1, PP4)	CM196262 [22]

Отдельно следует остановиться на варианте с.589G>A, который в настоящем исследовании был выявлен нами в гомозиготном состоянии у 3 пациентов с женским фенотипом при рождении (№1, 6, 14). Примечательно, что все 3 пациента были этнически буряты. Данный вариант был описан при дефиците *SRD5A2* у пациента из Китая [15] и представлен в гетерозиготном состоянии с общей частотой 8,0E-6 в базе gnomAD, где он встречается только в южноазиатской и восточноазиатской группах (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Проведенный нами ранее анализ частоты носительства данного варианта в Республике Бурятия показал, что он составляет 1:51, при этом расчетная частота НФП 46,XY вследствие дефицита *SRD5A2* составила 1:20 000 [24]. По предсказанию последовательности транскрипта вариант с.589G>A должен приводить к замене кодона глутаминовой кислоты на лизин в положении 197 (p.Glu197Lys). Между тем нами было показано, что замена с.589G>A влияет на сплайсинг, что было доказано *in silico* и в эксперименте *in vitro*. Полученные данные позволили реклассифицировать вариант как влияющий на сплайсинг и обосновать его патогенность (PM2, PVS1, PP4 <http://calc.genereasearch.ru>) [24].

ДНК-анализ является в настоящее время основным методом диагностики дефицита *SRD5A2*. Ранее нами было показано, что соотношение концентраций Т/ДГТ в крови не является надежным диагностическим критерием [5]. Ряд авторов также указывают на трудности диагностики при использовании данного показателя, особенно у детей раннего возраста [28, 29]. В настоящем исследовании измерение соотношения Т/ДГТ было доступно у 6 пациентов, отмечена его значительная вариабельность, что подтверждает нецелесообразность измерения ДГТ при проведении дифференциальной диагностики НФП 46,XY.

Нами отдельно выделена группа из 4 пациентов, у которых были выявлены моноаллельные варианты в гене *SRD5A2*. Фенотипически у 3 пациентов строение наружных гениталий при рождении было ближе к мужскому (Прадер 3), и у 1 соответствовало женскому. У пациента с женским фенотипом в пубертате отмечались проявления вирилизации, что свидетельствует в пользу дефицита *SRD5A2*. Выявленные 2 синонимичных варианта

(табл. 2, пациенты 2, 3) не встречаются в базе данных gnomAD, и данные анализа *in silico* (<https://spliceailookup.broadinstitute.org/>) показывают, что оба варианта могут влиять на сплайсинг. Таким образом, связь НФП 46,XY с дефицитом *SRD5A2* в этой группе пока не может считаться доказанной. В перспективе планируются дополнительные исследования (полногеномное секвенирование) для поиска возможного второго варианта, располагающегося в интронах или регуляторной области гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дефицит 5 α -редуктазы II типа не является частым вариантом НФП 46,XY, как считалось ранее. Однако его своевременная диагностика позволяет выбирать мужской пол воспитания, независимо от степени нарушения строения наружных половых органов при рождении. До настоящего времени отсутствуют надежные гормональные маркеры заболевания и проведение молекулярно-генетической диагностики является единственным методом верификации дефицита *SRD5A2*. С учетом обнаружения эффекта основателя среди бурят целесообразно рекомендовать проведение поиска мутации с.589G>A в гене *SRD5A2* при рождении ребенка с НФП 46,XY как первую линию диагностики в данной этнической группе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Публикация настоящей работы поддержана благотворительным фондом филантропии КАФ, программа «Альфа-Эндо».

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.

Родители пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):554-63. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2006.098319>
- Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, et al. COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):415-429. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8>
- Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest*. 1993;92(2):903-10. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI116665>
- Geissler WM, Davis DL, Wu L, Bradshaw KD, Patel S, et al. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet*. 1994;7(1):34-9. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0594-34>
- Калинченко Н.Ю., Колодкина А.А., Райгородская Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с нарушением формирования пола 46,XY, обусловленным мутациями в гене NR5A1. // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — № 3. — С. 62-69. [Kalinchenko N.Yu., Kolodkina A.A., Raigorodskaya N.Yu., Tyulpakov A.N. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with disorder of sex development 46,XY caused by mutations in the NR5A1 gene. // *Problems of Endocrinology*. - 2020. - Vol. 66. - No. 3. - P. 62-69.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12445>
- Колодкина А.А., Карманов М.Е., Калинченко Н.Ю., Нижник А.Н., Нокель М.А., и др. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристика трех случаев нарушения формирования пола 46XY, обусловленного дефицитом 5α-редуктазы II типа. // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — № 3. — С. 34-40. [Kolodkina A.A., Karmanov M.E., Kalinchenko N.Yu., Nizhnik A.N., Nokel M.A., et al. Clinical, hormonal and molecular genetic characteristics of three cases of 46XY sex development disorder caused by 5α-reductase type II deficiency. // *Problems of Endocrinology*. - 2010. - Vol. 56. - No. 3. - P. 34-40.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056334-40>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — № 2. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2). // *Medical Genetics*. - 2019. - Vol. 18. - No. 2.] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- De Vaal OM. Genital intersexuality in three brothers, connected with consanguineous marriages in the three previous generations. *Acta Paediatr*. 44: 35-39, 1955
- Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, et al. Familial incomplete male pseudohermaphroditism type 2: Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineo-scrotal hypospadias. *New Engl J Med* 291:944, 1974
- Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 1974;186(4170):1213-5. doi: <https://doi.org/10.1126/science.186.4170.1213>
- Andersson S, Berman DM, Jenkins EP, Russell DW. Deletion of steroid 5 alpha-reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. *Nature*. 1991;354(6349):159-61. doi: <https://doi.org/10.1038/354159a0>
- Thigpen AE, Davis DL, Gautier T et al. Brief report: the molecular basis of steroid 5 alpha-reductase deficiency in a large Dominican kindred. *N Engl J Med*. 1992;327(17):1216-9. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199210223271706>
- Thigpen AE, Davis DL, Milatovich A, Mendonca BB, Imperato-McGinley J, et al. Molecular genetics of steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *J Clin Invest*. 1992;90(3):799-809. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI115954>
- Song YN, Fan LJ, Zhao X, Gong CX. [Clinical phenotype and gene analysis of 86 cases of 5 alpha reductase deficiency]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2019;57(2):131-135. Chinese. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.02.013>
- Ko JM, Cheon CK, Kim GH, Kim SH, Kim KS, Yoo HW. Clinical characterization and analysis of the SRD5A2 gene in six Korean patients with 5alpha-reductase type 2 deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(1):41-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000271915>
- Chan AO, But BW, Lau GT, Lam AL, Ng KL, Lam YY, Lee CY, Shek CC. Diagnosis of 5alpha-reductase 2 deficiency: a local experience. *Hong Kong Med J*. 2009;15(2):130-5
- Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev*. 1993;14(5):577-93. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-14-5-577>
- Di Marco C, Bulotta AL, Varetto C, Dosa L, Michelucci A, et al. Ambiguous external genitalia due to defect of 5-α-reductase in seven Iraqi patients: prevalence of a novel mutation. *Gene*. 2013;526(2):490-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.04.070>
- Parlak M, Durmaz E, Gursoy S, Bircan I, Akcurin S. Try235Phe homozygous mutation of the steroid 5-α reductase type 2 (SRD5A2) gene in a Turkish patient. *Ann Saudi Med*. 2014;34(3):254-6. doi: <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2014.254>
- Hiort O, Schütt SM, Bals-Pratsch M, Holterhus PM, Marschke C, Struve D. A novel homozygous disruptive mutation in the SRD5A2-gene in a partially virilized patient with 5alpha-reductase deficiency. *Int J Androl*. 2002;25(1):55-8. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2002.00325.x>
- Cheng T, Wang H, Han B, Zhu H et al. Identification of three novel SRD5A2 mutations in Chinese patients with 5α-reductase 2 deficiency. *Asian J Androl*. 2019;21(6):577-581. doi: https://doi.org/10.4103/aja.aja_113_18
- Skordis N, Patsalis PC, Bacopoulou I, Sismani C, Sultan C, Lumbroso S. 5alpha-reductase 2 gene mutations in three unrelated patients of Greek Cypriot origin: identification of an ancestral founder effect. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(3):241-6. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.3.241>
- Makretskaya N, Nanzanova U, Kalinchenko N, Hamaganova I, Eremina E, et al. High carrier frequency of a splicing c.589G>A variant in the SRD5A2 gene among Buryats. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(suppl 4):1-643 61st Annual Meeting of the ESPE doi: <https://doi.org/10.1159/000533803>; P1-577
- Arya S, Tiwari A, Lila AR, Sarathi V, Bhandare VV, Kumbhar BV et al. Homozygous p.Val89Leu plays an important pathogenic role in 5α-reductase type 2 deficiency patients with homozygous p.Arg246Gln in SRD5A2. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(3):275-284. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-1050>
- Abacı A, Çatlı G, Kırbayık Ö, Şahin NM, Abalı ZY et al. Genotype-phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5-alpha-reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(4):453-470. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0940-y>
- Nordenskjöld A, Ivarsson SA. Molecular characterization of 5 alpha-reductase type 2 deficiency and fertility in a Swedish family. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3236-8. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5125>
- Maimoun L, Philibert P, Cammas B, Audran F, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5α-reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):296-307. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1024>
- Walter KN, Kienzle FB, Frankenschmidt A, Hiort O. et al. Difficulties in diagnosis and treatment of 5alpha-reductase type 2 deficiency in a newborn with 46,XY DSD. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(1):67-71. doi: <https://doi.org/10.1159/000313372>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [Natalia Y. Kalinchenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Макрецкая Нина Алексеевна, к.м.н. [Nina A. Makretskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; SPIN-код: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Карева Мария Андреевна, д.м.н. [Maria A. Kareva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN-код: 5089-0310; e-mail: l_marusya@mail.ru

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Макрецкая Н.А., Колодкина А.А., Карева М.А., Тюльпаков А.Н. Клиническая, гормональная и молекулярно-генетическая характеристики 18 случаев нарушения формирования пола (НФП) 46,XY, ассоциированных с вариантами в гене *SRD5A2* // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13544>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Makretskaya NA, Kolodkina AA, Kareva MA, Tiulpakov AN. Clinical, hormonal and molecular genetic characteristics of 18 cases of disorders of sex development (DSD) 46,XY associated with variants in the *SRD5A2* gene. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):40-46. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13544>

СИНДРОМ ВАН ВИКА-ГРОМБАХА КАК РЕЗУЛЬТАТ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ДЕЛЕЦИИ 22-Й ХРОМОСОМЫ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© А.А. Момотова^{1*}, Т.Е. Иванникова¹, А.В. Витебская¹, Ю.В. Тихонович^{1,2,3}

¹Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

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

Синдром делеции 22-й хромосомы (22q11.2 DS, del22q11.2) (при выраженных иммунологических нарушениях — синдром Ди Георга (СДГ), или синдром Ди Джорджи (СДД)) является одним из наиболее часто встречающихся микроделеционных синдромов.

В основе заболевания лежит нарушение формирования органов, происходящих из третьей жаберной дуги.

Различают полную форму синдрома del22q11.2 с тяжелым первичным иммунодефицитным состоянием (ПИД), врожденными пороками сердца (ВПС), гипопаратиреозом, аномалиями лицевого скелета и высокой летальностью в течение первого года жизни и частичные формы без ПИД и нарушений кальций-фосфорного обмена.

Высокая вариабельность клинических проявлений объясняет тот факт, что в литературе имеется множество различных наименований заболевания: синдром Ди Джорджи (СДД), синдром Ди Георга (СДГ), CATCH 22, велокардиофасциальный синдром, синдром Кайлера, синдром Шпринтцена, синдром лицевых и конотрункальных аномалий и т.д. Термин «синдром Ди Джорджи» применим к случаям делеции 22q11.2 хромосомы, протекающими с иммунными нарушениями.

Несмотря на доступность генетического тестирования, многие случаи синдрома делеции 22q11.2 остаются недиагностированными из-за его мультисистемного характера и различной выраженности клинических проявлений, что сопряжено с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений.

Мы приводим данные пациентки 9 лет с частичной формой синдрома делеции 22q11.2, когда поводом для обращения к эндокринологу стало раннее появление вторичных половых признаков на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза (синдром Ван Вика-Громбах) при отсутствии нарушений фосфорно-кальциевого обмена и ПИД.

Представленный клинический случай демонстрирует не только вариабельность клинической симптоматики данного заболевания, но и необходимость слаженного взаимодействия специалистов различных специальностей для диагностики полиморфной хромосомной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром делеции 22 хромосомы; синдром Ди Джорджи; синдром Ди Георга; синдром Ван Вика-Громбах; гипотиреоз; раннее половое развитие.

VAN WYK-GROMBACH SYNDROME AS A RESULT OF LATE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS (AIT) IN A PATIENT WITH CHROMOSOME 22 DELETION SYNDROME. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE AND A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

© Alena A. Momotova^{1*}, Tatiana E. Ivannikova¹, Alisa V. Vitebskaya¹, Yulia V. Tikhonovich^{1,2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

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

22nd chromosome deletion syndrome (22q11.2 DS, del22q11.2) (with severe immunological disorders – Di Georg syndrome (SDH) or Di Giorgi syndrome (SDD)) It is one of the most common microdeletion syndromes.

The disease is based on a violation of the formation of organs originating from the third gill arch.

There is a full form of del22q11.2 syndrome with severe primary immunodeficiency (PID), congenital heart defects (CHD), hypoparathyroidism, facial skeletal abnormalities and high mortality during the first year of life, and partial forms without PID and calcium-phosphorus metabolism disorders.

The high variability of clinical manifestations explains the fact that there are many different names of the disease in the literature: Di Giorgi syndrome (SDD), Di Georg syndrome (SDH), CATCH 22, velocardiofacial syndrome, Kyler syndrome, Sprintzen syndrome, facial and conotruncal abnormalities, etc.

The term «Di Giorgi syndrome» is applicable to cases of deletion of 22q11.2 chromosome occurring with immune disorders. Despite the availability of genetic testing, many cases of 22q11.2 deletion syndrome remain undiagnosed due to its multi-

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

system nature and varying severity of clinical manifestations, which is associated with a high risk of life-threatening complications.

We present data from a 9-year-old patient with a partial form of deletion syndrome 22q11.2, when the reason for contacting an endocrinologist was the early appearance of secondary sexual characteristics against the background of decompensated primary hypothyroidism (Van Wyk-Grombach syndrome) in the absence of violations of phosphorus-calcium metabolism and PID.

This clinical case demonstrates not only the variability of the clinical symptoms of the disease, but also the need for coordinated interaction of specialists from various specialties to diagnose polymorphic chromosomal pathology.

KEYWORDS: chromosome 22 deletion syndrome; Di Giorgi syndrome; Di Georg syndrome; Van Wyk-Grombach syndrome; hypothyroidism; early sexual development.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром делеции 22-й хромосомы (синдром del22q11.2) — одна из самых распространенных хромосомных аномалий, возникающая вследствие делеции длинного плеча одной копии 22-й хромосомы. Делеция хромосомы 22q11.2 является самой частой причиной СДД, реже СДД возникает в результате перестроек других хромосом или мутаций в гене *TBX1* [1].

Частота встречаемости синдрома del22q11.2 в различных популяциях составляет от 1:3000 до 1:6000 новорожденных [2, 3].

В подавляющем большинстве случаев заболевание возникает спорадически, в 10% случаев наследуется от одного из родителей (аутосомно-доминантный тип наследования) [4].

Первые упоминания о пациентах с фенотипом СДД относятся к 1828 г. Полное описание синдрома принадлежит доктору Анджело Ди Джорджи, который в 1965 г. описал пациентов с аплазией тимуса и парацистовидных желёз [5].

Позже к списку ключевых признаков СДД были добавлены ВПС, поддерживая теорию о том, что развитие заболевания связано с нарушением формирования органов, происходящих из 3 жаберной дуги [6].

В начале 1990-х гг. исследования гибридизации флуоресценции *in situ* (FISH) с использованием зондов в удаляемой области выявили субмикроскопические делеции 22q11.2 как наиболее частую причину СДД [7].

В результате этого открытия появился термин «Синдром делеции 22 хромосомы», объединяющий целый ряд состояний с единым генетическим механизмом и схожими фенотипическими особенностями [8].

Клиническая картина заболевания вариабельна иногда даже в пределах одной семьи.

В современной иммунологии практикуется разделение СДД на полный и частичный. Критерии полного СДД включают в себя тяжелый Т-клеточный иммунодефицит с выраженным снижением или полным отсутствием CD3+Т-клеток в результате гипоплазии/аплазии тимуса (75%), гипопаратиреоз (50%), ВПС (75%). Термин «Частичный синдром Ди Джорджа» подразумевает сочетание типичных клинических признаков без выраженного иммунодефицита [9, 16].

Летальность у детей с делецией 22 хромосомы на первом году жизни составляет около 4–5%, фатальные исходы чаще ассоциированы с ВПС, гипокальциемией и развитием трахеомалии [2].

В качестве наиболее частых причин преждевременной смерти у взрослых пациентов фигурируют острая

сердечно-сосудистая недостаточность, инсульт, злокачественные новообразования, пневмония, суицид [10].

Несмотря на широкую доступность генетического тестирования, многие случаи СДД остаются недиагностированными из-за его мультисистемного характера и различной выраженности клинических проявлений. В некоторых случаях диагноз взрослым пациентам устанавливается только после рождения в семье больного ребенка. В настоящее время в литературе описаны более 180 клинических форм синдрома делеции 22-й хромосомы и более 190 симптомов заболевания, которые могут затрагивать практически все органы и системы [11, 12].

Наиболее частым эндокринным проявлением СДД является гипопаратиреоз, реже встречаются патология щитовидной железы, задержка роста, ожирение и т.д. [3].

Мы приводим данные пациентки 9 лет с неполной формой делеции 22 хромосомы, когда поводом для обращения к эндокринологу стало раннее появление вторичных половых признаков на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза при отсутствии нарушений фосфорно-кальциевого обмена и ПИД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторное обследование пациентки проводилось в отделении детской эндокринологии (ДЭ) Сеченовского центра материнства и детства (СЦМид), г. Москва. Генетическое исследование было проведено в частной лаборатории по месту жительства ребенка.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 9 лет была направлена в детское эндокринологическое (ДЭ) отделение СЦМид с жалобами на прогрессирующий набор веса, снижение темпов роста, запоры, сухость кожных покровов, утомляемость, снижение успеваемости в школе. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, срочных, самостоятельных родов. Вес при рождении — 2750 г (SDS IMT –0,73), рост — 47 см (SDS +0,45). Во время беременности у матери был диагностирован аутоиммунный тиреоидит (АИТ), назначена терапия левотироксином натрия. Рост мамы — 164 см, отца — 182 см. Прогнозируемый средне-родительский рост ребенка — 166,5 см.

После рождения у пациентки были диагностированы множественные пороки развития: ВПС (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки — прооперирована в 5 месяцев жизни,

в настоящее время получает курсами верошпирон); атрезия ануса; ректо-вагинальный свищ (прооперирована в 1,5 года). С раннего возраста отмечались низкие темпы роста, отставание в психомоторном развитии (ходит с 1,5 года, речь с 3 лет), дизартрия, назолалия, снижение слуха, частые респираторные инфекции, требующие антибактериальной терапии.

С 7,0–7,5 года появились жалобы на прогрессирующий набор веса, утомляемость, снижение успеваемости, запоры, увеличение молочных желез. Получала симптоматическую терапию, гормональный профиль не исследовался.

В 8 лет 5 мес родители обратились к эндокринологу в связи с прогрессирующим увеличением молочных желез, отеком лица и век. Выявлены гиперпролактинемия, повышение уровня ТТГ >100 мЕд/л, антител к ТПО — до 278 МЕ/мл. Также отмечалось повышение эстрадиола до 135 пмоль/л при допубертатных значениях ЛГ и ФСГ. Данные обследования пациентки представлены в таблице 1.

По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлено эндо-супраселлярное объемное образование достаточно однородной структуры, размером 8*15*23 мм. На основании клинико-лабораторных данных установлен диагноз: синдром Ван Вика-Громбаха на фоне декомпенсированного гипотиреоза вследствие

АИТ, рекомендован прием левотироксина натрия в стартовой дозе 25 мкг/сутки. Для дальнейшего обследования девочка направлена в отделение ДЭ СЦМид.

При поступлении в отделение через 10 дней после начала приема левотироксина обращали на себя внимание сухость кожных покровов, избыток массы тела, укорочение шеи, увеличение нижней трети лица, пастозность лица и век, полуптоз, удлиненное лицо, широкий и выступающий корень носа, широкая переносица, низко посаженные ушные раковины (рис. 1), брадикардия и брадипульс (ЧДД 20 в мин., ЧСС 64 в мин., АД 90/60 мм рт.ст.) Щитовидная железа визуально и пальпаторно не увеличена, клинически — гипотиреоз. Половое развитие Танер 2 (B2P2), менструации отсутствовали.

По результатам биохимического и гормонального исследования сохранялись выраженный гипотиреоз и гиперпролактинемия, эстрадиол снизился до допубертатных значений (табл. 1). По данным пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (ГН-РГ) максимальный выброс ЛГ составил 0,3 мМЕ/мл, что исключало гонадотропинзависимый характер преждевременного полового развития.

По данным УЗИ, щитовидная железа не увеличена (объем — 5,1 см³), выявлены характерные для АИТ изменения структуры по типу «тяжистости».

Таблица 1. Данные обследования пациентки

	8 лет 5 месяцев Первичное обращение	8 лет 5 месяцев Госпитализация 1	8 лет 8 месяцев	9 лет Госпитализация 2	9 лет 3 месяца
Антропометрические данные	-	Рост — 118 см (SDS роста: -1,68) Вес — 26,9 кг (SDS ИМТ + 1,32)	-	Рост — 120,5 см (SDS роста: -1,72) Вес — 24,2 кг (SDS ИМТ + 0,14)	-
Левотироксин, мкг/сутки	-	25	50	62,5	62,5
свТ4, пмоль/л (12,5–21,5)	5,41	6,5	14,5	23,2	19,23
ТТГ, мМЕ/мл (0,6–4,84)	> 100	747,1	39,6	2,92	0,79
АТ-ТПО, МЕ/мл (0–34)	278	289	-	113	-
Кортизол, нмоль/л (119–618)	-	263	-	191	-
Пролактин, мМЕ/мл (42–912)	2249	2311	232	132	-
Биоактивный пролактин, мМЕ/мл (109–557)	1739	-	-	-	-
ИФР-1, нг/мл (99–376)	85,1	433	-	-	-
ЛГ, мМЕд/мл	<0,09	0,1	0,1	0,2	-
ФСГ, мМЕд/мл	3,31	2,2	0,3	0,3	-
Эстрадиол, пмоль/л	135	< 18,35	<18,35	<18,35	-
ПТГ, пмоль/л (1,48–7,63)	-	-	-	0,5	1,4
25-ОНД, нг/мл (30–100)	23	-	-	-	65,0
Са иониз., ммоль/л (1,15–1,35)	-	-	-	1,28	1,19
Са общ. ммоль/л (2,2–2,7)	2,34	2,42	2,38	2,34	2,12
Р (1,03–1,87) ммоль/л	1,65	1,6	1,4	1,65	1,8
АЛТ (N 10:35) ед/л	149	45	12	8	-
АСТ (N 0:35) ед/л	123	39	24	23	-

При проведении УЗИ органов малого таза обращало на себя внимание увеличение яичников (правый 56х32х36 мм, левый 52х29х34 мм) с множественными фолликулами (до 10–12 в срезе) до 18 мм в диаметре.

Костный возраст по атласу TW20 составил 7,5 года при паспортном возрасте 8,5 года.

МР-снимки были проконсультированы в ФГАУ НМИЦ имени Н.Н. Бурденко, подтверждена аденома гипофиза, которая была расценена как следствие длительного повышения секреции ТТГ и пролактина на фоне первичного гипотиреоза.

На основании полученных данных пациентке был установлен диагноз:

«Аутоиммунный тиреоидит, первичный декомпенсированный гипотиреоз. Синдром Ван Вик-Громбаха. Объемное образование гипофиза (вторичная гиперплазия на фоне гипотиреоза?). Гипохромная анемия. Тугоухость 1 ст. Ангипатия сетчатки. Дисфункция гепатобилиарного тракта. Состояние после хирургического лечения ВПС (пластика дефекта межпредсердной перегородки, дефекта межжелудочковой перегородки) в 2014 г. Частичная реканализация дефекта межпредсердной перегородки, диаметр шунта до 8 мм. Умеренный стеноз легочной артерии».

Попытка увеличения дозы левотироксина до 50 мкг/сутки сопровождалась развитием тахикардии до 120–130 в минуту, в связи с чем к моменту выписки из отделения доза препарата снижена до 37,5 мкг/сутки. В дальнейшем девочка продолжала наблюдаться амбулаторно с коррекцией заместительной терапии на основании результатов гормонального профиля (табл. 1).

Принимая во внимание особенности фенотипа, несоответствие фактического роста ребенка среднеродительскому, множественные врожденные пороки развития (ВГПР), наличие патологии щитовидной железы, заподозрена неполная форма синдрома делеции 22q.11.21.

По результатам полноэкзомного секвенирования получены данные в пользу наличия гетерозиготной делеции региона 22q.11.2, захватывающей в том числе ген *TBX1*. В дальнейшем делеция 22 хромосомы была подтверждена методом MLPA с использованием набора реактивов P250-B2 DiGeorge probemix: обнаружена делеция NC_000022.10:g.(?_19241636)_(21349221_?)del (GRCh37/hg19), включающая в себя регион LCR22-A-D, в гетерозиготном состоянии. Данный патогенный вариант был ранее описан в гетерозиготном состоянии у пациентов с синдромом Ди Джорджи и велокардиофациальным синдромом.



Рисунок 1. Пациентка при первой госпитализации.

С родителями ребенка были обсуждены риски развития гипопаратиреоза, рекомендован контроль показателей кальций-фосфорного обмена, осмотр отоларинголога в связи с наличием назолалии, консультация иммунолога для исключения ПИД.

При обследовании через 6 месяцев на фоне регулярного приема левотироксина в дозе 62,5 мкг в сутки отмечена хорошая динамика роста, нормализация веса и ранее измененных лабораторных показателей (табл. 1, рис. 2, рис 3).

Впервые выявлено снижение уровня паратормона до 0,5 пмоль/л (1,48–7,63), при этом показатели кальций-фосфорного обмена находились в пределах референсных значений, в связи с чем пациентке был рекомендован прием неактивной формы витамина Д3 в профилактической дозировке, наблюдение в динамике.

По результатам МРТ головного мозга и гипофиза, проведенного в 9 лет на фоне терапии левотироксином, микроаденома (в левой половине гипофиза отмечается очаг 2,4 мм с пониженным МР-сигналом в T1ВИ, после контрастного усиления — не накапливающий контрастный препарат).

По поводу дизартрии, назолалии, пациентка консультирована отоларингологом, выявлен еще один ВПР — скрытая расщелина нёба, по поводу которой в 9,3 года проведено оперативное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полиморфизм клинических проявлений при синдроме делеции 22 хромосомы связан с «поломкой генома» в области q11.2 длинного плеча хромосомы 22. Типы и размеры делеций демонстрируют высокую степень вариабельности из-за нескольких повторяющихся



Рисунок 2. Пациентка через 6 месяцев на фоне регулярного приема левотироксина.

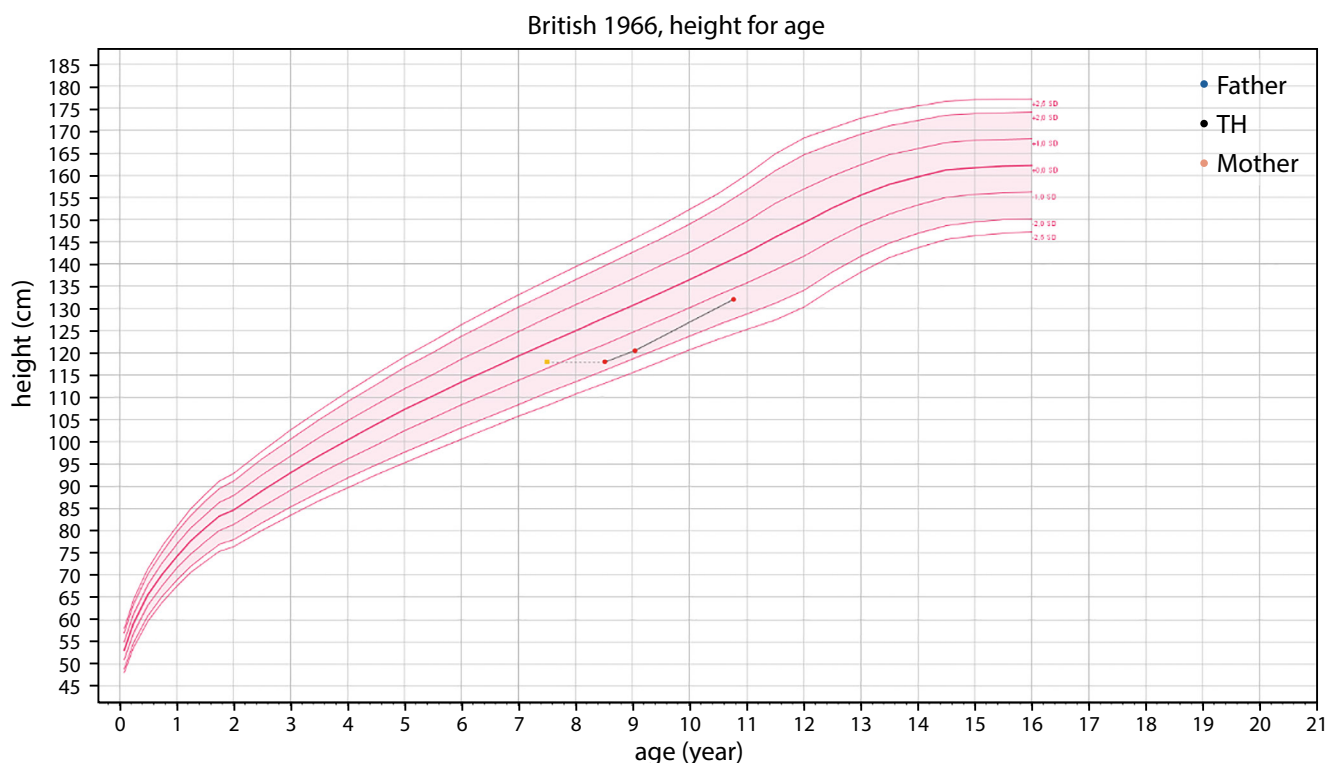


Рисунок 3. Кривая роста пациентки.

последовательностей с низким числом копий (LCR22A, LCR22B, LCR22C, LCR22D, LCR22E и LCR22F) [13]. У большинства пациентов (около 90%) обнаруживается гетерозиготная делеция размером примерно 3 Мб, включающая около 46 генов, что приблизительно соответствует 3 млн пар нуклеиновых оснований [14]. В 10–12% случаев встречаются более короткие делеции, которые составляют 1,5–2 млн парных оснований [15, 16].

Согласно литературным данным, тяжесть клинических проявлений не коррелирует с размером делеции, кроме того, фенотипические признаки могут варьировать даже в пределах одной семьи [17, 18].

Наиболее изученным геном в области делеции 22q11.2 является *TBX1*, кодирующий фактор транскрипции T-box.

Регулируя экспрессию факторов роста и факторов транскрипции, участвующих в развитии сердца, тимуса, паращитовидной железы и неба, *TBX-1* является ведущим геном, ответственным за фенотипические признаки заболевания (рис. 4) [19].

Менее 1% пациентов с микроделецией 22q11.2 имеют классический фенотип с тяжелым ПИД, ВПС и гипопаратиреозом. Без трансплантации гемопоэтических клеток такие пациенты погибают в течение первого года жизни [20].

Термин «Частичный синдром Ди Джорджа» используется у пациентов, если они имеют сочетание типичных признаков, но без ПИД [21].

Дополнительные проявления синдрома включают пре- и постнатальную задержку роста, пороки развития

Таблица 2. Основные клинические проявления синдрома Ди Джорджа [3, 9, 22, 23, 24, 26, 27]

Фенотип	Ретрогнатия, удлиненное лицо, прямой профиль лица, зубные аномалии, гипертелоризм, косоглазие, уплощение скул, короткие глазные щели, опущенные веки, широкий и выступающий корень носа, широкая / раздвоенная переносица, низкая переносица, выпуклый кончик носа, микрогнатия, маленький рот, неправильно сформированные, маленькие, низко посаженные уши, удлиненные пальцы
Иммунологические проявления	Гипоплазия или аплазия тимуса. Нарушение выработки Т-клеток, у 6% — дефицит IgA, у 23% — гуморальные дефекты, рецидивирующие инфекции, аутоиммунные заболевания
Сердечно-сосудистая система	Тетрада Фалло, ДМЖП, транспозиции магистральных сосудов, прерывистая дуга аорты и двойной выходной отдел правого желудочка
Эндокринная система	Гипопаратиреоз, задержка роста, ожирение, СД2, АИТ, рак щитовидной железы, азооспермия. Пороки развития щитовидной железы (отсутствие перешейка щитовидной железы, ретрокаротидное и ретропищеводное расширение, отсутствие / гипоплазия левой доли щитовидной железы)
Небные аномалии	Верхнеглоточная недостаточность, подслизистая расщелина неба, волчья пасть, последовательность Пьера Робина, раздвоенный язычок и велофарингеальная дисфункция
Патология желудочно-кишечного тракта	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), нарушение моторики пищевода, носоглоточный рефлюкс, атрезия прямой кишки, болезнь Гиршпрунга, атрезия пищевода или трахео-пищеводный свищ
Нарушения со стороны мочеполовой системы	Двусторонняя или односторонняя агенезия почек, диспластические или кистозные почки, гидронефроз
Психические расстройства	Тревожность, дефицит внимания, расстройства аутистического спектра (РАС), биполярное расстройство, шизофрения
Аномалии нижних дыхательных путей	Трахео- и бронхомаляция, стеноз трахеи, короткая трахея с редуцированными трахеальными кольцами, аберрантный трахеобронхит, трахеопищеводный свищ
Аутоиммунные заболевания	Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), витилиго, идиопатическая пурпурная тромбоцитопения, гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, апластическая анемия, целиакия
Офтальмологические особенности	Извитые сосуды сетчатки, птоз, аномалия Аксенфельда-Ригера, склерокорнея, колобома, катаракта, анофтальмия и косоглазие
Стоматология	Задержка прорезывания зубов, агенезия постоянных зубных рядов, гипоплазия эмали, нарушение кальцификации эмали
Нарушения со стороны ЦНС	Уменьшение лобных, височных, теменных и затылочных долей головного мозга, атрофия мозжечка и гиппокампа, полимикрогирия и изменение толщины коры, повышенный риск болезни Паркинсона
Аномалии скелета	Затылочно-шейная аномалия, сколиоз, аномалии ребер и позвонков, косолапость, полидактилия

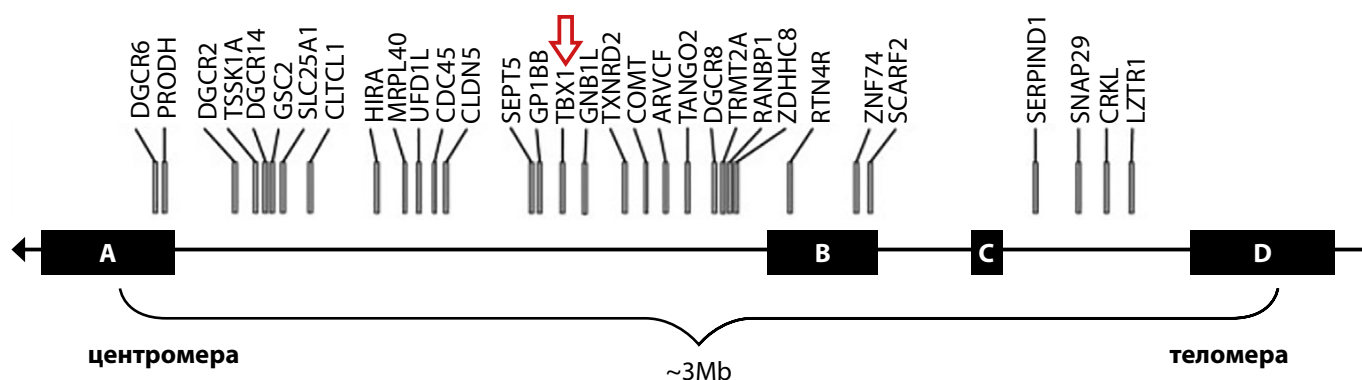


Рисунок 4. Гены в типичной области делеции 22 хромосомы (адаптировано из статьи «Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. Appl Clin Genet. 2015 May 18; 8: 123-132») [19].

мочеполовой системы, пищеварительного тракта, небные anomalies (явная расщелина неба, скрытая подслизистая расщелина неба, раздвоенный язычок, небо-глоточная дисфункция), снижение слуха, лицевой дизморфизм, сколиоз, полидактилию, микроцефалию, мышечную гипотонию, когнитивный дефицит, особенности поведения и т.д. (табл. 2) [22].

К наиболее частым эндокринным проявлениям синдрома относятся гипопаратиреоз, патология щитовидной железы и задержка роста. Гораздо реже встречаются ожирение, сахарный диабет (СД), нарушения полового развития, азооспермия [23, 24].

Так, Chen X. и соавт. описали случай первичного гипогонадизма у взрослого мужчины с синдромом делеции 22 хромосомы в результате двусторонней атрофии яичек [25].

Гипопаратиреоз, обусловленный гипоплазией или аплазией паращитовидных желез, является ведущим эндокринным проявлением СДД и встречается в 60–65% случаев заболевания. По данным литературы, гипопаратиреоз чаще встречается в неонатальном периоде и в первые годы жизни ребенка, хотя описаны случаи манифестации заболевания у подростков и взрослых пациентов [3, 26].

Первичный гипотиреоз при синдроме делеции 22q11.2 развивается вследствие дефекта развития глоточных дуг или аутоиммунного поражения щитовидной железы в результате нарушения продукции Т-клеток и также является одним из характерных проявлений синдрома. По различным данным гипотиреоз встречается у 0,7–9,5% пациентов с синдромом делеции 22q11.2, гиперфункция щитовидной железы описана примерно в 1,8% случаев [3, 9, 27, 28].

Выраженность клинических проявлений может варьировать от носительства антител без нарушения тиреоидного статуса до тяжелого гипо- или гипертиреоза, что мы наблюдали в нашем клиническом случае [29].

Помимо аутоиммунного поражения щитовидной железы, нарушения Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с синдромом del 22q11.2 могут быть ассоциированы с такими аутоиммунными заболеваниями, как бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ЮРА, аутоиммунные гемолитические анемии и т.д. [30].

Задержка роста у пациентов с синдромом del 22q11.2 описана в 36–41% случаев и чаще ассоциирована со ЗВУР, конституциональной задержкой роста (КЗР), декомпенсацией ВПС или нарушением питания в результате врожденных аномалий развития носоглотки [31, 32, 33]. Наличие дефицита гормона роста у пациентов с синдромом del 22q11.2 описано приблизительно в 4% случаев, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики причин задержки роста и выбора оптимальной тактики ведения таких больных [3, 34].

Исследование, проведенное с 1994 по 2020 гг. среди тайваньских детей с синдромом del 22q11.2, продемонстрировало более выраженную задержку роста у пациентов первых 10 лет жизни по сравнению со старшей возрастной группой [35].

Так, оценка стандартного отклонения роста (SDS роста) у 27 пациентов в возрасте младше трех лет составила $-2,14 \pm 2,56$, у 41 пациента в возрасте от трех до десяти лет $-2,05 \pm 1,53$, у 24 пациентов в возрасте от десяти до восемнадцати лет $-1,33 \pm 1,07$ и $-1,19 \pm 1,03$ у 34 пациентов в возрасте старше 18 лет ($P < 0,05$) [35]. Такая модель роста может быть частично объяснена ЗВУР (25 из 138 пациентов (18%)), КЗР или нарушением статуса питания из-за множественных врожденных аномалий, которые улучшались с возрастом [32, 33]. Тем не менее конечный рост пациентов в исследуемой группе был ниже целевого, что соответствовало предыдущим сообщениям [24]. Дефицит гормона роста в данном исследовании не был выявлен [35].

Впервые наличие СТГ-дефицита у 4 пациентов с del 22q11.2 было описано в 1998 г. SA Weinzierl и соавт. [34]. Пациенты имели задержку роста $> -2,0$ SDS, низкий уровень ИФР-1 и отсутствие нутритивных нарушений. У одного из 4 пациентов, по данным МРТ головного мозга, была выявлена гипоплазия передней доли гипофиза, у другого — гипоплазия передней доли гипофиза в сочетании с эктопией нейрогипофиза. Катамнестическое наблюдение за пациентами в течение 2 лет выявило устойчивое улучшение скорости роста у трех детей, получавших терапию рекомбинантным гормоном роста (рГР). Родители 4-го пациента от терапии соматропином отказались [34].

Впоследствии СТГ — дефицит у пациентов с синдромом del 22q11.2 был описан еще рядом авторов [36, 37].

Основные клинические проявления синдрома Ди Джорджи представлены в таблице 2.

Синдром Ван-Вика–Громбаха (ВВГ) представляет собой редкое эндокринное расстройство, при котором тяжелый первичный гипотиреоз приводит к симптомам преждевременного полового созревания. Впервые это состояние было зафиксировано еще в 1905 году, [38] однако ранние описания ограничивались клиническими наблюдениями. Лишь спустя более полувека, в 1960 году, исследователи J. Van Wyk и M. Grumbach предложили научное объяснение данного феномена. Согласно их гипотезе, ключевым механизмом развития синдрома является гормональный перекрест на уровне гипофиза: при выраженном гипотиреозе избыток тиролиберина (ТРГ)

стимулирует не только синтез ТТГ, но и аномальную секрецию пролактина и гонадотропинов. Дополнительным фактором служит замедленный метаболизм эстрогенов, что усиливает их воздействие на ткани-мишени [39].

Со временем синдром ВВГ стал предметом многочисленных исследований, а его клинические и биохимические особенности были детально изучены в зарубежной и отечественной медицинской литературе [40, 41, 42].

В нашем клиническом случае поводом для обращения к эндокринологу послужило раннее появление вторичных половых признаков на фоне тяжелого первичного гипотиреоза в результате ХАИТ. У пациентки отсутствовали такие признаки синдрома делеции 22 хромосомы, как гипопаратиреоз и первичный иммунодефицит, что отсрочило своевременную постановку диагноза.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика синдрома делеции 22-й хромосомы [43, 44, 45, 46, 47]

Синдром	Генетическая причина заболевания	Фенотипические особенности	Эндокринные проявления	Прочие проявления
CHARGE синдром	Мутации в гене <i>CHD7</i>	Квадратное, асимметричное лицо, плоская средняя часть лица, выступающий лоб, изогнутые брови, большие глаза, птоз, выступающая переносица, маленькие ноздри, маленький рот и подбородок, расщелина губы и/или неба	Гипогонадотропный гипогонадизм, гипотиреоз, низкорослость, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз	ВПС, колобома, сенсоневральная потеря слуха, атрезия хоан, задержка развития, трахеопищеводный свищ/атрезия пищевода, аномалии почек, сколиоз
Синдром Вильямса	Делеция длинного плеча хромосомы 7q11.23 (<i>ELN</i>)	Широкий лоб, периорбитальная полнота, звездчатый/кружевной рисунок радужки, косоглазие, короткий нос, широкий кончик носа, уплощение скул, толстая красная кайма губ, широкий рот, неправильный прикус, микрогнатия, большие мочки ушей	Низкорослость, ППР, гиперкальциемия, ожирение, гипотиреоз, нарушения углеводного обмена	ВПС, умственная отсталость, СДВГ, аномалии соединительной ткани, проблемы с ЖКТ, аномалии зубов
Синдром Нунан	Нарушения в системе сигнального пути RAS-MAPK (<i>KRAS</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>SHOC2</i> , <i>CBL</i> , <i>RIT1</i>)	Треугольная форма лица, короткая шея, крыловидные складки кожи на шее, низкий рост волос, гипертелоризм, птоз, низко посаженные и отогнутые назад уши, врожденная деформация локтевых суставов, готическое небо	Низкорослость, гипотиреоз, гипогонадизм, задержка полового развития, крипторхизм	ВПС, умственная отсталость, РАС, СДВГ, пороки развития мочеполового тракта, лимфедема, гематологические проявления, злокачественные новообразования
Синдром Кабуки	Мутация генов <i>KMT2D</i> , <i>KDM6A</i>	Длинные глазные щели, выворот боковой трети нижнего века, изогнутые и широкие брови с редкой боковой третью, широкий/вдавленный кончик носа с короткой колумеллой, большие, выступающие или чашевидные уши	Низкорослость, ППР, ожирение в подростковом возрасте, гиперинсулинизм, надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм, несахарный диабет, гипотиреоз, первичная дисфункция яичников	ВПС, умственная отсталость, потеря слуха, ПИД, аномалии почек и мочевыводящих путей, дефекты скелета, неврологическая, офтальмологическая симптоматика
Синдром Смита-Лемли-Опица	Биаллельные мутации в гене <i>DHCR7</i>	Микроцефалия, короткая шея с излишками кожи на затылке, битемпоральное сужение, птоз, укороченный нос с вывернутыми вперед ноздрями, микрогнатия, расщелина губы или неба, фокомелия, постаксиальная полидактилия, эктродактилия или синдактилия 2, 3 пальцев ног	Пренатальная и/или постнатальная задержка роста, первичная надпочечниковая недостаточность, гипоспадия, крипторхизм, нарушение формирования пола при кариотипе XY	ВПС, различные степени умственной отсталости, СДВГ, РАС, врожденная катаракта, атрофия зрительного нерва, аномалии мозга, почечные кисты, пилоростеноз, аганглионарный мегаколон, холестатическое заболевание печени

Учитывая анамнез заболевания, фенотипические особенности ребенка и полученные клинико-лабораторные данные, дифференциальный диагноз проводился между синдромами, сопровождающимися задержкой роста, лицевым дисморфизмом и ВПР, включая аномалии развития сердца и атрезию ануса. Среди возможных диагнозов рассматривались синдром Кабуки, синдром Вильямса, CHARGE-синдром, синдром Нунан и синдром Смита-Лемли-Опица (табл. 3). В связи с отсутствием у пациентки характерных фенотипических признаков, типичных для перечисленных синдромов, основным предположением стал синдром делеции 22-й хромосомы. Данный диагноз впоследствии был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования.

Генетическая верификация диагноза позволила составить дальнейший план ведения пациентки, чтобы своевременно скорректировать такие частые компоненты синдрома, как иммунная дисфункция и гипокальциемия, что потенциально снизит риск развития жизнеугрожающих осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует вариативность клинической симптоматики у пациентов с синдромом делеции 22-й хромосомы, когда отсутствие таких ведущих проявлений заболевания, как ПИД и ги-

попаратиреоз, не позволило заподозрить диагноз клинически на протяжении 8,5 года наблюдения до манифестации ППР на фоне декомпенсированного гипотиреоза. Привлечение мультидисциплинарной команды к наблюдению за пациентами с множественными ВПР и особенностями фенотипа, а также широкое внедрение методов генетического тестирования в повседневную клиническую практику позволит заподозрить заболевание до развития тяжелых осложнений синдрома и разработать персонализированный план ведения таких больных.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nat Rev Genet.* 2001;2(11):858-868. doi: <https://doi.org/10.1038/35098574>
- Blagojevic C, Heung T, Theriault M, et al. Estimate of the contemporary live-birth prevalence of recurrent 22q11.2 deletions: a cross-sectional analysis from population-based newborn screening. *CMAJ Open.* 2021;9(3). doi: <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200294>
- Lasprilla-Tovar J, Zuluaga NA, Forero C, et al. Abnormalities and Growth Characterization in Colombian Pediatric Patients with 22q11 Deletion Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2023;15(1):16-24. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-4-12>
- Ueda Y, Uraki S, Inaba H, et al. Graves' Disease in Pediatric and Elderly Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Internal Medicine.* 2017;56(10):1169-1173. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7927>
- DiGeorge A. Discussion on a new concept of the cellular immunology. *J Pediatr.* 1965; 67:907-908
- Takao A, Ando M, Cho K, Kinouchi A, Murakami Y. *Etiology and Morphogenesis of Congenital Heart Disease.* Van Praagh, R.; Takao, A., editors. Futura Pub. Co.; 1980
- Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, et al. Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics.* 1991;10(1):201-206. doi: [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(91\)90501-5](https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90501-5)
- McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Low D. What's in a name? The 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet.* 1997;72(2): 247-249. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19971017\)72](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19971017)72)
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15071. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
- Van L, Heung T, Graffi J, et al. All-cause mortality and survival in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2019;21(10): 2328 - 2335. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0509-y>
- Karbarz M. Consequences of 22q11.2 Microdeletion on the Genome, Individual and Population Levels. *Genes (Basel).* 2020;11(9): 977. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11090977>
- Motahari Z, Moody SA, Maynard TM, et al. In the line-up: deleted genes associated with DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome: are they all suspects? *Journal of Neurodevelopmental Disorders.* 2019; 11(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9267-z>
- Gavril EC, Popescu R, Nucu I, et al. Different Types of Deletions Created by Low-Copy Repeats Sequences Location in 22q11.2 Deletion Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2083. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13112083>
- Amati F, Conti E, Novelli A, et al. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(8):903-9. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200399>
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. International 22q11.2 Deletion Syndrome Consortium. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2):332-339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.039>
- Румянцев А.Г., Щербина А.Ю., Кузьменко Н.Б., и др. Синдром делеции 22 хромосомы (синдром Ди Георга (Ди Джорджи)) // Клинические рекомендации. — 2018. [Rumyantsev AG, Shcherbina AY, Kuzmenko NB, et al. Deletion syndrome of chromosome 22 (DiGeorg syndrome (Di Georgi)). Clinical recommendations. 2018. (In Russ.)]
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):1-18. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182060469>
- Oh AK, Workman LA, Wong GB. Clinical correlation of chromosome 22q11.2 fluorescent in situ hybridization analysis and velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44 (1):62-66. doi: <https://doi.org/10.1597/05-192>
- Hacıhamdioğlu B, Hacıhamdioğlu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet.* 2015; 8:123-32. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S82105> [20]
- Davies EG, Cheung M, Gilmour K, et al. Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;140(6):1660 - 1670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.020>

21. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(6):589-594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.08.003>
22. Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., и др. Алгоритм ранней диагностики и лечения синдрома делеции 22-й хромосомы (22q11.2). // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т.5. — № 16 — С. 392-398. [Namazova-Baranova LS, Ginter OV, Polunina TA, et al. 22q11.2 deletion syndrome: algorithm for the early diagnosis and treatment. *Current Pediatrics.* 2017;16(5):392-398. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1803>
23. Özcan A, Şahin Y. DiGeorge Syndrome Associated with Azoospermia: First case in the literature. *Turkish Journal of Urology.* 2017;43(3):390-392. doi: <https://doi.org/10.5152/tud.2017.08555>
24. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Goichberg Z, et al. Growth Characteristics and Endocrine Abnormalities in 22q11.2 Deletion Syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 2017;173: 1301–138. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38175>
25. Chen X, Yang L, Li J, Tan H. Hypoparathyroidism and late-onset hypogonadism in an adult male with familial 22q11.2 deletion syndrome: a case report with 3-year follow-up and review of the literature. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22(1): 278. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01150-z>
26. Cheung EN, George SR, Costain GA, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):190-196. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12466>
27. Weinzier SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine.* 2001;3(1):19-22. doi: <https://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00005>
28. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, et al. An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2015;167(7):1560-4. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37064>
29. Blagowidow N, Nowakowska B, Schindewolf E, et al. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11.2 Microdeletions. *Genes (Basel).* 2023;14(1):160. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14010160>
30. Mahé P, Nagot N, Portales P, et al. Risk factors of clinical dysimmune manifestations in a cohort of 86 children with 22q11.2 deletion syndrome: a retrospective study in France. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2019;179:2207–2213. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61336>
31. Антонян В.В., Шакирова А.А., Вялых А.А., и др. Особенности проявления синдрома делеции 22Q11.2 хромосомы в раннем возрасте. // *Вопросы детской диетологии*. — 2023 — № 21(2) — С. 77–89. [Antonyan VV, Shakirova AA, Vyalykh AA, et al. Clinical features of 22q11.2 deletion syndrome in early childhood. *Vopr. det. dietol.* (Pediatric Nutrition). 2023;21(2): 77–89. (In Russian).] doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-2-77-8921>
32. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of Clinical Features Associated With Interstitial Chromosome 22q11 Deletions: A European Collaborative Study. *Journal of Medical Genetics.* 1997;34:798-804. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.34.10.798>
33. Digilio MC, Marino B, Cappa M, et al. Auxological Evaluation in Patients With DiGeorge/velocardiofacial Syndrome (Deletion 22q11.2 Syndrome). *Genetics in Medicine.* 2001;3:30-33. doi: <https://doi.org/10.1097/00125817-200101000-00007>
34. Weinzier SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics.* 1998;101(5):929-932. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.101.5.929>
35. Lin HY, Tsai WY, Tung YC, et al. Endocrine and Growth Disorders in Taiwanese Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:771100. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.771100.99>
36. Bizzocchi A, Genoni G, Petri A, et al. Growth hormone deficiency associated with 22q11.2 deletion: a case report. *Minerva Pediatr.* 2011;63(6):527-531
37. Bossi G, Gertosio C, Meazza C, et al. Failure to thrive as presentation in a patient with 22q11.2 microdeletion. *Ital J Pediatr.* 2016;11(42):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0224-0>
38. Kendle FW. Case of precocious puberty in a female cretin // *British Medical Journal.* - 1905. — Vol. 1. — No. 2304. — P. 246
39. Wyk JJ Van, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr.* 1960; 57(3):416-435. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(60\)80250-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(60)80250-8)
40. Безлепкина О.Б., Семичева Т.В., Яровая И.С. Синдром Van Wyk-Grumbach (обзор литературы с описанием случаев) // *Проблемы эндокринологии.* - 1994. - Т. 40. - №4. - С. 35-38. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12143>
41. Sherwani P, Nandolia KK, Joshi K, et al. Imaging in Van Wyk Grumbach syndrome: An uncommon presentation of hypothyroidism. *SA J Radiol.* 2023 Mar 15; 27(1): 2572. doi: <https://doi.org/10.4102/sajr.v27i1.2572>
42. Jain K, Honarius SS, Reji R, et al. Van Wyk-Grumbach syndrome and its clinical heterogeneity: A case report. *Bioinformation.* 2024 Oct 31; 20(10):1317-1320. doi: <https://doi.org/10.6026/9732063002001317>
43. Stanley TL, Leong A, Pober BR. Growth, body composition, and endocrine issues in Williams syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021; 28(1): 64-74. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000588>
44. Baldo F, Fachin A, Da Re B, et al. New insights on Noonan syndrome's clinical phenotype: a single center retrospective study. *BMC Pediatr.* 2022; 22(1): 734. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03804-2>
45. Barry KK, Tsapalis M, Hoffman D, et al. From Genotype to Phenotype-A Review of Kabuki Syndrome. *Genes (Basel).* 2022; 13(10): 1761. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13101761>
46. Nowaczyk MJM, Wassif CA. Smith-Lemli-Opitz Syndrome. 1998 Nov 13 [Updated 2020 Jan 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>
47. Saenz Hinojosa S, Reyes C, Romero VI. Diagnosis challenges in CHARGE syndrome: A novel variant and clinical description. *Heliyon.* 2024; 15; 10(6): e28024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28024>

Рукопись получена: 15.01.2025. Одобрена к публикации: 15.03.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Момотова Алена Алексеевна [Alena A. Momotova];** адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 Trubetskaya St., bld.2, 119991, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8085>; SPIN-код: 5797-7999; e-mail: alena_efremova_1995@list.ru

Иванникова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [Tatiana E. Ivannikova MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8610-821X>; SPIN-код: 8933-5723; e-mail: ivannikovate@yandex.ru

Витебская Алиса Витальевна, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>;

SPIN-код: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>;

SPIN-код: 6492-6790; e-mail: yuliatikhonovich@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Момотова А.А., Иванникова Т.Е., Витебская А.В., Тихонович Ю.В. Синдром Ван Вика-Громбаха как результат поздней диагностики аутоиммунного тиреоидита у пациентки с синдромом делеции 22-й хромосомы. Описание клинического случая и краткий обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.47-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13555>

TO CITE THIS ARTICLE:

Momotova AA, Ivannikova TE, Vitebskaya AV, Tikhonovich YV. Van Wyk-Grombach syndrome as a result of late diagnosis of autoimmune thyroiditis (ait) in a patient with chromosome 22 deletion syndrome. Description of the clinical case and a brief review of the literature. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):47-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13555>



ПОЛИМОРФИЗМ СИНДРОМА КАЛЛЕРА-ДЖОНСА

© Е.Н. Райкина^{1*}, А.А. Колодкина¹, А.В. Болмасова¹, С.П. Бондаренко¹, М.С. Панкратова¹, А.Н. Тюльпаков^{2,3}, К.Г. Забудская¹, О.Б. Безлепкина¹

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

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

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

ОБОСНОВАНИЕ. Синдром Каллера-Джонса — редкое аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого являются изменения нуклеотидной последовательности в гене *GLI2*. Распространенность данной патологии неизвестна, так как число наблюдений невелико, у части носителей вариантов в гене *GLI2* проявления заболевания отсутствуют. Клинический фенотип заболевания гетерогенен и включает в себя гипопитуитаризм, пороки развития внутренних органов, лицевые дисморфизмы, полидактилию. С момента открытия гена *GLI2* Roessler E. и соавт. в 2003 г. спектр клинических проявлений, а также понимание патогенеза развития компонентов заболевания значительно расширились. Для гена *GLI2* описана неполная пенетрантность, клинический фенотип заболевания различается даже у членов одной семьи с одним и тем же нуклеотидным вариантом.

ЦЕЛЬ. Изучение клинического и молекулярно-генетического полиморфизма у пациентов с синдромом Каллера-Джонса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое неинтервенционное одномоментное несравнительное исследование. Обследованы дети с синдромом Каллера-Джонса с подтвержденной генетической причиной заболевания. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включая лабораторно-инструментальные методы диагностики и секвенирование панели генов «Гипопитуитаризм» методом NGS (next-generation sequencing).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 18 детей (7 девочек; 11 мальчиков) с вариантными заменами в гене *GLI2*. Возраст на момент обследования составил 8,95 года [4,6; 12,4]. Соматотропная недостаточность установлена у всех детей, возраст диагностики — 2 года [1; 6,5]. Вторичный гипотиреоз диагностирован 13 детям в возрасте 1,5 года [1; 3,5]. Уровень свободного тироксина на момент диагностики — 8,9 пмоль/л [7,5; 11,3]. Вторичный гипокортицизм установлен 10 детям в возрасте 2 лет [1,5; 2,8], уровень кортизола на момент диагностики — 84 нмоль/л [47; 152]. Характерные для синдрома внегипофизарные проявления выявлены у половины пациентов и включают в себя аномалии челюстно-лицевой области, пороки развития сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, а также пороки развития глаз. Полидактилия выявлена у двух детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование демонстрирует клинический полиморфизм синдрома Каллера-Джонса, а также отсутствие корреляции «генотип-фенотип» для данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Каллера-Джонса; гипопитуитаризм; лицевой дисморфизм.

CULLER-JONES SYNDROME POLYMORPHISM

© Elizabeth N. Raykina^{1*}, Anna A. Kolodkina¹, Anna V. Bolmasova¹, Sofia P. Bondarenko¹, Maria S. Pankratova¹, Anatoly N. Tiulpakov^{2,3}, Ksenya G. Zabudskaya¹, Olga B. Bezlepkina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

BACKGROUND: Culler-Jones syndrome is a rare autosomal dominant disease caused by nucleotide sequence changes in the *GLI2* gene. The prevalence of this pathology is unknown, as the number of observations is small, some carriers of variants in the *GLI2* gene have no manifestations of the disease. The clinical phenotype of the disease is heterogeneous and includes hypopituitarism, malformations of internal organs, facial dysmorphisms, and polydactyly. Since the discovery of the *GLI2* gene by Roessler E. et al. in 2003, the spectrum of clinical manifestations, as well as the understanding of the pathogenesis of the disease components, has expanded considerably. Incomplete penetrance has been described for the *GLI2* gene, and the clinical phenotype of the disease differs even among members of the same family with the same nucleotide variant.

AIM: Study clinical and molecular genetic polymorphism in patients with Culler-Jones syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, non-interventional, single-stage, non-comparative study was conducted. Children with Culler-Jones syndrome with a confirmed genetic cause of the disease were examined. All patients underwent a comprehensive examination, including laboratory and instrumental diagnostic methods and sequencing (by NGS (next-generation sequencing)).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: 18 children (7 girls; 11 boys) with variants in the *GLI2* gene were included in the study. The age at the time of examination was 8.95 years [4,6; 12,4]. Growth hormone deficiency was noted in all children at age of 2 years [1; 6,5]. Central hypothyroidism was diagnosed in 13 children at the age of 1.5 years [1; 3,5]. Free thyroxine level at the time of diagnosis was 8.9 pmol/L [7,5; 11,3]. Secondary hypoadrenocorticism was diagnosed in 10 children at the age of 2 years [1,5; 2,8], with a cortisol level of 84 nmol/L at the time of diagnosis [47; 152]. Extrahypophyseal manifestations characteristic of the syndrome were detected in half of the patients and included maxillofacial anomalies, malformations of the cardiovascular and urinary systems and eye malformations. Polydactyly was detected in two children.

CONCLUSION: The present study demonstrates the clinical polymorphism of Culler-Jones syndrome and the lack of genotype-phenotype correlation for this disease.

KEYWORDS: Culler-Jones syndrome; hypopituitarism; facial dysmorphisms.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Каллера-Джонса — редкое аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся вследствие вариантных замен в гене *GLI2*. Синдром характеризуется выраженной вариабельностью клинического фенотипа. Характерен гипопитуитаризм — от изолированного дефицита гормона роста до множественного дефицита гормонов гипофиза. Описана ассоциация с полидактилией, лицевыми дисморфизмами, умственной отсталостью, аномалиями гипоталамо-гипофизарной области, пороками развития внутренних органов [1, 2]. Все описания пациентов с синдромом Каллера-Джонса в мировой литературе свидетельствуют о неполной пенетрантности и высокой вариабельности экспрессии гена *GLI2*, что, в частности, связывают с влиянием сочетания множества факторов — экологических, генетических (например, варианты в других локусах или дигенное наследование) [2].

GLI2 (OMIM 165230) — это ген семейства *GLI-Kruppel*, картированный на длинном плече 2 хромосомы (2q14.2) [2]. Свое название *GLI2* получил от глиомы головного мозга, в ткани которой впервые была выявлена повышенная экспрессия данного гена [3]. Кодировемый геном одноименный белок представляет собой фактор транскрипции цинковых пальцев, обладающий транскрипционно-репрессивной активностью на аминоконце и транскрипционно-активирующей активностью на карбоксильном конце [4].

GLI2 является членом семейства белков *GLI* (включает также *GLI1* и *GLI3*), которые участвуют в сигнальном пути *Sonic Hedgehog* (*SHH*), регулирующем дифференцировку, пролиферацию и полярность стволовых клеток хорды и дна пластинки в развивающемся спинном мозге [3]. Помимо этого, *GLI2* играет решающую роль в развитии промежуточного мозга и дистальных отделов конечностей во время эмбриогенеза [5].

Ген *GLI2* участвует в развитии гипофиза, что впервые было показано на мышинной модели: у эмбрионов мышей вследствие aberrаций в гене *GLI2* отмечалась гипоплазия аденогипофиза [6].

Culler F. и Jones K. первыми в 1984 г. описали когорту людей с триадой признаков: полидактилия, гипопитуитаризм и дисморфические черты лица (гипоплазия средней части лица, гипоплазия спинки носа, широко расставленные ноздри, широкие надбровные дуги, гипотелоризм глаз) с аутосомно-доминантным типом наследования [7]. Результаты многолетних исследований позволили доказать, что синдром Каллера-Джонса ассоциирован с гетерозиготными вариантами в гене *GLI2*, а также значительно расширить представление о фенотипе синдрома и включить в него ряд других призна-

ков (рис. 1). Все симптомы при данном синдроме можно разделить на две большие группы [4, 8–11]:

- ассоциированные с гипопитуитаризмом: дефицит тропных гормонов гипофиза, изменения гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (синдром «прерывания» ножки гипофиза), гипогликемии (и ассоциированная с ними задержка психомоторного развития), холестаз, микропения, крипторхизм;
- пороки других органов: дефекты срединной линии (расщелины верхней губы, твердого и мягкого неба), дисморфические черты лица, микроцефалия, голопрозэнцефалия (ГПЭ), эпилепсия, аномалии развития сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, пороки развития зрительного аппарата.

Гетерозиготные варианты в гене *GLI2* могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу или возникать *de novo* (51% по материнской линии, 40% по отцовской и 9% *de novo*) [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинического полиморфизма у пациентов с синдромом Каллера-Джонса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено у пациентов, проходивших стационарное и/или амбулаторное обследование в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за период с сентября 2015 по декабрь 2024 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: 18 пациентов с вариантными aberrациями в гене *GLI2*.

Критерий включения: пациенты с подтвержденными генетически синдромом Каллера-Джонса (изменения нуклеотидной последовательности в гене *GLI2*).

Критерий исключения: пациенты с вариантными aberrациями в других генах, ассоциированных с врожденными формами гипопитуитаризма.

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

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное несравнительное исследование.

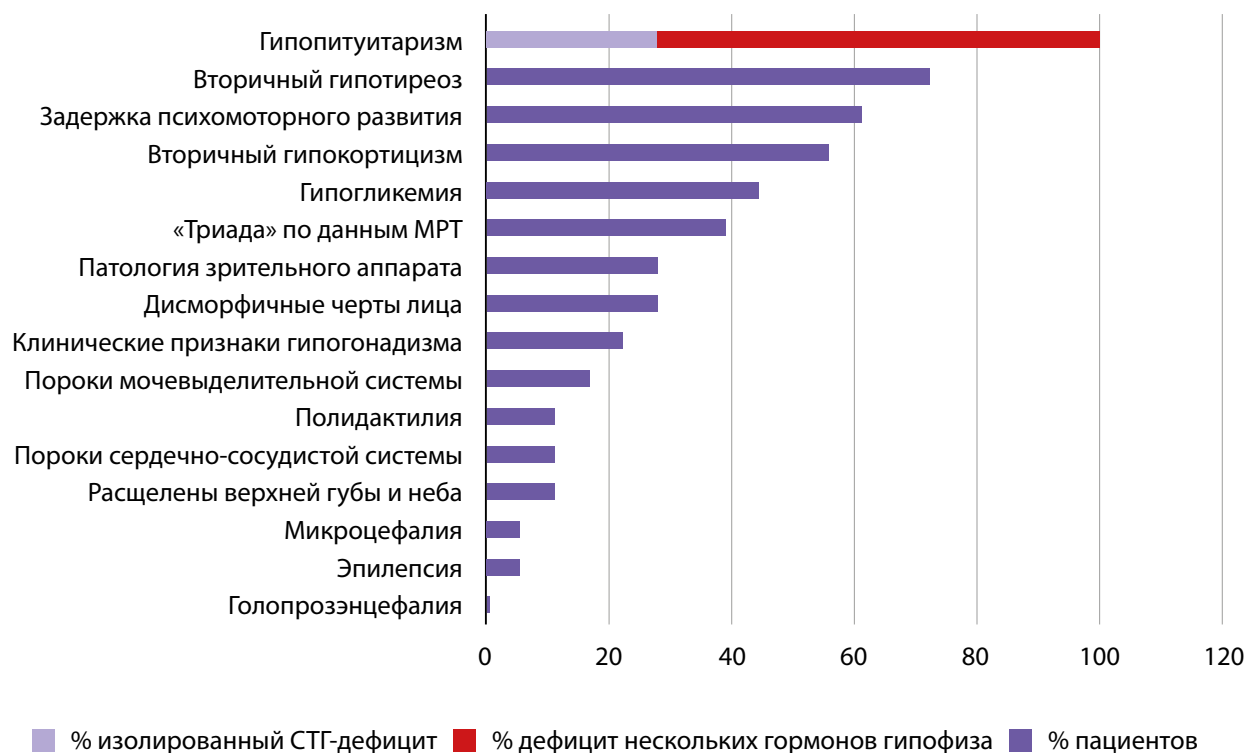


Рисунок 1. Частоты встречаемости симптомов, характерных для синдрома Каллера-Джонса, среди исследуемых пациентов.

Методы

Протокол исследования включал в себя сбор клинико-anamnestических данных, физикальное обследование с оценкой физического и полового развития, оценку жалоб, подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, данных наследственного анамнеза.

Лабораторные исследования проводились всем пациентам в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Vitros 3600 Ortho Clinical Diagnostics, «Johnson & Johnson», США, и включали в себя оценку уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4), пролактина (ПРЛ), кортизола. У девочек старше 13 лет и мальчиков старше 14 лет исследовались уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, эстрадиола.

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на аппарате Optima MR450w (GE Healthcare) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование проводилось в T1- и T2-взвешенных режимах по стандартной методике. Описание сделанных на базе других лечебно-профилактических учреждений исследований проводилось при предоставлении цифровых носителей.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Проведено секвенирование ДНК лимфоцитов периферической крови на приборе MiSeq (Illumina, USA) методом парно-концевых чтений с применением авторской панели «Гипопитуитаризм», содержащей праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирующих последовательностей следующих 23 генов: *ACAN*, *ARNT2*, *DLK1*, *DRD2*, *FOXA2*, *GH1*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*,

IGSF1, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *RNPC3*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*, *TBX19*. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [11, 12].

Статистический анализ

Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 8 (StatSoft inc., США), MS Excel 2016 (Microsoft, США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3], соответствующих 25 и 75 перцентилям. 95-процентный доверительный интервал (ДИ) для относительных частот рассчитан с помощью метода Клоппера–Пирсона с использованием интернет-калькулятора <https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval1>.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол №16 от 13.09.2023 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 18 детей с вариантными заменами в гене *GLI2* (7 девочек; 11 мальчиков), возраст на момент обследования — 8,5 года [4,6; 12,4]. Выявленные варианты в гене *GLI2* ранее не были описаны в мировой литературе. У 7 пациентов (38,9%) варианты оценивались как вероятно патогенные, у 11 пациентов (61,1%) — как варианты с неопределенной клинической значимостью.

Магнитно-резонансная томография проведена 13 детям. У 11 пациентов (84,6%) были выявлены различные пороки гипоталамо-гипофизарной области:

1) синдром «прерывания» ножки гипофиза (классическая триада) — у 7 детей (53,8%);

- 2) гипоплазия аденогипофиза — у 2 детей (15,4%);
- 3) септооптическая дисплазия — у 1 ребенка (7,7%);
- 4) эктопия нейрогипофиза — у 1 ребенка (7,7%);
- 5) отсутствие патологии гипоталамо-гипофизарной области — у 2 детей (15,4%).

В таблице 1 представлена подробная характеристика пациентов с синдромом Каллера-Джонса.

Клинические проявления гипопитуитаризма у детей из нашей когорты варьировали от изолированного дефицита гормона роста до множественного дефицита гормонов гипофиза.

Соматотропная недостаточность установлена у всех детей (95% ДИ [83; 100]). Возраст диагностики — 2 года [1; 6,5], уровень ИФР-1 на момент диагностики — 15 нг/мл [8,9; 25,6]. Динамика ростовых показателей пациентов на фоне терапии соматропином представлена в таблице 2.

Тиреотропная недостаточность диагностирована 13 детям (95% ДИ [46; 90]) в возрасте 1,5 лет [1; 3,5]. Уровень свободного тироксина на момент диагностики — 8,9 пмоль/л [7,5; 11,3].

Вторичный гипокортицизм установлен 10 детям (95% ДИ [31; 78]) в возрасте 2 лет [1,5; 2,8], уровень кортизола на момент диагностики — 84 нмоль/л [47; 152].

Дефицит антидиуретического гормона не был выявлен ни у одного пациента.

У 11 пациентов (95% ДИ [35; 82]) диагностирована задержка психомоторного развития. У 8 из них (95% ДИ [21; 69]) отмечались гипогликемии в анамнезе, что могло стать причиной отставания в психомоторном развитии. У 3 пациентов эпизоды гипогликемии в неонатальном периоде не фиксировались.

Аномалии челюстно-лицевой области отмечены у 5 детей (95% ДИ [9,7; 53]). У двух из них дисморфичность развития характеризовалась расщелинами верхней губы и неба.

У пациентов 3, 17 и 18 клиническая картина характеризуется врожденным пороком мочевыделительной системы (95% ДИ [13,5; 41]) в виде пиелозктазии почки, у 18 пациента также отмечается агенезия левой почки.

Пороки сердечно-сосудистой системы выявлены у 2 пациентов (95% ДИ [1,4; 34]). Сопутствующая кардиологическая патология потребовала хирургического вмешательства и включала открытый артериальный проток, открытое овальное окно, умеренную гипоплазию фиброзного кольца трикуспидального клапана и левой легочной артерии у пациентки 5. Гемодинамически незначимый порок (открытое овальное окно) выявлен у пациента 12.

Офтальмологическая патология выявлена у 5 детей (95% ДИ [9,7; 53]). Миопический астигматизм установлен 4 детям, у одного из них сочетается со сходящимся содружественным косоглазием. У одной пациентки имеет место гипоплазия зрительных нервов.

Клинические признаки гипогонадотропного гипогонадизма на первом году жизни отмечены у 4 детей (95% ДИ [6,4; 47,6]) и включали в себя крипторхизм и микропению. У одного ребенка клиническая картина характеризовалась также венечной гипоспадией.

Характерный для синдрома Каллера-Джонса фенотипический признак (полидактилия) был выявлен у пациента 17 с вероятно патогенным вариантом и пациента 18 с вариантом неопределенного клинического значения (95% ДИ [1,4; 34]) в гене *GLI2*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют клинический полиморфизм синдрома Каллера-Джонса, что совпадает с данными мировой литературы [5, 9, 14]. Анализ клинических данных показал отсутствие корреляции фенотипических проявлений с патогенностью вариантов гена *GLI2* у наших пациентов. У пациента 2 с вероятно патогенным вариантом в гене диагностированы дефициты СТГ, АКТГ и ТТГ, но отсутствовали полидактилия, дисморфические черты лица и другие пороки внутренних органов. Большинство пациентов с вариантами неопределенного клинического значения имеют множественный дефицит гормонов гипофиза в сочетании с пороками развития других органов (табл. 1).

Важно отметить, что *GLI2* является геном с частыми нормальными вариациями. Z-score в базе данных gnomAD v4.0.0 составляет 0,49, что указывает на высокую толерантность к миссенс-вариантам.

Патогенные варианты в гене *GLI2* могут быть обнаружены у здоровых людей в связи с неполной пенетрантностью гена, однако ее процент в настоящее время неизвестен. Неполная пенетрантность также свидетельствует о том, что для формирования фенотипа, вероятно, необходимо наличие других генетических факторов и факторов окружающей среды [2]. Среди всех пациентов только у пациента 17 была выявлена дополнительная, помимо гена *GLI2*, абберация в гене *LHX4*, гетерозиготные варианты в котором также приводят к развитию гипопитуитаризма. Однако полидактилия, выявленная у пациента, характерна для синдрома Каллера-Джонса и не встречается среди пациентов с абберациями гена *LHX4*.

В различных исследованиях случаи пациентов с идентичными вариантами в гене *GLI2* приводились в качестве доказательства его неполной пенетрантности и вариабельной экспрессии [9, 15, 16].

В литературном обзоре Arnhold I. и соавт. проанализированы публикации клинических случаев пациентов с гипопитуитаризмом и наличием аббераций в гене *GLI2*. В исследование была включена группа, состоящая из 25 пациентов из 16 семей с вероятно патогенными вариантами. Среди 11 родителей, которые являются носителями такого же варианта, как у их детей, у двух выявлен гипопитуитаризм (один из них с полидактилией), у трех клиническая картина характеризовалась изолированной полидактилией, а у шестерых какие-либо симптомы отсутствовали. Интересно, что среди 12 пациентов с одним и тем же вариантом гена *GLI2* у 10 человек из одной семьи отмечалась полидактилия, тогда как у 2 человек из другой семьи данный признак отсутствовал. У шести выявлен гипопитуитаризм — изолированный дефицит гормона роста у двух человек, у четырех — множественный дефицит гормонов гипофиза. У 2 родственных пациентов выявлены такие фенотипические особенности, как одиночный срединный резец, у одного из них также отмечается расщелина верхнего неба. У 10 пациентов из другой семьи данных особенностей выявлено не было [2]. Все это подтверждает то, что даже при самых тяжелых вариантах в гене пенетрантность *GLI2* является неполной.

Таблица 1. Клинические и генетические данные пациентов с синдромом Каллера-Джонса

№	Возраст пациента	МРТ головного мозга/ гипофиза	Дефицит гормонов гипофиза	Аномалии конечностей	Задержка психомоторного развития	Пороки челюстно-лицевой области	Пороки мочевыделительной системы	Пороки сердечно-сосудистой системы	Аномалии развития зрительного аппарата	Другие клинические и фенологические особенности	Вариант в гене <i>GLI2</i> *
1	15 лет	Нет данных	СТГ	Нет	Да Гипопигментации не было	Нет	Нет	Нет	Миопический астигматизм	Микроцефалия	c.4049G>T p.(Glu1350Val) вариант с неопределенной клинической значимости, ранее не описан
2	11 лет	Гипоплазия аденогипофиза, аплазия ножки гипофиза, эктопия нейротрофиза	СТГ, ТТГ, АКТГ	Нет	Да Гипопигментации в неонатальном периоде	Нет	Нет	Нет	Сходящееся косоглазие, миопический астигматизм	Гипопигментация, судороги	c.1860_1861del p.(Glu621GlyfsTer40) вероятно патогенный, ранее не описан
3	10,5 лет	Перивентрикулярная лейкомаляция в затылочных долях обеих сторон	СТГ	Нет	Да Гипопигментации в анамнезе, перинатальное поражение ЦНС	Нет	Умеренная пиелоктазия левой почки	Нет	Нет	Гипопигментация в анамнезе, правосторонняя кривошея	c.1431_1432del p.(Arg478AlafsTer41) вероятно патогенный, ранее не описан
4	15 лет	Нет данных	СТГ	Нет	Нет данных	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет данных	c.1150C>G p.(Leu384Val) вариант с неопределенной клинической значимостью ранее не описан
5	3,5 года	Гипоплазия аденогипофиза и воронки гипофиза, эктопия нейротрофиза	АКТГ, СТГ, ТТГ, пролактин	«Скученность» пальцев кистей и стоп	Да Гипопигментации в неонатальном периоде	Дисморфические черты лица, гипоплазированная спинка носа, широко расставленные ноздри, гипотелоризм	Нет	Состояние после перевязки открытого протока, открытое овальное окно, умеренная гипоплазия фиброзного кольца трикуспидального клапана и левой легочной артерии	Нет	Гипопигментация, эпилепсия	c.2690G>A p.(Arg897Gln) вариант с неопределенной клинической значимостью ранее не описан
6	6,5 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопия нейротрофиза	СТГ, ТТГ	Нет	Да Хроническая внутриутробная гипоксия плода	Умеренно дисморфические черты лица, широко расставленные ноздри, уплощение средней части лица	Нет	Нет	Нет	Гипоплазия	c.2907_2923del p.(Phe970ArgfsTer38) вероятно патогенный, ранее не описан

Продолжение таблицы 1

№	Возраст пациента	МРТ головного мозга/ гипопфиза	Дефицит гормонов гипопфиза	Аномалии конечностей	Задержка психомоторного развития	Пороки челюстно-лицевой области	Пороки мочевыделительной системы	Пороки сердечно-сосудистой системы	Аномалии развития зрительного аппарата	Другие клинические и фенотипические особенности	Вариант в гене <i>GLI2</i> *
7	3 года	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, АКТГ, ТТГ	Нет	Да Гипогликемии в неонатальном периоде	Нет	Нет	Нет	Мноплеческий астигматизм	Крипторхизм	c.2306del p.(Pro769ArgfsTer11) вероятно патогенный, ранее не описан
8	2 года	Не проводилось	СТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ	Нет	Да Гипогликемии в неонатальном периоде	Двухсторонняя расщелина верхней губы и неба, гипоплазия спинки носа, широко расставленные ноздри	Нет	Нет	Нет	Гипогликемии, микропенис, двусторонний крипторхизм	c.1478A>G, p.His493Arg вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
9	8 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, АКТГ, ТТГ, пролактин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Мноплеческий астигматизм	Гипогликемии	c.1495C>T p.(Arg499Gys) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
10	9 лет	Норма	СТГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Ограничение поворота шеи вправо, укорочение шеи	c.3998G>T p.(Glu1333Val) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
11	14 лет	Гипоплазия аденогипофиза	СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ/ФСГ	Нет	Да Гипогликемия и дыхательные нарушения в неонатальном периоде	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	c.1384C>T p.(Arg462Trp) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
12	3 года	Септооптическая дисплазия	СТГ, ТТГ, АКТГ	Аномалия развития верхней конечности	Да, Гипогликемии в неонатальном периоде	Нет	Нет	МАРС: 000	Гипоплазия зрительного нерва	ДЦП атонически-астатическая форма	c.3998G>T p.(Glu1333Val) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
13	8 лет	Эктопия нейрогипофиза	СТГ, ТТГ	Нет	Нет, гипогликемий не было	Нет	Нет	Нет	Нет	Эпикант, гипотелоризм, низкорасположенные ушные раковины, треугольный подбородок, скошенный затылок	c.1622A>T p.(His541Leu) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан

Продолжение таблицы 1

№	Возраст пациента	МРТ головного мозга/ гипоплазия	Дефицит гормонов гипоплазия	Аномалии конечностей	Задержка психомоторного развития	Пороки челюстно-лицевой области	Пороки мочевыделительной системы	Пороки сердечно-сосудистой системы	Аномалии развития зрительного аппарата	Другие клинические и фенотипические особенности	Вариант в гене <i>GLI2</i> *
14	13 лет	Гипоплазия аденогипофиза, признаки участка кистозной трансформации в левой гемисфере мозжечка, последствие перенесенного ОНМК — по геморрагическому типу	СТГ	Нет	Нет, гипогликемий не было	Нет	Нет	Нет	Нет	Нейрофиброматоз 1 типа. Синдром Иммелинга Th3-Th10. Начальная дорсальная деформация дисков L4-L5, L5-S1	c.3998G>T p.(Gly1333Val) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
15	11 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, ТТГ, АКТГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Микропения, венозная гипоспадия	c.1699C>T p.His5677Yug вероятно патогенный, ранее не описан
16	13 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, АКТГ, ТТГ, ЛГ/ФСГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Гипогликемия в неонатальном периоде	c.3628C>T p.(Gln1210Ter) вероятно патогенный, ранее не описан
17	11 мес.	Не проводилось. По результатам нейросонографии патологии не выявлено	СТГ, ТТГ	Полидактилия обеих кистей, стопы слева	Да. Грубая задержка темпов моторного развития. Легкая задержка психо-предречевого развития. Гипогликемии в неонатальном периоде	Умеренно дисморфичные черты лица, широко расставленные ноздри	Пиелюэктазия справа	Нет	Нет	Гипогликемии в неонатальном периоде, микропения	1. в гене <i>GLI2</i> c.2994_3021del p.(Asp999ArgfsTer105) вероятно патогенный, ранее не описан 2. в гене <i>LHX4</i> c.180271896G>A, c.668G>A p.(Arg223His) вероятно патогенный, ранее не описан
18	5 лет	Не проводилось	СТГ, АКТГ, ТТГ, ЛГ/ФСГ	Преаксиальная полидактилия правой кисти	Нет	Умеренно дисморфичные черты лица, нарушение зубного ряда, гипотелоризм глаз, расщелина твердого и мягкого неба (оперирован в 2020 г.)	Агенезия левой почки, гидронефроз правой почки	Нет	Нет	Гипогликемии, судороги на фоне ОРВИ, микропения	c.148+44465C>T вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан

* Нумерация кодирующей последовательности гена *GLI2* дана по референсу NM_001374353.1 (MANE Select транскрипт).

Таблица 2. Динамика роста на терапии соматропином у пациентов с синдромом Каллера-Джонса

№	Возраст пациента	Возраст начала терапии соматропином	SDS роста до терапии	Доза соматропина мг/кг/сутки	Длительность терапии	Суммарная прибавка в росте за период терапии, см	Δ SDS роста
1	15 лет	12,6 года	-2,4	0,033	1 год 5 мес	10	0,9
2	11 лет	1,5 года	-3,0	0,026	10 лет	48	4,28
3	10,5 года	3,6 года	-3,84	0,033	6 лет	47,6	2,88
4	15 лет	2,1 года	-1,87	0,033	2,5 года	8	2,54
5	3,5 года	0,6 года	-1,82	0,025	3,5 года	20,5	2,36
6	7,5 года	6 лет	-2,5	0,033	2 года	-	-
7	3 года	1,5 года	-3,54	0,02	2,5 года	19	3,23
8	2 года	0,2 года	-2,08	0,035	2,5 года	-	-
9	8 лет	1,9 года	-5,2	0,033	7 лет	55,9	2,13
10	9 лет	8 лет	-3,11	0,033	1 год	-	-
11	14 лет	2,9 года	-2,53	0,033 → 0,008	11 лет	80,2	3,49
12	3 года	3 года	-1,96	0,033	2 мес	-	-
13	7 лет	6,6 года	-3,38	0,033	1 год 4 мес	14,5	1,51
14	13 лет	9,4 года	-3,11	0,033	3 года 9 мес	23,5	1,09
15	11 лет	3,4 года	-3,3	0,033	7 лет 6 мес	57,7	3,31
16	13 лет	1,9 года	-2,6	0,033	11 лет	-	3,37
17	11 мес	0,9 года	-3,06	0,033	5 мес	-	-
18	5 лет	4,9 года	-5,58	0,033	2 мес	-	-

Среди родителей пациентов из нашей когорты молекулярно-генетическое исследование было проведено у матери 1 пациента, выявлен аналогичный вариант с неопределенной клинической значимостью. Женщина не обследована на предмет гипопитуитаризма, однако ее рост ниже среднего популяционного и составляет 150 см. Из наследственного анамнеза также известно, что родной дядя и дедушка по материнской линии были прооперированы по поводу полидактилии, рост обоих при этом 185 см.

У матери 14 пациента выявлен такой же вероятно патогенный вариант в гене *GLI2*, как и у ребенка. Из клинических проявлений у женщины отмечается низкорослость и полидактилия. У отца 18 пациента был выявлен такой же вариант в гене *GLI2*, как и у ребенка, однако у него отсутствовали какие-либо фенотипические проявления синдрома Каллера-Джонса.

Ранее варианты в гене *GLI2* ассоциировали с фенотипом ГПЭ. ГПЭ проявляется структурными аномалиями срединной линии и дефектами разделения на полушария переднего мозга [17]. В настоящий момент доказано, что ГПЭ при абберациях в гене *GLI2* встречается редко. Самая большая когорта пациентов с вариантами в гене *GLI2* проанализирована в исследовании Bear и соавт. Из 112 пациентов только у 1 (0,9%) пациента с патогенным вариантом в гене *GLI2* обнаружена ГПЭ [1]. В нашем исследовании ГПЭ не описана ни у одного пациента.

В настоящее время факторы, влияющие на клинический полиморфизм синдрома Каллера-Джонса, недостаточно изучены в силу небольшого количества зарегистрированных клинических случаев, отсутствия достаточной осведомленности врачей о заболевании, ограниченных возможностей для изучения влияния эпигенетических факторов, влияющих на фенотип пациентов.

Ограничения исследования

В ходе исследования могли возникнуть смещения результатов по причине недостаточного объема выборки, неопределенность оценок также связана с малым размером исследуемой выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Каллера-Джонса является примером сочетания гипопитуитаризма с неэндокринными патологиями и связан с вариантами в гене *GLI2*, участвующем в раннем эмбриогенезе. Наличие пороков развития внутренних органов в сочетании с гипопитуитаризмом является показанием к проведению молекулярно-генетического исследования у данных пациентов с целью выявления других возможных компонентов синдрома. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска возможных причин вариабельности фенотипических проявлений и разработки персонализированного медико-генетического консультирования семей с вариантами гена *GLI2*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках темы госзадания 123021000045–4 «Генетическая персонализация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

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. Bear KA, Solomon BD, Antonini S, et al. Pathogenic mutations in GLI2 cause a specific phenotype that is distinct from holoprosencephaly. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102249>
2. Arnhold IJP, França MM, Carvalho LR, et al. Role of GLI2 in hypopituitarism phenotype. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2015;54:R141–50. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-15-0009>
3. Yang C, Li S, Li X, et al. Effect of sonic hedgehog on motor neuron positioning in the spinal cord during chicken embryonic development. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3549–3562. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14254>
4. Zhang Y, Dong B, Xue Y, et al. Case report: A case of Culler-Jones syndrome caused by a novel mutation of GLI2 gene and literature review. *Front Endocrinol*. 2023;14:1133492. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133492>
5. Demiral M, Demirbilek H, Unal E, et al. Ectopic Posterior Pituitary, Polydactyly, Midfacial Hypoplasia and Multiple Pituitary Hormone Deficiency due to a Novel Heterozygous IVS11-2A>C(c.1957-2A>C) Mutation in the GLI2 Gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Sep 2;12(3):319–328. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0142>
6. Wang Y, Martin JF, Bai CB. Direct and indirect requirements of Shh/Gli signaling in early pituitary development. *Developmental Biology*. 2010;348:199–209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.09.024>
7. Culler FL, Jones KI. Hypopituitarism in association with postaxial polydactyly. *The Journal of Pediatrics*. 1984;104. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80486-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80486-2)
8. França MM, Jorge AA, Carvalho LR, et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1050>
9. Corder ML, Berland S, Førsvoll JA, et al. Truncating and zinc-finger variants in GLI2 are associated with hypopituitarism. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2022;188. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62611>
10. Shirakawa T, Nakashima Y, Watanabe S, et al. A novel heterozygous GLI2 mutation in a patient with congenital urethral stricture and renal hypoplasia/dysplasia leading to end-stage renal failure. *CEN Case Reports*. 2018;7. doi: <https://doi.org/10.1007/s13730-018-0302-9>
11. Wada K, Kobayashi H, Moriyama A, et al. A case of an infant with congenital combined pituitary hormone deficiency and normalized liver histology of infantile cholestasis after hormone replacement therapy. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2017;26:251–7. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.26.251>
12. Рыжкова О.П. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). — 2019. — С. 3–23. [Ryzhkova O.P., et al., “Guidelines for the Interpretation of Human DNA Sequence Data Obtained by Massively Parallel Sequencing (MPS) Methods” (2018 Revision, Version 2). 2019, pp. 3–23]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
14. Xatzipsalti M, Voutetakis A, Stamoyannou L, et al. Congenital Hypopituitarism: Various Genes, Various Phenotypes. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51:81–90. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0822-3637>
15. Elward C, Berg J, Oberlin JM, et al. A case series of a mother and two daughters with a GLI2 gene deletion demonstrating variable expressivity and incomplete penetrance. *Clinical Case Reports*. 2020;8. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3085>
16. Vaaralahti K, Raivio T, Koivu R, et al. Genetic Overlap between Holoprosencephaly and Kallmann Syndrome. *Molecular Syndromology*. 2012;3. doi: <https://doi.org/10.1159/000338706>
17. Brauner R, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, et al. Exome sequencing in 16 patients with pituitary stalk interruption syndrome: A monocentric study. *PLoS One*. 2023;18(12):e0292664. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292664>. n.d.

Рукопись получена: 03.02.2025. Одобрена к публикации: 25.03.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Райкина Елизавета Николаевна [Elizaveta N. Raykina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7797-5919>; SPIN-код: 8987-9928; e-mail: dr.raykina@mail.ru

Бондаренко София Павловна [Sofia P. Bondarenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0259-372X>; SPIN-код: 8352-1085; e-mail: sofia.bondarnimu@gmail.com

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

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

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

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

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

Забудская Ксения Геннадьевна [Ksenya G. Zabudskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1290-574X>; e-mail: dr.raykina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Райкина Е.Н., Колодкина А.А., Болмасова А.В., Бондаренко С.П., Панкратова М.С., Тюльпаков А.Н., Забудская К.Г., Безлепкина О.Б. Полиморфизм синдрома Каллера-Джонса // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13565>

TO CITE THIS ARTICLE:

Raykina EN, Kolodkina AA, Bolmasova AV, Bondarenko SP, Pankratova MS, Tiulpakov AN, Zabudskaya KG, Bezlepkina OB. Culler-Jones syndrome polymorphism. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13565>

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ФОН ХИППЕЛЯ-ЛИНДАУ



© Р.А. Атанесян^{1,2*}, Л.Я. Климов¹, Т.М. Вдовина³, Г.А. Санеева¹, Е.И. Андреева¹, И.К. Гаспарян¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь, Россия

³Краевой клинический перинатальный центр №1, Ставрополь, Россия

Синдром фон Хиппеля-Линдау (ФХЛ) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое приводит к формированию синдрома множественной неоплазии. Патология в первую очередь вызвана инактивацией гена VHL, который расположен на хромосоме 3 (3p25/26) и кодирует фермент убиквитинлигазу, влияющую на гипоксией индуцируемый фактор-1α (HIF-1α). Генетический дефект сопровождается накоплением белка HIF-1α, активируя ключевые канцерогенные пути, а активированные цитокины вызывают избыточную пролиферацию опухолевых клеток и онкогенез. К настоящему времени зарегистрировано более 500 мутаций в VHL. Синдром ФХЛ характеризуется различными опухолями, включая гемангиобластомы сетчатки и центральной нервной системы, феохромоцитомы, кистозную аденому и другие.

В представленном клиническом описании феохромоцитомы вначале была диагностирована у мамы пациента, а через 2 месяца у старшего сына. В последующем результаты молекулярно-генетического исследования позволили верифицировать диагноз, так как в гене в 3 экзоне VHL обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.500 G>A, приводящая к замене аминокислоты p.R167Q. Идентификация мутации гена VHL требовала генетического консультирования всех членов семьи, в ходе которого аналогичная мутация идентифицирована и у младшего брата. Хирургическое лечение, безусловно, является основным методом лечения синдрома ФХЛ, однако достижения в области генетической диагностики открывают новые горизонты в терапии данных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром фон Хиппеля-Линдау; феохромоцитомы; артериальная гипертензия; генетическое исследование.

A FAMILY CASE OF VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME

© Rosa A. Atanesyan^{1,2*}, Leonid Y. Klimov¹, Tatiana M. Vdovina³, Galina A. Saneeva¹, Elena I. Andreeva¹, Ilona K. Gasparyan¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Regional endocrinological dispensary, Stavropol, Russia

³Regional Clinical Perinatal Center №1, Stavropol, Russia

Von Hippel-Lindau syndrome (FHL) is a rare autosomal dominant disease that leads to the formation of multiple organ tumor syndrome. The pathology is primarily caused by the inactivation of the VHL gene, which is located on chromosome 3 (3p25/26) and encodes ubiquitin ligase, which destroys hypoxia-induced factor-1α (HIF-1α). The genetic defect leads to the accumulation of HIF-1α protein, activating key carcinogenic pathways, and activated cytokines cause abnormal proliferation of tumor cells and oncogenesis. To date, more than 500 mutations have been registered in VHL. FHL syndrome is characterized by various tumors, including hemangioblastomas of the retina and central nervous system, pheochromocytomas, clear cell renal cell carcinoma, cystic adenoma and others. In the presented clinical description, pheochromocytoma was initially diagnosed in the patient's mother, and 2 months later in the eldest son. Subsequently, the results of a molecular genetic study made it possible to verify the diagnosis, since in the gene in exon 3 of VHL, a single nucleotide was replaced in the heterozygous state of C.500 G>A, leading to the replacement of the amino acid p.R167Q. Identification of the VHL gene mutation required genetic counseling of all family members, during which a similar mutation was identified in the younger brother. Surgical treatment is the main method of treating FHL syndrome, but advances in genetic research technologies provide new opportunities for the treatment of tumors associated with this syndrome.

KEYWORDS: von Hippel-Lindau syndrome; pheochromocytoma; hypertension; genetic research.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром фон Хиппеля-Линдау (ФХЛ) (цереброретинальный ангиоматоз, Von Hippel-Lindau disease) — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью, сопровождающееся ростом опухолей в различных ор-

ганах. При этом синдром ФХЛ представляет собой один из наиболее распространенных онкоассоциированных синдромов с частотой 1 случай на 36 000 новорожденных [1, 10, 18]. Мутация в 3-й (3p25/26) хромосоме, которая кодирует ген супрессора роста опухоли VHL, является причиной данного заболевания [2]. Ген VHL был идентифицирован в 1993 г., и к настоящему времени

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

известно более 500 мутаций данного гена [2, 3, 35]. Белок VHL (pVHL), являющийся главным регулятором гипоксией индуцируемого фактора- α (HIF- α), кодируемый геном VHL, представлен 3 экзонами и состоит из двух доменов. Домен α в основном образует комплекс с элонгином B и элонгином C (VCB-CUL2), дополнительно составляя убиквитиназу E3, а домен β взаимодействует с HIF- α [4, 5]. В физиологических условиях комплекс VCB-CUL2 напрямую воздействует на HIF- α , вызывая его деградацию, путем полиубиквитинирования (посттрансляционное присоединение ферментами убиквитинлигазами одного или нескольких мономеров убиквитина). Мутации в гене VHL могут снижать способность убиквитиназы E3 к деградации, что приводит к накоплению белка HIF-1 α , который, в свою очередь, запускает ключевые канцерогенные пути, такие как ангиогенез, гликолиз, транспорт глюкозы и эритропоэз [6, 7]. Активированные в процессе цитокины, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эритропоэтин и трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α) [8, 9], могут приводить к повышенной пролиферации опухолевых клеток, подавляя апоптоз и способствуя формированию опухоли [10].

В основе клинической классификации заболевания лежит корреляция генотип-фенотип [3, 4].

Так, тип 1 синдрома ФХЛ характеризуется полной клинической картиной, но без феохромоцитомы (Ф) [11, 12, 13]. Напротив, тип 2 включает наличие Ф (риск 40–60%) и имеет несколько подтипов: подтип 2А — без рака почки (редко), подтип 2В — с раком почки (часто) и подтип 2С: проявляется только Ф без других проявлений синдрома [11, 14].

Спектр патогенных генетических вариаций при синдроме ФХЛ разнообразен, а ассоциации между генотипами и фенотипами не всегда предсказуемы [15]. Базы данных COSMIC содержат более 1800 записей генетических вариаций в гене VHL [16]. Наиболее распространенные генетические изменения, связанные с заболеванием ФХЛ, включают делеции экзонов, миссенс-мутации, вставки и делеции в рамке считывания, мутации сайта сплайсинга, вставки и делеции со сдвигом рамки считывания, а также структурные вариации и даже слияния генов [17, 18]. При типе 2, независимо от подтипа, преимущественно обнаруживаются миссенс-мутации, которые, как было обнаружено, обычно сохраняют частичную активность белка VHL [18, 19]. Важно понимать, что тип генетического варианта ФХЛ зависит от возраста [20]. Так, пенетрантность заболевания к 65 годам составляет более 90%, при этом у пациентов в возрасте 15 лет в 16% случаев было бессимптомное течение, а у 11% встречались симптоматические проявления синдрома [19, 36]. Также было указано, что связанные с ФХЛ опухоли были зарегистрированы уже в возрасте 2 лет [19].

В детском возрасте болезнь ФХЛ отличается появлением неврологической симптоматики на фоне уже существующих зрительных нарушений. В некоторых случаях заболевание у детей манифестирует субарахноидальным кровоизлиянием, а на ранних стадиях синдром можно заподозрить лишь при офтальмоскопии, визуализируя гемангиобластому сетчатки [11]. Ф в педиатрической практике как изолированная опухоль встречается редко, и в случае ее диагностики должен инициироваться по-

иск наследственного синдрома. Ф в 35% случаев встречается в рамках ФХЛ, в 25% случаев — при синдроме множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН) и в 14% — при нейрофиброматозе 1 типа [1, 2, 14]. Также необходимо отметить, что Ф как причина симптоматической артериальной гипертензии (АГ) встречается лишь у 0,5–2% детей [2]. Данная нейроэндокринная опухоль из хромоаффинных клеток в большинстве случаев является доброкачественной, и только 10% имеют метастатический потенциал [1, 5]. Среди пациентов с метастатическими Ф большинство случаев являются спорадическими, у пациентов с наследственными Ф чаще всего диагностируются мутации *SDHB*, что составляет до 43% случаев, за ними следуют мутации *VHL*, *SDHD* и *NF1* [2, 3]. Злокачественные Ф (критерии злокачественности включают проникновение в соседние органы, большую опухоль, наличие лимфаденопатии при визуализации или фиксации при скинтиграфии) редко встречаются при синдроме ФХЛ [21]. К сожалению, в настоящее время нет доказанных эффективных маркеров или методов для оценки риска рецидива или выявления злокачественности, однако ряд исследований показал, что низкая экспрессия факторов HIF1- α характерна для опухолей с более низким риском злокачественности [22, 23].

Ф как часть синдрома ФХЛ имеет исключительно норадреналиновый фенотип. Биохимические маркеры опухоли могут помочь отличить VHL-ассоциированные Ф от Ф при синдроме МЭН 2-го типа. У пациентов с синдромом ФХЛ отмечена низкая экспрессия PNMT (фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы), преобразующей норадреналин в адреналин [24, 25]. Золотым стандартом в диагностике Ф является определение метанефрина и норметанефрина в плазме или в суточной моче, чувствительность данного метода составляет 99%, а специфичность — 85–89% [3, 11, 14].

Основными причинами смерти при синдроме ФХЛ являются гемангиобластома ЦНС (41–60%) и карцинома почек (27–47%). Однако для детей, у которых оба родителя имеют мутированный ген VHL, летальность при гемангиобластоме ЦНС увеличивается до 75,8%, а при карциноме почек наоборот составляет 15,7% [26].

Лечение синдрома ФХЛ в основном является хирургическим, устранение поражений в различных органах и системах, и, конечно, оно не может кардинально улучшить прогноз пациентов [27, 28, 29]. Следует рассмотреть возможность проведения органосохраняющей операции, которая считается успешной стратегией лечения. Исследования показывают низкий уровень рецидивов, отсутствие метастазирования и редкую зависимость от заместительной терапии после кортикальносберегающих методов [28, 29]. Более того, операция по сохранению надпочечников не влияет на выживаемость. Операция по сохранению надпочечников является терапией выбора у детей.

С появлением технологии секвенирования и персонализированной медицины диагностика и лечение синдрома ФХЛ открыли новую главу. Использование препаратов, блокирующих проангиогенез, пути передачи сигнала VEGF, может в определенной степени блокировать возникновение и развитие заболевания. Исследования показали, что использование анти-VEGF (препарата бевацизумаба) у пациентов с метастатическим раком

почки может улучшить выживаемость пациентов [30]. Использование ингибитора рецепторной тирозинкиназы (сунитиниба) может уменьшать объем некоторых опухолей [31]. В 2018 г. открыта новая мишень VHL ZHX2 (цинковые пальцы и гомеобоксы 2), которая может регулировать сигнализацию ядерного фактора каппаВ (NF- κ B) в тканях с дефицитом VHL, способствуя опухолеобразованию, потенциально становясь новой мишенью для лечения [32]. В 2021 г. FDA США одобрило ингибитор HIF-2 α (белзутифан) для лечения некоторых опухолей, связанных с синдромом ФХЛ, которые не требуют безотлагательного хирургического вмешательства [33]. С одобрением белзутифана развивающаяся технология секвенирования следующего поколения может дать толчок прецизионной медицине опухолей, связанных с синдромом ФХЛ.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В настоящей статье описан случай семейной диагностики Ф у мальчика 11 лет и его мамы в рамках синдрома ФХЛ.

На приеме у детского эндокринолога мальчик А. 11 лет 9 месяцев с жалобами на слабость, тошноту, периодически — рвоту, эпизоды повышения АД до 160/80 мм рт.ст., наличие диагностированного образования в левом надпочечнике.

Анамнез заболевания: со слов пациента, около трех недель до обращения у него отмечалось повышение температуры тела до 40 °С, одновременно появилась боль в левом подреберье. Мальчик консультирован педиатром по месту жительства, был направлен на УЗИ почек. В ходе исследования диагностирован пиелонефрит, назначена антибактериальная терапия. Проводимая терапия была неэффективна, ввиду чего было рекомендовано повторно выполнить УЗИ почек. В ходе повторного УЗИ мочевого выделительной системы в левом надпочечнике диагностировано образование (размерами 5,0*5,0*5,5 см, V=74 см³). Пациент был направлен на госпитализацию в НМИЦДОГ им. Н.Н. Блохина (к тому времени мама пациента находилась в этом же центре). В процессе активного опроса выяснилось, что около 5 месяцев назад у мальчика в школе отмечалась головная боль, повышение АД до 160/80 мм рт.ст. Мальчик консультирован по месту жительства, выставлен диагноз «ВСД пубертатного периода».

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне уреаплазмоза, гестоза в I половине беременности, ОРВИ в сроке 28 недель, 1-х срочных родов в возрасте 19 лет. Вес при рождении — 2680 г, длина — 49 см. В неонатальном периоде — длительная неонатальная желтуха. Из родильного дома выписан на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии. На грудном вскармливании — до 1 года 7 месяцев. Родители кровными родственниками не являются.

Генеалогический анамнез: известно, что у мамы во время второй беременности с 28-й недели гестации диагностирована АГ, принимала гипотензивные препараты. Во время третьей беременности АГ отмечалась с 10-й недели гестации, по поводу чего пациентке было назначено обследование, в том числе консультация офтальмолога, диагностирована гипертоническая ан-

гиопатия. По рекомендации врача-офтальмолога выполнено УЗИ почек, диагностированы образования в надпочечниках (2 месяцами ранее до обращения старшего сына), беременность прервана по медицинским показаниям. У бабушки по линии матери — внутречерепная опухоль.

На момент обращения ребенка мама пациента находилась в стационаре НМИЦДОГ, где была выполнена резекция правого надпочечника и адреналэктомия слева, назначен гидрокортизон 20 мг/сутки (заместительная гормональная терапия).

Объективный осмотр: рост — 159 см (SDS L=+0,78), вес — 50 кг, ИМТ — 19,8 кг/м² (SDS BMI=+0,78). Физическое развитие соответствует возрасту. Общее состояние удовлетворительное. Распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное. Кожные покровы смуглой окраски, умеренно влажные, кофейные пятна по телу в количестве 4. Фенотип без особенностей. Дыхание везикулярное, хрипов при аускультации нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД — 103/63 мм рт.ст. (измерение выполнено 3-кратно на правой руке после 5 минут отдыха). Щитовидная железа не увеличена, эластичной консистенции, безболезненная, подвижная. Наружные половые органы развиты по мужскому типу, 3 стадия по Таннеру (G3P3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО, ЛАБОРАТОРНОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЙ

В НМИЦДОГ им. Н.Н. Блохина пациенту выполнено лабораторно-инструментальное обследование: гормональное обследование (кортизол крови утром — 16,4 мкг/дл (норма), норметанефрины в суточной моче — 536 мкг/сут (55,0–277,0 мкг/сут), метанефрины в суточной моче в норме. Выполнено УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства — забрюшинно паравертебрально слева описано объемное образование овальной формы, с четкими, ровными контурами, размерами 65x47x52 мм, структура образования неоднородная, солидная, с мелкими кистозными включениями. Результаты КТ органов грудной клетки: в S₂ справа — субплеврально уплотнение (спайка). Очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. МР-исследование брюшной полости — забрюшинно, паравертебрально слева на уровне Th₁₂, L₁ позвонков определяется объемное образование округлой формы размерами 5,0x4,9x5,5 см, с четкими ровными контурами. Структура образования неоднородная — солидная по периферии с интенсивным контрастным усилением на постконтрастных сканах. Центральные отделы выполняет неоднородный субстрат с гиперинтенсивными включениями на T1 ИП, накапливающий контрастный препарат. Опухоль несколько компримирует верхний полюс левой почки по передней поверхности.

Пациентам с подтвержденной Ф до оперативного лечения необходимо проводить ПЭТ или сцинтиграфию с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (MIBG) с целью выявления вненадпочечниковой локализации или метастазов. Высокая специфичность отмечена при применении сцинтиграфии с MIBG, который накапливается в клетках хромоаффинной ткани и включается

Таблица 1. Дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с повышенным риском феохромоцитомы

Ген	Заболевание/ синдром	Клиническая характеристика
MAK SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD TMEM127	Наследственный параганглиома-феохромоцитомный синдром	Характеризуется феохромоцитомами и параганглиомами
NF1	Нейрофиброматоз 1	Пятна цвета кофе с молоком, интертригинозные веснушки, кожные нейрофибромы и неспособность к обучению. Феохромоцитомы чаще встречаются у лиц с НФ1, но все еще встречается редко и встречается у <1% взрослых с НФ1
PET	Множественная эндокринная неоплазия 2 типа (МЭН2)	МЭН 2А: риск медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитомы и аденомы/гиперплазии паращитовидных желез. Феохромоцитомы обычно появляются после МРЩЖ или одновременно; однако они являются первым проявлением в 13–27%. МЭН 2В: невриномы слизистой оболочки губ и языка, ганглионевроматоз желудочно-кишечного тракта, марфаноподобная внешность и повышенный риск МРЩЖ и феохромоцитомы. Феохромоцитомы встречаются у 50% людей с МЭН 2В

Примечание. НФ1 — нейрофиброматоз 1 типа; МЭН2А — множественная эндокринная неоплазия 2А типа (МЭН2А); МРЩЖ — медуллярный рак щитовидной железы; МЭН2В — множественная эндокринная неоплазия 2В типа (МЭН2В).

в процесс синтеза катехоламинов. Результаты скинтиграфии с MIBG пациента: на скинтиграммах всего тела определяется очаг повышенного патологического накопления радиофармацевтического препарата (РФП) в области опухолевого образования левого надпочечника. Распределение РФП в структуре опухоли носит гетерогенный характер с частично негативным ядром, основная активность сосредоточена в периферических отделах — ОН ср.=267%. Картина соответствует феохромоцитоме левого надпочечника без явных признаков диссеминации.

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: забрюшинно слева определяется объемное образование округлой формы, неоднородной солидно-кистозной структуры, размерами 4,9х4,8х5,4 см. При внутривенном контрастировании отмечается активное накопление контрастного вещества в периферических отделах опухоли. Образование прилежит к телу и латеральной ножке левого надпочечника, без четкой границы с ними, к передней поверхности левой почки, оттесняя и компримируя, распространяясь до уровня ворот, прилегая к почечным артериям и вене, без четких признаков вовлечения в процесс. Поджелудочная железа оттеснена краниально. Печень, селезенка, поджелудочная железа — без очаговых изменений. ЧЛС не расширены. Парааортально определяется единичный лимфатический узел 0,9х0,7 см. Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено. Образование левого надпочечника (феохромоцитома?). Пациенту в рамках предоперационной подготовки назначен прием доксазозина. Взят анализ крови для исследования ДНК панели генов, ассоциируемых с онкогенетическими синдромами.

В совокупности данных генеалогического анамнеза, данных объективного осмотра и наличия подтвержденной Ф (в послеоперационном периоде) были предпо-

ложены следующие диагнозы: синдром ФХЛ, нейрофиброматоз 1 типа и синдром МЭН 2 типа. Характеристика дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся наличием Ф, представлен в таблице 1.

Пациенту выполнено хирургическое лечение: срединная лапаротомия, адреналэктомия слева, дренирование брюшной полости. При ревизии брюшной полости диссеминации по печени и брюшине не выявлено. Получены результаты микроскопического описания послеоперационного материала: феохромоцитома надпочечника. Определяется остаточная ткань надпочечника. Полиморфизм ядер клеток (по Fuhrman)-2. Митозы: 4 mf/50 HPF. Очаги некроза 35% ткани опухоли. Признаки ангиолимфатической инвазии не обнаружены. Сформирована фиброзная капсула узла опухоли. Транскапсулярная инвазия феохромоцитомы в прилежащую жировую ткань не обнаружена. Регионарные лимфоузлы не обнаружены.

Через 2 месяца после оперативного лечения пациент явился на плановый прием к эндокринологу по месту жительства. Ребенок заместительную гормональную терапию гидрокортизоном не получал. На приеме у эндокринолога представлены результаты обследования: электролиты крови (натрий — 140 ммоль/л (норма), калий — 5,1 ммоль/л (норма), ионизированный кальций — 1,41 (1,12–1,32), норметанефрин — 133,20 мкг/сут (55,0–277,0 мкг/сут), метанефрин — 94,20 мкг/сут (59,0–188,0 мкг/сут). Выполнен биохимический анализ крови (глюкоза крови, магний, фосфор) — без отклонений.

Назначено расширенное гормональное обследование: ТТГ, СТ4, АТ-ТПО, АТ-ТГ — без отклонений, паратиреоидный гормон (ПТГ) — 48,85 пг/мл (2,5–25), кальцитонин — 1,4 пг/мл, ЛГ, ФСГ, тестостерон, пролактин, кортизол, ИФР — 312 нг/мл (норма) — без отклонений.

Выполнено УЗИ щитовидной железы — признаки умеренно выраженных диффузных изменений паренхимы щитовидной железы. Очаговые изменения правой доли (узел в стадии формирования?). Фокальные изменения коллоидного характера. Категория EU THI-RADS II (Thyroid Imaging Reporting and Data System) [35].

В рамках скрининга сопутствующих новообразований выполнено МРТ головного мозга с контрастированием на серии МР-томограмм головного мозга, выполненных в последовательностях T1, T2, FLAIR в аксиальной, сагитальной и коронарной плоскостях признаки умеренной структурной неоднородности аденогипофиза, данных за объемный процесс не выявлено.

Пациенту было рекомендовано повторно выполнить исследование ПТГ — 97,8 пг/мл (12–95). Возникли предположения, что гиперпаратиреоз носит вторичный характер, обусловлен гиповитаминозом D (суммарный уровень витамина D у пациента — 10,1 нг/мл — дефицит).

В ходе динамического наблюдения через 2 месяца на фоне дотации холекальциферолом отмечалась нормализация показателя кальция крови и ПТГ.

Через 4 месяца после оперативного лечения были получены результаты МГИ, в гене VHL, в 3 экзоне обнаружена замена одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.500 G>A, приводящая к замене аминокислоты p.R167Q, описанный вариант очень редко встречается в базах данных аллельных вариантов человека и в научной медицинской литературе описан как патогенный (МГИ выполнялось на базе лаборатории НМИЦ при поддержке Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», проведено полное секвенирование экзона).

Хакер и др. определили, что мутации p.R167Q, расположенные в области связывания элонгина-С, вероятно, сохранили способность связывать комплексные белки VCB-CUL2 и элонгин-В, как показано в экспериментах по коиммунопреципитации [36]. Несмотря на нестабильную ассоциацию белков, составляющих комплексы VBC, это исследование показало, что мутация p.R167Q VHL может убиквитинировать HIF-1 α , так Buart et al. показали, что мутация R167Q VHL приводит к молекулярным изменениям, связанным с более выраженной стволовостью раковых клеток и пластичностью опухоли [37].

Таким образом, результаты МГИ позволили идентифицировать специфическую мутацию гена VHL. Верификация синдрома ФХЛ требует генетического тестирования данной мутации у всех членов семьи. Младшему брату было выполнено секвенирование по Сенгеру, в результате которого также выявлен вариант с.500 G>A (pArg167Gln).

ОБСУЖДЕНИЕ

Протокол скрининга на синдром ФХЛ у детей с положительными мутациями с клиническими проявлениями или без них рекомендует проводить поиск ангиомы сетчатки, начиная с раннего возраста, а именно выполнять офтальмологическое обследование 1 раз в год, также мониторинг АД, метаболиты катехоламинов и МРТ брюшной полости каждые 12 месяцев начиная с 8 лет, что важно для скрининга Ф [38].

Для детей с клиническими проявлениями синдрома ФХЛ УЗИ и/или МРТ брюшной полости каждые 12 меся-

цев с 16 лет необходимо для наблюдения за раком почек и опухолями поджелудочной железы, однако у детей без клинических проявлений наблюдение рекомендуется с 8 лет [38].

Очевидно, что пациенты с верифицированным диагнозом нуждаются в скрининге осложнений, тщательном наблюдении онколога с целью предотвращения серьезных осложнений.

Известно, что спустя 2 года после оперативного лечения у мамы пациента диагностирован рецидив Ф правого надпочечника, по поводу чего повторно выполнена резекция правого надпочечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее и агрессивное лечение синдрома, несмотря на возможность возникновения множественных рецидивов, может улучшить прогноз и увеличить выживаемость пациентов. Поскольку синдром является аутосомно-доминантным заболеванием, бремя болезни, несомненно, огромно. Существует мало доклинических и клинических исследований по этой теме, и симптоматическое лечение является основой, однако есть надежда, что в ближайшем будущем препараты или методы лечения, нацеленные на генетические мишени, будут подавлять экспрессию мутированных генов еще до рождения детей с высоким риском [39]. Генетическое исследование членов семьи пациента с установленным диагнозом должно носить обязательный характер [40].

Таким образом, проблема диагностики синдрома ФХЛ представляется мультидисциплинарной и требует квалифицированной оценки биохимических, нейрогормональных, радиологических и генетических методов исследований. Оперативное лечение, таргетная лекарственная и генная терапия позволят пациентам с синдромом ФХЛ получить более широкие и эффективные возможности терапии. Залогом успешного лечения пациентов с синдромом ФХЛ очевидно является своевременный скрининг ассоциированной патологии.

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. Материал данной статьи частично был опубликован в сборнике тезисов III Конференции по орфанным и детским эндокринным заболеваниям «Молекулярно-генетические исследования в практике детского эндокринолога», 28–29 марта 2023 г.

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. Законный представитель пациента (мама) добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнал «Проблемы эндокринологии».

Благодарности. Выражаем благодарность сотрудникам НМИЦДОГ им. Н.Н. Блохина, также сотрудникам ГНЦ РФ ФГБУ, программе «Альфа-эндо» за возможность проведения молекулярно-генетического исследования пациентам с эндокринной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Сафронова Ю.В., Глухов Д.В., Струкова С.С., и др. Болезнь фон Хиппеля-Линдау // *Поволжский онкологический вестник*. — 2016. — Т.26 — №4 — С. 72-75. [Safronova Yu.V., Glukhov D.V., Strukova S.S., et al. Hippel-Lindau Disease. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2016; 4(26): 72–75 (in Russ.)]
- Okada N, Shioya A, Togi S, et al. A Case of Von Hippel-Lindau Disease With Recurrence of Paraganglioma and No Other Associated Symptoms: The Importance of Genetic Testing and Establishing Follow-Up Policies. *Cureus* 2023; 15(12): e50484. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.50484>
- Cassol C, Mete O. Endocrine manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2015;139(2):263-268. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0520-RS>
- Hudler P, Urbancic M. The Role of VHL in the Development of Von Hippel-Lindau Disease and Erythrocytosis. *Genes (Basel)*. 2022; 13(2):362. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13020362>
- Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nature Reviews Cancer*. 2002; 2(9):673-682. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc885>
- Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(1):55-64. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3844>
- He W, Batty-Stuart S, Lee JE, Ohh M. HIF-1α Hydroxyprolines Modulate Oxygen-Dependent Protein Stability Via Single VHL Interface With Comparable Effect on Ubiquitination Rate. *Journal of molecular biology*. 2021;433(22):167244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167244>
- Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Current Molecular Medicine*. 2004;4(8):833-842. doi: <https://doi.org/10.2174/1566524043359827>
- Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Onco Targets and Therapy*. 2020;13:5669-5690. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S190753>
- Li Y, Xin X, Song W, et al. VHL syndrome without clear family history: A rare case report and literature review of Chinese patients. *Frontiers of Neurology*. 2022;13:951054. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.951054>
- Ruppert MD, Gavin M, Mitchell KT, Peiris AN. Ocular Manifestations of von Hippel-Lindau Disease. *Cureus*. 2019; 11(8):e5319. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.5319>
- Ершова Е. В., Юкина М. Ю., Трошина Е. А., и др. Синдром фон Хиппеля-Линдау // *Ожирение и метаболизм*. 2011; 8(2):65-68. [Ershova EV, Yukina MYu, Troshina EA, et al. Sindrom fon Khippelya-Lindau. *Ozhirenie i metabolismm*. 2011;8(2):65-68 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4955>
- Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *Journal of kidney cancer and VHL*. 2017; 4(3):20-29. doi: <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.88>
- Бельцевич, Д. Г. Особенности обследования и ведения больных с феохромоцитомой // *Доктор.Ру*. — 2009. — № 6-2(50). — С. 30-34.
- Choi H, Kim KJ, Hong N, et al. Genetic Analysis and Clinical Characteristics of Hereditary Pheochromocytoma and Paraganglioma Syndrome in Korean Population. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*. 2020; 35(4):858-872. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.683>
- Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Research*. 2019;47(D1):D941-D947. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
- Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discovery*. 2012;2(5):401-404. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>
- Maher ER, Sandford RN. Von Hippel-Lindau Disease: An Update. *Current Genetics Medicine Reports*. 2019;7:227–235. doi: <https://doi.org/10.1007/s40142-019-00180-9>
- Shmueli MD, Schnaider L, Rosenblum D, et al. Structural Insights into the Folding Defects of Oncogenic pVHL Lead to Correction of Its Function In Vitro. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66333. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066333>
- Crespigio J, Berbel LCL, Dias MA, et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2018;41(1):21-31. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0683-1>
- Baudin E, Habra MA, Deschamps F, et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171(3):R111-R122. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0113>
- Pinato DJ, Ramachandran R, Toussi ST, et al. Immunohistochemical markers of the hypoxic response can identify malignancy in pheochromocytomas and paragangliomas and optimize the detection of tumours with VHL germline mutations. *British Journal of Cancer*. 2013;108(2):429-437. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.538>
- Барсуков А.В., Корнейчук Н.Н., Песикин И.Н., и др. Норадреналин-секретирующая паранглиома: описание клинического случая. // *Артериальная гипертензия*. 2017 — Т.23. — № 3 — С.231-242. [Barsukov AV, Korneichuk NN, Pesikin IN, et al. Noradrenalin-sekretiruyushchaya paraganglioma: opisaniye klinicheskogo sluchaya. *Arterial'naya gipertenziya*. 2017;23(3):231–242 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242>
- Юкина М.Ю., Тюльпаков А.Н., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром). // *Проблемы Эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — № 2. — С. 34-41. [Iukina MI, Tiul'pakov AN, Troshina EA, Bel'tseovich DG. Von Hippel-Lindau disease (VHL-syndrome). *Problems of Endocrinology*. 2012;58(2):34-41. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201258234-41>
- Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European Journal of Medical Genetics*. 2022; 65(8):104538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104538>
- Zhang K, Qiu J, Yang W, et al. Clinical characteristics and risk factors for survival in affected offspring of von Hippel-Lindau disease patients. *Journal of Medical Genetics*. 2022;59(10):951-956. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-108216>
- Мохорт Т.В., Велесевич Е.И., Мохорт Е.Г. Феохромоцитома: современные подходы к диагностике и лечению // *Медицинские новости*. 2016. — №4. — С.3-10. [Mokhort TV, Velesovich EI, Mokhort EG. Feokhromotsitoma: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. *Meditinskije novosti*. 2016;№4:3-10. (in Russ.)]
- Mete O, Tischler AS, de Krijger R, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2014;138(2):182-188. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0551-OA>
- Albiñana V, Escribano RMJ, Soler I, et al. Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal haemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0664-7>
- Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature reviews. Cancer*. 2003;3(10):721-732. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
- Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(2):386-391. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1972>
- Sanchez DJ, Simon MC. Transcriptional control of kidney cancer. *Science*. 2018;361(6399):226-227. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aau4385>
- Deeks E.D. Belzutifan: First Approval. *Drugs*. 2021; 81:1921–1927. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01606-x>
- Sanford T, Gomella PT, Siddiqui R, et al. Long term outcomes for patients with von Hippel-Lindau and Pheochromocytoma: defining the role of active surveillance. *Urologic Oncology*. 2021; 39(2):134.e1-134.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.019>
- Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *European Thyroid Journal*. 2023;12(5):e230067. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067>
- Hacker KE, Lee CM, Rathmell WK. VHL type 2B mutations retain VBC complex form and function. *PLoS One*. 2008;3(11):e3801. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003801>

37. Hudler P, Urbancic M. The Role of VHL in the Development of von Hippel-Lindau Disease and Erythrocytosis. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):362. doi: <https://doi.org/10.3390/genes13020362>
38. Fan X, Wang S, Chen T, et al. Von-Hippel Lindau syndrome with family history: a case report and seventeen years follow-up study. *Frontiers in oncology*. 2024;14:1360942. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1360942>
39. Castro-Teles J, Sousa-Pinto B, Rebelo S, Pignatelli D. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: not a needle in a haystack. *Endocrine Connections*. 2021;10(11):R293-R304. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0294>
40. Murro V, Lippera M, Mucciolo DP, et al. Outcome and genetic analysis of patients affected by retinal capillary hemangioblastoma

Рукопись получена: 31.08.2024. Одобрена к публикации: 26.02.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Атанесян Роза Артуровна**, к.м.н. [**Roza A. Atanesyan**, PhD of Medical Sciences]; адрес: Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310 [address: 310 Mira street, 355017 Stavropol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5811-0024>; SPIN-код: 8508-1027; e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru.

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор [Leonid Y. Klimov, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; SPIN-код: 5396-7746; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Вдовина Татьяна Михайловна, к.м.н. [Tatiana M. Vdovina, PhD of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0355-3116>; SPIN-код: 2345-2185; e-mail: vdovina.71.71@mail.ru

Санеева Галина Александровна, к.м.н., доцент [Galina A. Saneeva, PhD of Medical Sciences, Docent]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0489-254X>; SPIN-код: 6229-7352; e-mail: sun-stav@yandex.ru

Андреева Елена Ивановна, к.м.н. [Elena I. Andreeva, PhD of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0034-8616>; SPIN-код: 4891-8156; e-mail: eandreeva-doctor@yandex.ru

Гаспарян Илона Кимовна [Ilona K. Gasparian, 6th year student of the Faculty of Pediatrics]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6596-8334>; e-mail: ilonagasparian@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Санеева Г.А., Андреева Е.И., Гаспарян И.К. Семейный случай синдрома фон Хиппеля-Линдау // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.68-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13510>

TO CITE THIS ARTICLE:

Atanesyan RA, Klimov LY, Vdovina TM, Saneeva GA, Andreeva EI, Gasparyan IK. A Family case of von Hippel-Lindau syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):68-74. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13510>

ОПУХОЛЕВЫЙ СИНДРОМ В СТРУКТУРЕ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ



© В.С. Дерюгина*, Ю.К. Тошина, И.Л. Никитина, А.М. Тодиева, Н.С. Дехтярева, Ю.В. Диникина

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

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) представляет собой мультисистемное генетическое заболевание, ассоциированное с повышенным риском развития опухолей в течение жизни. Наблюдение пациентов с НФ1 с привлечением специалистов различных профилей и применением программ скрининга является ключевым аспектом ранней диагностики характерных патологических состояний, определяющих риски инвалидизации и снижения продолжительности жизни. Авторами статьи представлен клинический случай пациентки подросткового возраста с НФ1 и сочетанными опухолевыми заболеваниями, при этом каждая из диагностированных неоплазий (плексиформная нейрофиброма и феохромоцитома) имела симптоматическое течение, приводя к серьезным нарушениям соматического статуса и качества жизни ребенка. Мультидисциплинарный подход в оказании медицинской помощи пациентке позволил достичь хороших результатов терапии с возобновлением привычного образа жизни, несмотря на продолжающуюся таргетную терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; нейрофиброматоз 1 типа; феохромоцитома; плексиформная нейрофиброма; таргетная терапия.

NEUROFIBROMATOSIS 1-RELATED TUMORS IN PEDIATRIC PATIENTS

© Valeria S. Deryugina*, Yulia K. Toshina, Irina L. Nikitina, Anastasia M. Todieva, Nadezhda S. Dekhtyareva, Yulia V. Dinikina

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a multisystem genetic disorder associated with a lifelong increased risk of tumor development. Comprehensive monitoring of patients with NF1, involving a multidisciplinary team of specialists and the implementation of screening programs, is crucial for the early detection of associated pathological conditions that contribute to disability and reduced life expectancy. This article presents a clinical case of an adolescent female patient with tumor manifestations of NF1, in whom both diagnosed neoplasms — plexiform neurofibroma and pheochromocytoma, had a symptomatic course, significantly affecting her physical health and quality of life. A multidisciplinary approach and correct treatment led to favorable outcomes, enabling the patient to resume a normal lifestyle, despite the continuation of targeted therapy.

KEYWORDS: children; neurofibromatosis 1; pediatrics; pediatric oncology; plexiform neurofibroma; targeted therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) относится к синдромам предрасположенности к опухолевым заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. В 50% случаев заболевание носит спорадический характер, что определяет возникновение патогенных вариантов гена *NF1 de novo* и вероятность рождения ребенка с НФ1 в семье здоровых родителей. Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который экспрессируется во всех тканях организма и выполняет роль супрессора опухолевого роста, регулирующего функцию передачи сигналов биологического каскада RAS/Raf/MAPK [2]. При наличии патогенного варианта гена *NF1* снижение количества и утрата функции нейрофибромина приводит к активации передачи сигнала по пути RAS/Raf/MAPK, тем самым увеличивая риски развития различных вариантов опухолей [3]. Частота встре-

чаемости НФ1 в популяции соответствует 1 случаю на 2500–3000 человек и определяется как наиболее распространенный наследственный опухолевый синдром [1]. Диагноз «НФ1» устанавливается на основании сочетания клинических признаков согласно обновленным критериям диагностики от 2021 г. Молекулярно-генетическое тестирование является опциональным, используется в сомнительных клинических случаях или при наличии других показаний [6].

Опухолевый синдром при НФ1 как правило имеет возрастзависимый и прогрессирующий характер течения. Спектр характерных опухолей довольно широк, при этом для пациентов детского возраста свойственно преобладание доброкачественных новообразований (глиомы центральной нервной системы, плексиформные нейрофибромы, кожные/подкожные нейрофибромы) с увеличением вероятности развития злокачественных опухолей у взрослых [7, 8]. Следует отметить, что именно

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

опухолевые заболевания будут иметь наибольший вклад в снижение продолжительности жизни пациентов с НФ1. При этом невозможность прогнозирования их развития у каждого конкретного пациента подчеркивает значение программ мультидисциплинарного наблюдения и скрининга [7].

Феохромоцитома (ФХ) представляет собой катехоламинпродуцирующую опухоль, которая развивается из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и может иметь доброкачественный или злокачественный потенциал. В большинстве случаев ФХ характеризуется спорадическим характером развития, тем не менее до 25% случаев развиваются в структуре синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, включая НФ1, синдром Хиппеля-Линдау, множественной эндокринной неоплазии 2 типа. Риск развития ФХ у пациентов с НФ1 находится в пределах 0,1–5,7% [9, 10]. Наиболее характерным возрастом возникновения ФХ является четвертое-пятое десятилетие жизни, тем не менее случаи таковой могут регистрироваться в другом, более раннем возрасте. Клиническая картина разнообразна и может варьировать от бессимптомного течения (случайная находка) до типичных патологических симптомов, нередко имеющих жизнеугрожающий характер [10, 11]. Наиболее характерным является кризовое повышение систолического артериального давления (АД), сопровождающееся чувством страха, дрожью в теле, учащенным сердцебиением, профузным потоотделением [11]. Указанные симптомы могут быть неспецифичными и иметь многофакторный генез в структуре НФ1, что определяет необходимость своевременного адекватного обследования [7].

В данной статье представлен клинический случай сочетанных опухолевых заболеваний в структуре НФ1 у пациентки подросткового возраста. Нами представлен анамнез заболевания, особенности клинической картины, выбранная тактика и эффективность проведенного противоопухолевого лечения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Девочка М., 13 лет, с верифицированным диагнозом НФ1 была госпитализирована в отделение детской онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с жалобами на рецидивирующие эпизоды повышения артериального давления, головокружение, тошноту и приступы удушья для обследования, определения тактики лечения.

Из анамнеза заболевания известно, что с первых дней жизни у пациентки были диагностированы пятна «по типу кофе с молоком» (рис. 1), в возрасте 1 месяца офтальмологом выявлен птоз справа, обусловленный образованием в толще правого верхнего века. В 3 года перенесла субтотальную радиоексцизию новообразования, по результатам морфологического исследования установлен диагноз плексиформной нейрофибromы (ПН). В возрасте 8 лет по причине прогрессирующего птоза правого верхнего века перенесла повторную операцию по реконструкции экстраокулярных мышц без значимого эффекта. В 9 лет выполнена молекулярно-генетическая диагностика крови, по результатам которой обнаружен патогенный вариант гена *NF1* — гетерозиготная (однонуклеотидная замена) мутация в 3 экзоне *NF1*. На основании клинических критериев диагностики и результатов



Рисунок 1. Множественные разнокалиберные пятна по типу «кофе с молоком» мультифокальной локализации.

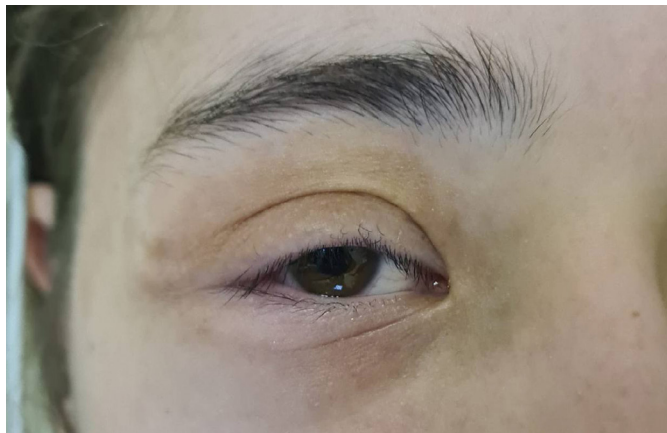


Рисунок 2. ПН в толще правого верхнего века, гиперпигментация кожи над образованием. Птоз.

генетического тестирования у пациентки верифицирован НФ1. В структуре НФ1 имел место идиопатический сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника. В течение последующих двух лет активно продолжалось динамическое наблюдение у невролога, ортопеда, детского онколога по месту жительства. Принимая во внимание наличие неоперабельной симптоматической ПН правого верхнего века (рис. 2), были определены показания к назначению таргетной терапии МЕК 1/2 ингибитором селуметинибом. Терапия была инициирована в возрасте 11 лет.

Через 7 месяцев от начала таргетной терапии у девочки появились жалобы на преходящую головную боль, тошноту и рвоту. По результатам выполненной МРТ головного мозга причин, объясняющих вышеуказанные жалобы, не выявлено. Учитывая в анамнезе хронический поверхностный гастрит, дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, пациентка проходила обследование и лечение в отделении гастроэнтерологии по поводу обострения вышеперечисленных заболева-

ний, что не способствовало купированию вышеуказанных жалоб.

В связи с учащением приступов головной боли, сопровождавшихся рвотой, была экстренно госпитализирована в стационар по месту жительства. Была проведена МР-ангиография головного мозга, данных за патологию не получено. По результатам суточного мониторинга артериального давления диагностированы эпизоды выраженной артериальной гипертензии (АГ) с максимальными значениями АД до 170/122 мм рт.ст. в дневное время и 142/97 мм рт.ст. — в ночное. За время госпитализации проводилось симптоматическое лечение с применением ингибиторов АПФ (каптоприл 25 мг/сут) с умеренным эффектом. Девочка была выписана под наблюдение участкового педиатра.

При последующем наблюдении отмечались жалобы прежнего характера с отрицательной динамикой по степени тяжести АГ. В рамках очередного стационарного обследования по месту жительства по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и МРТ брюшной полости в проекции левого надпочечника обнаружено гипоехогенное новообразование размерами 9,3х7,3 см с наличием кистозного компонента размерами 2,6х1,9 см. Последующие этапы обследования и лечения выполнялись в условиях НМИЦ им. В.А. Алмазова.

За период госпитализации у пациентки неоднократно регистрировались эпизоды повышения АД, достигающие значений 190/100 мм рт.ст., сопровождавшиеся тошнотой, рвотой и головокружением. На фоне проводимой комбинированной антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ — капторил 25 мг/сут, блокаторы кальциевых каналов — 10 мг/сут) достигалось купирование эпизодов АГ. С целью определения дальнейшей тактики ведения были выполнены дополнительные визуализирующие исследования: мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением (рис. 3), ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА (рис. 4).

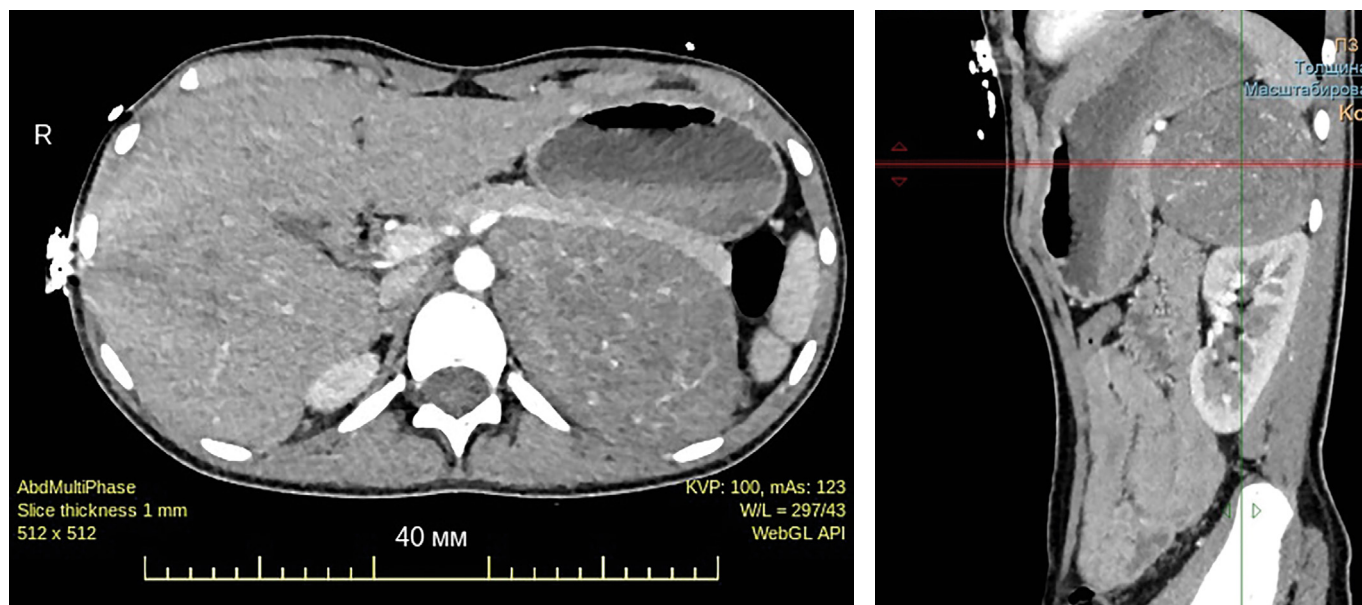


Рисунок 3. МСКТ органов брюшной полости. Определяется крупное образование левого надпочечника овоидной формы размерами 69х105х72 мм, неоднородной структуры за счет наличия единичных кист диаметром до 21 мм.

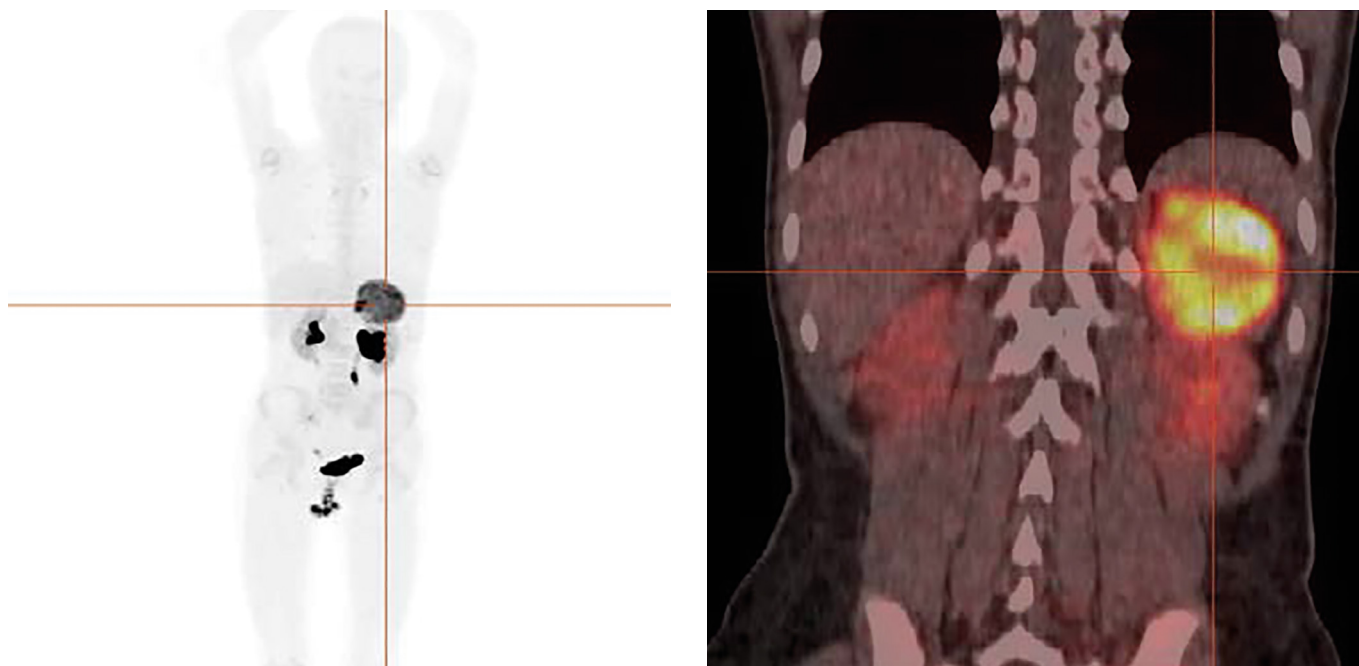


Рисунок 4. ПЭТ/КТ всего тела с 18F-ДОФА. В левом надпочечнике визуализируется ДОФА-позитивное образование размерами 105х67 мм и SUVmax=8,85, с выраженной неоднородной структурой за счет многочисленных разнокалиберных участков жидкостной плотности. Данных за наличие других патологических очагов нет.

Таблица 1. Показатели уровней метанефрина и норметанефрина в моче и плазме крови пациентки в динамике

Период исследования	Метанефрин		Норметанефрин	
	Моча	Плазма	Моча	Плазма
Возрастная норма	<0,053 мг/сут	<88 пг/мл	<0,068 мг/сут	<218,9 пг/мл
На момент госпитализации	2,083	7927,20	6,881	32191,20
Через 9 месяцев после операции	0,023	-	0,022	-

По результатам исследования суточной мочи и плазмы крови на метанефрины и норметанефрины выявлено их значительное повышение, что указывало на наличие катехоламин-продуцирующей опухоли (табл. 1).

На основании полученных данных пациентке установлен предварительный диагноз: «ФХ с поражением левого надпочечника» и определены показания к оперативному лечению. С целью предоперационной подготовки, для предотвращения адренергических и гипертонических кризов, пациентка была переведена в отделение педиатрии, где в течение полутора недель проводилась лекарственная терапия с титрацией дозы препаратом из группы селективных конкурентных блокаторов постсинаптических альфа1-адренорецепторов доксазозином 0,25 мг 1 раз в сутки, с последовательной эскалацией до 3,5 мг 1 раз в сутки. После достижения нормальных значений АД на фоне медикаментозной терапии пациентке была выполнена робот-ассистированная левосторонняя адреналэктомия. Осложнений интра- и послеоперационного периода отмечено не было, сохранялась нормотензия (90-110/54-70 мм рт.ст.), терапия доксазозином была отменена. По результатам морфологического исследова-

ния удаленного материала диагностирована умеренно дифференцированная ФХ. В послеоперационном периоде уровни метанефрина в суточной моче и плазме крови нормализовались (табл. 1), приступы АГ, тошноты, удушья, головокружения не рецидивировали.

В динамике, через 9 месяцев, госпитализирована в отделение педиатрии с целью оценки соматического статуса, контроля эффективности проведенной терапии. Состояние девочки расценено как удовлетворительное, активная, жалоб не предъявляла. За прошедший после оперативного удаления ФХ период пациентка прибавила в весе 10 кг. Также был констатирован старт менархе. Результаты лабораторного и инструментального обследования находились в пределах референсных значений.

По настоящее время пациентка продолжает получать терапию селуметинибом в отношении ПН верхнего века справа с коррекцией дозы с учетом переносимости. Продолжено регулярное динамическое наблюдение с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов с целью мониторинга соматического здоровья, скрининга опухолевых и других, ассоциированных с НФ1, состояний.

ОБСУЖДЕНИЕ

НФ1, как уже было отмечено, является мультисистемным заболеванием, с повышенными рисками развития в течение жизни опухолевых заболеваний широкого спектра [3, 7]. При этом важно отметить, что именно таковые определяют высокую вероятность инвалидизации и снижения продолжительности жизни пациентов как за счет прогрессирующего опухолевого процесса, так и развития жизнеугрожающих осложнений. Одним из ключевых факторов прогноза будут являться своевременная диагностика онкологических заболеваний и адекватность оказываемой медицинской помощи.

В представленном нами клиническом случае у пациентки имело место развитие двух опухолей — ПН и ФХ, имеющих различные гистологическую принадлежность и возраст дебюта. Несмотря на доброкачественный характер обеих опухолей, каждая из них имела клинически значимое симптоматическое течение, приведшее к нарушению качества жизни ребенка и развитию спектра серьезных осложнений.

Следует отметить, что первые признаки ПН правого верхнего века появились еще в младенческом возрасте с осложнениями в виде правостороннего птоза, прогрессирующего косметического дефекта. Хирургические вмешательства проводились лишь в объеме частичного удаления ПН в силу ее локализации и диффузного роста, что не позволяло в полной мере купировать ассоциированные осложнения. Методы лекарственной терапии с доказанной эффективностью отсутствовали, в связи с чем выполнялось наблюдение за пациенткой до 11 лет, когда впервые была инициирована таргетная терапия селуметинибом. Эффективность проводимой системной терапии в течение последующих двух лет способствовала стабилизации роста ПН указанной локализации. В дальнейшем, несмотря на проводимый регулярный мониторинг пациентки, получающей таргетную терапию, при появлении патогномичных для ФХ жалоб (повышение АД, сопровождавшееся головной болью, тошнотой, рвотой) адекватное обследование не выполнялось, что явилось причиной поздней верификации диагноза (через 11 месяцев от дебюта заболевания).

Не вызывает сомнений, что задержка диагностики является причиной прогрессирующего ухудшения состояния пациентов, развития тяжелых осложнений, а также рисков, ассоциированных с проведением хирургического вмешательства, как ключевого метода лечения ФХ [4]. Следует помнить и о вероятности бессимптомного течения ФХ, особенно на начальных этапах болезни, распространенность которых составляет около 10–17% [5]. При этом, по данным L. Kérénékian и соавт., при НФ1 таковые составляют более 80%, а также имеют высокий риск злокачественного течения, что указывает на высокую роль программ скрининга у пациентов группы риска согласно международным рекомендациям [12]. Peduto и соавт. также отмечают важность определения генотип-фенотипических корреляций в понимании проявлений НФ1, что также может способствовать выявлению пациентов с высоким риском развития ФХ [2].

Ключевыми методами диагностики ФХ при наличии соответствующих клинических симптомов, являются лабораторные методы, включающие определение ме-

танефринов и катехоламинов в моче и плазме крови, а также визуализирующие исследования, такие как КТ ОБП, МРТ ОБП, сцинтиграфия всего тела с ^{123}I -MIBG, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДОФА [7, 13–15]. Следует отметить их высокую чувствительность и специфичность, позволяющую с высокой долей вероятности верифицировать диагноз и исключать метастатическое поражение [14, 15]. В представленном нами случае было использовано несколько методов визуализации, включая анатомо-топографические (УЗИ, КТ, МРТ) и функциональные (ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДОФА), что позволило в полном объеме оценить топографию новообразования, оценить степень метаболической активности ($\text{SUV}_{\text{max}}=8,85$) и исключить наличие отдаленных очагов метастазирования. Значимое повышение уровня метанефринов и норметанефринов в суточной моче и плазме крови, также подтверждало наличие катехоламин-продуцирующей опухоли, что соответствует результатам проводимых международных исследований о наличии корреляции результатов радионуклидной и лабораторной диагностики, отражающей биохимический фенотип ФХ [18].

Лечебные подходы при ФХ в первую очередь определяются стадией заболевания, при этом при локализованных формах используют хирургическое удаление новообразования [13, 14]. Крайне важным аспектом является выполнение предоперационной подготовки, направленной прежде всего на адекватный контроль АД, предотвращение гипертонического криза интраоперационно, минимизацию рисков анестезии, поддержание стабильного АД во время операции и избегание гипотонии после удаления опухоли. Ключевая роль отводится использованию альфа-блокаторов, а после достижения должного эффекта — применению бета-блокаторов для контроля частоты сердечных сокращений [15, 16, 17]. Длительность предоперационной подготовки проводится в течение 7–30 дней, в среднем — 15 дней. Проводимая предоперационная подготовка пациентки в стационарных условиях с участием врачей педиатров и эндокринологов в полной мере способствовала медикаментозной нормализации АД, а также отсутствию интра- и послеоперационных осложнений.

Выбор хирургической техники при локализованных ФХ определяется анатомо-топографическими особенностями опухоли и ее размером [14]. Обоснованием для выбора робот-ассистированной левосторонней адреналэктомии являлось обеспечение минимально инвазивного подхода с меньшими рисками интра- и послеоперационных осложнений, более быстрым восстановлением пациентки. В ряде международных исследований отмечено, что использование робот-ассистированной адреналэктомии сокращает время операции, снижает риски повреждения капсулы опухоли, нерадикального удаления образования, объем кровопотери и частоту конверсии доступа к лапаротомии при опухолях надпочечников размером более 5 см, тем самым являясь предпочтительным малоинвазивным хирургическим методом удаления крупных опухолей надпочечников [19, 20, 21]. Следует отметить, что метастатические формы заболевания, помимо хирургического лечения, требуют проведения системной химиотерапии, в ряде случаев применения радиоизотопного лечения [13, 14].

Окончательным методом верификации диагноза ФХ и определения дальнейшей тактики ведения является послеоперационное гистологическое исследование опухоли [14]. Так, в представленном случае был подтвержден диагноз умеренно дифференцированной ФХ левого надпочечника, что, принимая во внимание локальную стадию заболевания и радикальный объем проведенного оперативного вмешательства, не требовало использования системной противоопухолевой терапии. Пациентка оставлена под динамическим наблюдением многопрофильной команды специалистов с деликатным мониторингом соматического статуса, контролем переносимости проводимой таргетной терапии, назначенной по поводу ПН, а также выполнением скрининга ассоциированных с НФ1 заболеваний, что позволит своевременно реагировать на изменения в состоянии здоровья ребенка. За период наблюдения (14 месяцев) у пациентки сохраняется ремиссия ФХ, длительная стабилизация ПН на фоне приема селуметиниба, что позволяет девочке вести активный образ жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день лишь междисциплинарные подходы к ведению пациентов с мультисистемными заболеваниями, включая НФ1, могут обеспечить сво-

временность оказания медицинской помощи. В представленном клиническом случае у пациентки детского возраста с НФ1 и сочетанными опухолевыми проявлениями, а также ранним дебютом ФХ, нами продемонстрирована значимость онкологической настороженности специалистов всех профилей, необходимость соблюдения программ скрининга, а также ряд особенностей курации пациентов, определяющих исходы терапии.

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. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lee T-SJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):292. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>
- Peduto C, Zanolio M, Nigro V, Perrotta S, Piluso G, Santoro C. Neurofibromatosis Type 1: Pediatric Aspects and Review of Genotype-Phenotype Correlations. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1217. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15041217>
- Poredska K, Kunovsky L, Prochazka V, Dolina J, Chovancova M, et al. Triple malignancy (NET, GIST and pheochromocytoma) as a first manifestation of neurofibromatosis type-1 in an adult patient. *Diagn Pathol*. 2019;14(1):77. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0848-7>
- Tachibana A, Iida K, Itami Y, Hashimura M, Hosokawa Y, Fujimoto K. Composite pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1. *IJU Case Rep*. 2023;6(5):278-281. doi: <https://doi.org/10.1002/iju.5.12603>
- Юкина М.Ю., Авсиевич Е.С., Пушкарева А.С., Нуралиева Н.Ф., Бондаренко Е.В., и др. Атипичное и типичное течение нейрофиброматоза 1 типа в сочетании с феохромоцитомой. // *Эндокринная хирургия*. — 2021. — Т. 15. — №3. — С. 30-40. [Yukina MYu, Avsievich ES, Pushkareva AS, Nuralieva NF, Bondarenko EV, et al. Atypical and typical course of neurofibromatosis type 1 in combination with pheochromocytoma. *Endocrine Surgery*. 2021;15(3):30-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg12730>
- Leguis E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery R, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*. 2021;23:1506-1513. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
- Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, et al.; ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*. 2023;13(56):101818. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101818>
- Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5). doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660>
- Karwacki MW, Wysocki M, Perek-Polnik M, Jatzak-Gaca A. Coordinated medical care for children with neurofibromatosis type 1 and related RASopathies in Poland. *Arch Med Sci*. 2019;17(5):1221-1231. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.85143>
- Zografos GN, Vasiladis GK, Zagouri F, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *World J Surg Oncol*. 2010;8(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-14>
- Al-Sharefi A, Javadi U, Perros P, Ealing J, Truran P, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Pheochromocytomas/Paragangliomas in Neurofibromatosis Type 1. *Eur Endocrinol*. 2019;15(2):95-100. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.95>
- Képénékian L, Mognetti T, Lifante JC, et al. Interest of systematic screening of Pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol*. 2016. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0233>
- Björklund P, Pacak K, Crona J. Precision medicine in pheochromocytoma and paraganglioma: current and future concepts. *J Intern Med*. 2016;280(6):559-573. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12507>
- Lima JV Júnior, Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. *Int Braz J Urol*. 2023;49(3):307-319. doi: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0038>
- Garg MK, Kharb S, Brar KS, Gundurthi A, Mittal R. Medical management of pheochromocytoma: Role of the endocrinologist. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 4(Suppl4):S329-36. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-8210.86976>
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4069-79. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720>
- Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:405-16. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1353.044>

18. Amodru V, Guerin C, Delcourt S, Romanet P, Loundou A, et al. Quantitative 18F-DOPA PET/CT in pheochromocytoma: the relationship between tumor secretion and its biochemical phenotype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):278-282. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3833-y>
19. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Robotic versus laparoscopic resection of large adrenal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2288-94. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2296-4>
20. Isiktaş G, Akgun E, Berber E. Laparoscopic versus robotic lateral transabdominal adrenalectomy. *J Surg Oncol*. 2024;129(2):224-227. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.27493>
21. Vatansever S, Nordenström E, Raffaelli M, Brunaud L, Makay O, Eurocrine Council. Robot-assisted versus conventional laparoscopic adrenalectomy: results from the Eurocrine Surgical Registry. *Surgery*. 2022;171(5):1224-1230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.12.003>

Рукопись получена: 15.05.2025. Одобрена к публикации: 01.08.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дерюгина Валерия Сергеевна [Valeria S. Deryugina, resident doctor];** адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya street, 194100, St. Petersburg, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-007-0752-4885>; e-mail: deriugina.ler@yandex.ru

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент [Yulia V. Dinikina, Cand. Sci. (Med.)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; e-mail: dinikinayulia@mail.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор [Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; e-mail: nikitina0901@gmail.com

Дехтярева Надежда Сергеевна [Nadezhda S. Dekhtyareva, resident doctor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6547-0925>; e-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru

Тошина Юлия Константиновна [Yulia K. Toshina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>;

e-mail: toshina_yuk@almazovcentre.ru

Тодиева Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Todieva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5661-5560>;
e-mail: todieva_am@almazovcentre.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дерюгина В.С., Тошина Ю.К., Никитина И.Л., Тодиева А.М., Дехтярева Н.С., Диникина Ю.В. Опухолевый синдром в структуре нейрофиброматоза 1 типа у детей: представление клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13607>

TO CITE THIS ARTICLE:

Deryugina VS, Toshina YK, Nikitina IL, Todieva AM, Dekhtyareva NS, Dinikina YV. Neurofibromatosis 1-related tumors in pediatric patients. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):75-81. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13607>

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ СЛЮНЫ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С ТАНДЕМНЫМ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© М.А. Тюльпаков*, Н.Ю. Калинин, Д.В. Быченков, В.А. Иоутси, М.А. Анцупова, А.Р. Елфимова, Е.В. Нагаева

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

ОБОСНОВАНИЕ. Лечение врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) подразумевает подбор минимально эффективной дозы гидрокортизона, по данным стероидного профиля сыворотки, что требует многократных внутривенных заборов крови. Уровни стероидных гормонов, определяемые иммуноферментным анализом, зачастую не отражают их истинную концентрацию в сыворотке в силу имеющихся ограничений метода. Кроме того, возможной причиной получения неточных данных может быть «стрессорная реакция» на процедуру забора венозной крови, что особенно актуально в детском возрасте. С целью преодоления данной проблемы в настоящее время разрабатываются альтернативные малоинвазивные методы оценки стероидного профиля у пациентов с ВДКН. В серии зарубежных исследований в качестве многообещающего альтернативного биоматериала предложена слюна. Использование слюны, в том числе с возможностью ее сбора в домашних условиях, позволяет не только исключить «стрессорный фактор» во время венепункции, повысив тем самым точность анализа, но и снизить нагрузку на средний медицинский персонал.

ЦЕЛЬ. Оценка корреляции между концентрациями стероидных гормонов в крови и слюне в пубертатной и допубертатной группе пациентов с ВДКН методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одномоментное интервенционное исследование методов диагностики и компенсации заболевания у 45 пациентов с установленным диагнозом «ВДКН (классический дефицит 21-гидроксилазы)» в возрасте от 3 до 17 лет. Всем детям проведено одномоментное лабораторное исследование в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в октябре 2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В допубертатной группе (N=14) выявлена сильная положительная корреляция между концентрациями стероидов в соответствующих образцах сыворотки и слюны для концентрации 17ОН-прогестерона ($p<0,001$; $r=0,88$), андростендиона ($p<0,001$; $r=0,84$) и дигидроэпиандростерона ($p=0,001$; $r=0,78$). В пубертатной группе (N=31) выявлена сильная положительная корреляция между концентрациями стероидов в соответствующих образцах сыворотки и слюны для концентрации 17ОН-прогестерона ($p<0,001$; $r=0,94$), андростендиона ($p<0,001$; $r=0,94$), тестостерона ($p<0,01$; $r=0,94$) и прогестерона ($p<0,001$; $r=0,79$), а также умеренная корреляция для 21-дезоксикортизола ($p=0,003$; $r=0,52$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для большинства стероидов, используемых для диагностики и контроля проводимой терапии у пациентов с ВДКН, выявлена сильная или умеренная корреляция между концентрациями стероидов в соответствующих образцах сыворотки и слюны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВДКН; слюна; ВЭЖХ-МС/МС; альтернативный биоматериал; стероидный профиль.

SALIVARY STEROID PROFILE INVESTIGATION BY HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY IN CHILDREN WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

© Mikhail A. Tiulpakov*, Natalia Y. Kalinchenko, Denis V. Bychenkov, Vitaliy A. Ioutsi, Mariya A. Antsupova, Alina R. Elfimova, Elena V. Nagaeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Currently, alternative minimally invasive methods for assessing the steroid profile in patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) are being actively developed. Saliva has proven to be a promising medium in a series of international studies. The use of saliva as an alternative minimally invasive biological material not only reduces the stress associated with venipuncture but also decreases the workload for medical staff, as saliva collection can be performed at home.

AIM: Evaluate the correlation between concentrations of steroid hormones in the blood and saliva in prepubertal and pubertal groups of patients with congenital adrenal hyperplasia using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (HPLC-MS/MS).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

MATERIALS AND METHODS: A prospective intervention study for diagnosing and disease compensation in 45 patients aged 3 to 17 years undergoing a routine inpatient examination with an established diagnosis of CAH (classic 21-hydroxylase deficiency). All children underwent a one-stage laboratory test at the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation in October 2024.

RESULTS: In the prepubertal group (N=14), a strong positive correlation was found between serum and saliva for the concentration of 17OH-progesterone ($p<0.01$; $r=0.88$), androstenedione ($p<0.001$; $r=0.84$) and dehydroepiandrosterone ($p=0.001$; $r=0.78$). In the pubertal group (N=31), a strong positive correlation was found between serum and saliva for the concentrations of 17OH-progesterone ($p<0.01$; $r=0.94$), androstenedione ($p<0.01$; $r=0.94$), testosterone ($p<0.01$; $r=0.94$), and progesterone ($p<0.01$; $r=0.79$), as well as a moderate correlation for 21-deoxycortisol ($p=0.003$; $r=0.52$).

CONCLUSION: Most steroids used for diagnosis and monitoring the therapy in patients with CAH have a strong or moderate correlation between serum and saliva.

KEYWORDS: CAH; saliva; HPLC-MS/MS; alternative biomaterial; steroid profile.

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время общепринятыми маркерами оценки адекватности терапии врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у детей являются уровни 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) [1, 2]. Данный метод имеет ряд ограничений: неудовлетворительную специфичность, включающую возможность завышения результатов из-за «перекрестной реакции» с другими близкими по строению стероидами, такими как 17-гидроксипрегненолон, либо их занижение в результате так называемого хук-эффекта [3, 4, 5]. Кроме того, данная методика не позволяет одновременно оценивать концентрацию других андрогенов, которые являются важными маркерами адекватности подбора терапии и ограничивается определением только одного показателя за один анализ [6].

Высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) может устранить эти недостатки. Преимущества метода ВЭЖХ включают хроматографическое разделение стероидов, что минимизирует или полностью исключают интерференции со сходными по строению соединениями, а масс-спектрометрия обеспечивает высокую селективность и чувствительность за счет идентификации молекул по их молекулярным массам. Использование метода MRM (multiple reaction monitoring) в tandemной масс-спектрометрии повышает селективность и позволяет точно количественно анализировать множество стероидов в ходе одного анализа [7, 8]. Это значительно расширяет возможности мониторинга терапии ВДКН в рамках одного исследования. Кроме того, возможной причиной завышения результатов может быть «стрессорная реакция» на забор венозной крови, что особенно актуально для пациентов детского возраста. С целью преодоления данной проблемы разрабатываются малоинвазивные методы оценки стероидного профиля [9–12]. Один из таких методов предполагает использование слюны в качестве биологического материала для определения стероидов методом ВЭЖХ-МС/МС [13–16].

Существует несколько методик сбора слюны, например: пассивное слюнотечение и применение тампонов для сбора образца [17]. В ходе ранее проведенного на базе нашего центра сравнительного анализа методов сбора слюны у пациентов с ВДКН установлено, что

использование сорбирующих материалов для сбора слюны в большинстве случаев приводит к занижению результатов [18]. Также было установлено, что наиболее предпочтительным методом сбора слюны для оценки стероидного профиля является «пассивное стекание» в полипропиленовые пробирки. Более того, в группе пациентов с ВДКН и здоровых добровольцев проведена оценка корреляции между концентрациями стероидов в соответствующих образцах крови и слюны. Выявленная в результате исследования корреляция для некоторых, критически важных для диагностики и коррекции терапии при ВДКН андрогенов, оказалась умеренной или слабой, что может быть обусловлено малой выборкой и требует увеличения численности групп пациентов с ВДКН [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования стала оценка корреляции между концентрациями стероидных гормонов в крови и слюне в пубертатной и допубертатной группах пациентов с ВДКН методом ВЭЖХ-МС/МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»).

Время исследования.

Октябрь 2024 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: пациенты детского возраста, проходившие плановое стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с установленным диагнозом «ВДКН (классический дефицит 21-гидроксилазы)».

Критерии включения: пациенты до 17 лет включительно с диагнозом «Врожденная дисфункция коры надпочечников дефицит 21-гидроксилазы», проходившие плановое стационарное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Критерии исключения: пациенты без врожденной дисфункции коры надпочечников.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования:

- одноцентровое;
- интервенционное;
- одномоментное.

Методы

Для корреляционного анализа между концентрациями стероидов в образцах слюны и сыворотки методом ВЭЖХ-МС/МС образцы соответствующего биоматериала были собраны у 45 пациентов с установленным диагнозом «ВДКН (классический дефицит 21-гидроксилазы)» в возрасте от 3 до 17 лет (медиана 13) обоих полов, проходящих плановое стационарное обследование и получающих заместительную терапию глюкокортикоидами (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон) и минералокортикоидами (флудрокортизон). Согласно оценке полового развития были сформированы 2 группы: допубертатная и пубертатная. Характеристики обеих групп представлены в таблице 1. Два родных брата допубертатного возраста (младше 9 лет) были распределены в пубертатную группу в связи с наличием пубертатной стадии полового развития, что было подтверждено высоким уровнем ЛГ в ходе стимуляции аналогами ГнРГ. Образцы слюны собирались методом «пассивного стекания» натошак, в полипропиленовые пробирки типа «эппендорф», с предварительным полосканием рта водой за 10 минут до сбора образца. Затем слюна из собранных образцов была аликвотирована в полипропиленовые пробирки объемом от 450 до 950 мкл (в зависимости от собранного объема), которые после этого подвергались заморозке при -80 °С в центре биобанкирования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Перед анализом образцы размораживали при комнатной температуре и центрифугировали; для анализа использовали супернатант.

Непосредственно после сбора слюны у пациентов производили забор венозной крови в пробирки с активатором сгустка, которые затем центрифугировали для получения сыворотки. Сыворотку аликвотировали в отдельные пробирки и также замораживали при температуре -80 °С. Перед анализом сыворотку размораживали при комнатной температуре и перемешивали на шейкере.

Оборудование и реагенты

Аналитические стандарты: в качестве внешних стандартов в работе были использованы 11-дезоксикортизол (Steraloids, USA), 17-гидроксипрогестерон (Steraloids, USA), кортизол (Steraloids, USA), кортизон (CIL,

USA), 21-дезоксикортизол (Steraloids, USA), андростендион (Steraloids, USA), дегидроэпиандростерон (Steraloids, USA), тестостерон (Steraloids, USA), прогестерон (Steraloids, USA); в качестве внутренних стандартов были использованы кортизол-d₄ (CIL, USA), прогестерон-¹³C₃ (CIL, USA), дегидроэпиандростерон-d₆, 17-ОН-прогестерон-¹³C₃ (CIL, USA), 11-дезоксикортизол-d₅ (CIL, USA), 21-дезоксикортизол-d₈ (CIL, USA), кортизон-d₇ (CIL, USA).

Реагенты: метанол (для УФ, ИК, ВЭЖХ, МС, титрования, EvaScience, Россия), этилацетат (Sigma-Aldrich, for LC-MS, Germany). Деионизированная вода была приготовлена в системе водоочистки Milli-Q Advantage A10 (Millipore, Франция), сульфат цинка (99,0-100,5%, EMPROVE, Merck, Германия).

Материалы для сбора слюны: пробирки типа эппендорф (SHANGYU YITE PLASTIC LIMITED, Китай), центрифужные пробирки (Thermo Scientific, Corning, США).

Материалы для сбора крови: пробирки с разделительным гелем для сыворотки BD Vacutainer® SST™II Advance (Becton Dickinson, Нидерланды).

Оборудование: для анализа использовалась система ВЭЖХ-МС/МС, состоящая из хроматографа Agilent 1290 Infinity II (Agilent Technologies, США), укомплектованного четырехканальным насосом со смесителем низкого давления, автосемплером и термостатом колонок, а также масс-спектрометра AB Sciex QTrap 5500 (AB Sciex, Сингапур) с источником ионизации TurboV, способного работать в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Хроматографическое разделение проводили на колонке xSelect HSS C18 2,5 мкм, 3,0×75 мм с размером частиц 2.5 мкм (Waters, Ирландия).

Пробоподготовка образцов слюны

Пробоподготовку всех образцов слюны проводили в соответствии с методикой, описанной нами ранее [18]. К 500 мкл слюны добавляли 5 мкл внутреннего стандарта и 900 мкл этилацетата. После перемешивания и центрифугирования отбирали верхний органический слой, упаривали досуха и растворяли в 110 мкл смеси метанола и воды (30:70) перед анализом.

Пробоподготовка образцов сыворотки крови

Пробоподготовку образцов сыворотки проводили аналогично методике, описанной ранее [19]. В аликвоту сыворотки объемом 300 мкл добавляли 30 мкл внутреннего стандарта, 150 мкл 0,1М раствора сульфата цинка и 200 мкл метанола. После перемешивания

Таблица 1. Характеристика пациентов в допубертатной (N=14) и пубертатной (N=31) группах

Признак		Допубертатная группа (n=14)		Пубертатная группа (n=31)	
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Пол	Мужской	14	4 (29%)	31	16 (52%)
	Женский		10 (71%)		15 (48%)
Форма	Сольтерьяющая	14	12 (86%)	31	23 (74%)
	Вирильная		2 (14%)		8 (26%)
Возраст (недель)		14	62 [38; 103]	31	172 [78; 215]
Доза ГК (мг/кг/сут) по гидрокортизону		14	6,4 [0; 26,5]	31	19,1 [0; 26]

и центрифугирования надосадочную жидкость упаривали до удаления органического растворителя, после добавляли 500 мкл этилацетата. После перемешивания и центрифугирования отбирали верхний органический слой, упаривали досуха и растворяли в 110 мкл смеси метанола и воды (30:70) перед анализом.

Условия хроматографического разделения

Хроматографическое разделение проводили в градиентном режиме с использованием двухкомпонентного градиента на основе метанола и воды. Скорость потока составляла 0,4 мл/мин, температура колонки 40 °С, объем пробы — 80 мкл. Для разделения использовали градиентную программу с изменением содержания обоих компонентов подвижной фазы: повышение содержания метанола от 50 до 60% с начала анализа за 6 минут, затем повышение до 90% за 3 минуты и выдержка при этих условиях в течение 2 минут, после возвращение к условиям начала анализа за 1 минуту и уравнивание колонки в течение 3 минут.

Условия масс-спектрометрического детектирования

Для детектирования хроматографического потока использовали трехквadrupольный масс-спектрометр, оснащенный источником химической ионизации при атмосферном давлении. Ионизацию компонентов проводили в режиме регистрации положительных ионов, ток иглы коронного разряда устанавливали на значение 5 мкА, давление газа в области распыления составляло 50 psi (фунт/дюйм²), газа-завесы 28 psi, температура на-

гревателя источника 500 °С. Регистрация компонентов осуществлялась в режиме мониторинга множественных реакций (multiple reaction monitoring, MRM), работающем в заданных временных интервалах. Временной интервал для каждого компонента составлял 90 сек., время сканирования всех MRM-переходов — 1 сек. Параметры были подобраны для каждого компонента индивидуально. Управление, сбор и обработку количественных данных осуществляли при помощи программного обеспечения Analyst 1.6.3 (AB Sciex).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения SAS OnDemand for Academics. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан, первых и третьих квартилей; категориальных — в виде абсолютных и относительных частот. Корреляционный анализ выполнен с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом «НМИЦ эндокринологии №4 от 22.02.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был проведен корреляционный анализ между концентрациями стероидов в образцах крови и слюны в допубертатной и пубертатной группах (табл. 2).

Таблица 2. Корреляция исследуемых стероидов в образцах крови и слюны в допубертатной (N=14) и пубертатной (N=31) группах

Пубертатная группа				
Параметр 1	Параметр 2	N	p, метод Спирмена	r
17-ОНПрогестерон Слюна	17-ОНПрогестерон Сыворотка	31	<0,001	0,94
11-Дезоксикортизол Слюна	11-Дезоксикортизол Сыворотка	31	0,002	0,54
21-Дезоксикортизол Слюна	21-Дезоксикортизол Сыворотка	31	0,003	0,52
Андростендион Слюна	Андростендион Сыворотка	31	<0,001	0,94
Тестостерон Слюна	Тестостерон Сыворотка	31	<0,001	0,87
Кортизол Слюна	Кортизол Сыворотка	31	<0,001	0,72
Кортизон Слюна	Кортизон Сыворотка	31	<0,001	0,74
Прогестерон Слюна	Прогестерон Сыворотка	31	<0,001	0,79
ДГЭА Слюна	ДГЭА Сыворотка	31	0,067	-
Допубертатная группа				
17-ОНПрогестерон Слюна	17-ОНПрогестерон Сыворотка	14	<0,001	0,88
11-Дезоксикортизол Слюна	11-Дезоксикортизол Сыворотка	14	0,235	-
21-Дезоксикортизол Слюна	21-Дезоксикортизол Сыворотка	14	0,069	-
Андростендион Слюна	Андростендион Сыворотка	14	<0,001	0,84
Тестостерон Слюна	Тестостерон Сыворотка	14	0,002	0,67
Кортизол Слюна	Кортизол Сыворотка	14	0,568	-
Кортизон Слюна	Кортизон Сыворотка	14	0,375	-
Прогестерон Слюна	Прогестерон Сыворотка	14	0,345	-
ДГЭА Слюна	ДГЭА Сыворотка	14	0,001	0,78

Допубертатная группа (N=14)

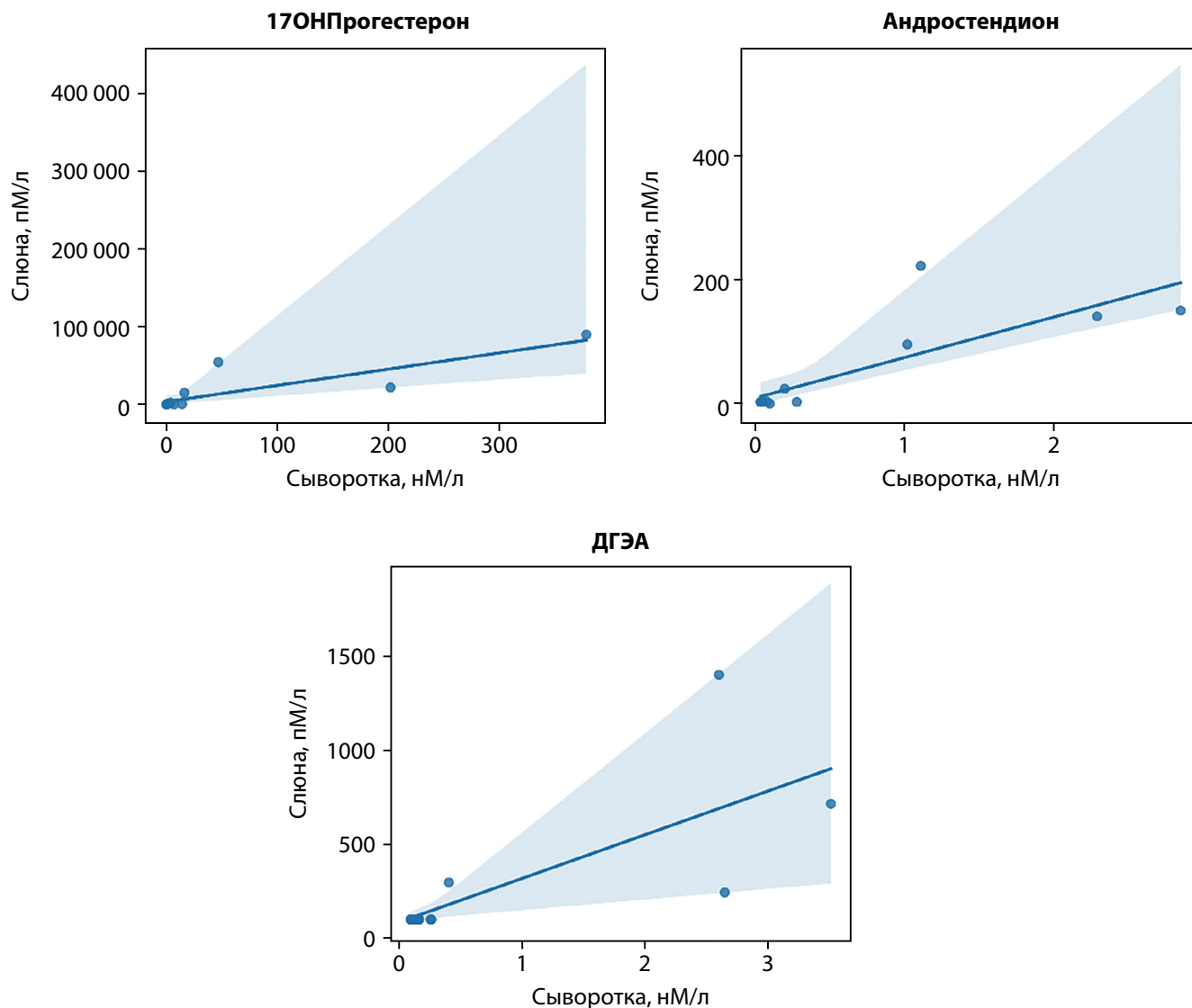


Рисунок 1. Корреляция стероидов между кровью и слюной в допубертатной группе.

В результате корреляционного анализа стероидного профиля в допубертатной группе выявлена сильная положительная корреляция между концентрациями стероидов в образцах сыворотки и слюны для: 17ОН-прогестерона ($p < 0,001$; $r = 0,88$), андростендиона ($p < 0,001$; $r = 0,84$) и дигидроэпиандростерона ($p = 0,001$; $r = 0,78$) (рис. 1).

В пубертатной группе выявлена сильная положительная корреляция между концентрациями стероидов в образцах сыворотки и слюны для 17ОН-прогестерона ($p < 0,001$; $r = 0,94$), андростендиона ($p < 0,01$; $r = 0,94$), тестостерона ($p < 0,001$; $r = 0,94$) и прогестерона ($p < 0,001$; $r = 0,79$), а также умеренная корреляция для 21-дезоксикортизола ($p = 0,003$; $r = 0,52$) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование слюны для определения стероидного профиля у пациентов с ВДКН в качестве альтернативного биоматериала в сравнении с сывороткой крови обладает рядом преимуществ, таких как: исключение «стрессорной реакции» при венепункции и снижение нагрузки на средний медицинский персонал, так как образцы слю-

ны могут быть собраны самостоятельно пациентом в домашних условиях. Как любой, метод определения стероидов в слюне обладает рядом недостатков: трудности сбора слюны в определенных возрастных группах (дети раннего возраста), низкие концентрации интересующих стероидов в слюне [17, 20].

В рамках данного промежуточного исследования возможности использования слюны как альтернативного биоматериала для диагностики и оценки компенсации ВДКН, мы получили сопоставимые с ранее опубликованными исследованиями зарубежных авторов результаты для концентраций 17ОН-прогестерона, тестостерона и андростендиона [13, 14].

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что для большинства интересующих нас стероидов имеется сильная положительная корреляция между концентрациями стероидов в образцах сыворотки и слюны. По всей видимости, отсутствие сильной корреляции для 21-дезоксикортизола в пубертатной группе связано с низкой выборкой пациентов.

В настоящее время имеются референсные интервалы гормонов стероидного профиля сыворотки для

Пубертатная группа (N=31)

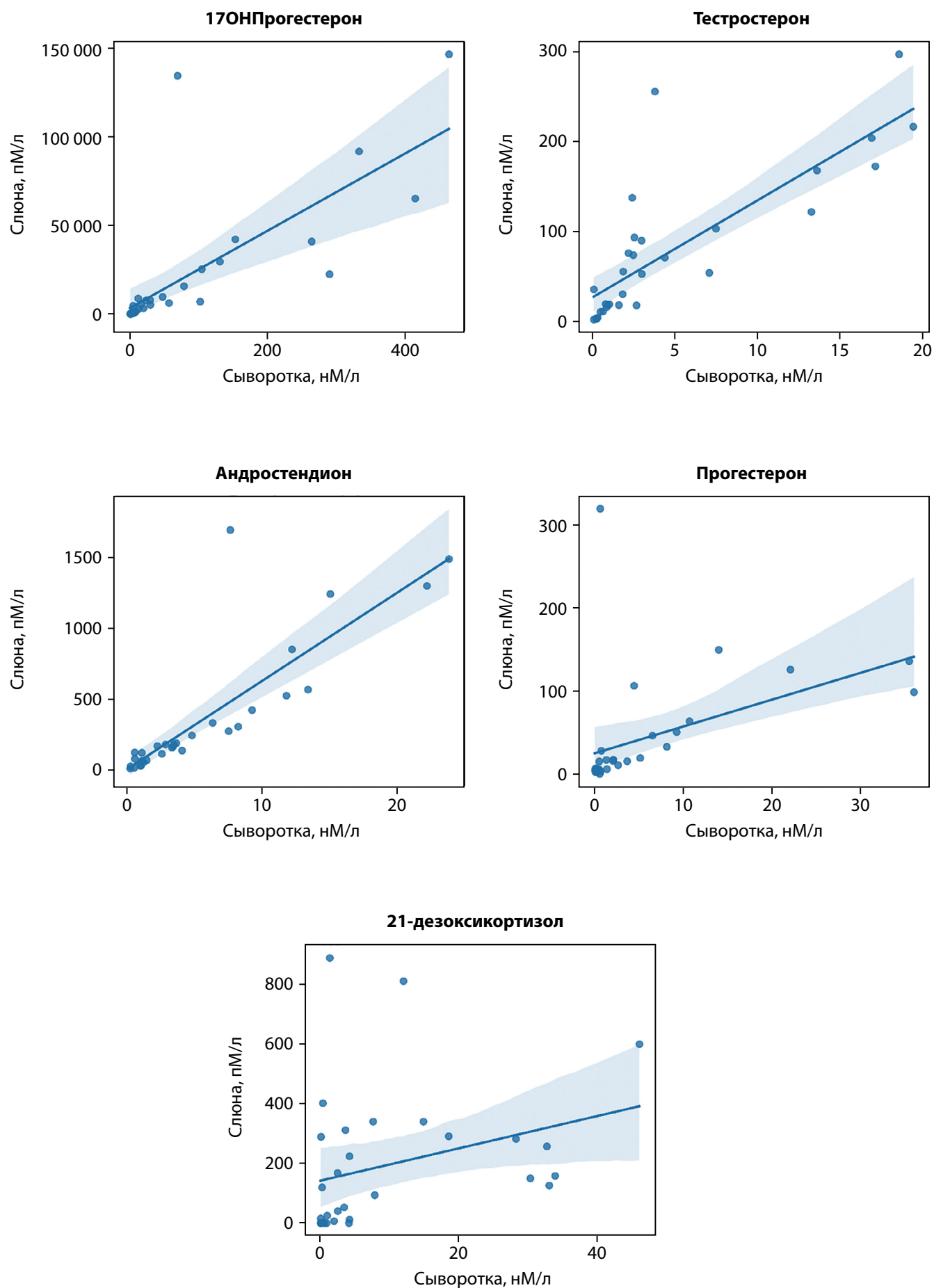


Рисунок 2. Корреляция стероидов между кровью и слюной в пубертатной группе.

различных возрастных групп. В перспективе, исходя из коэффициентов корреляции или из регрессионных моделей, мы планируем вывести формулу перерасчета референсных интервалов концентрации стероидных гормонов для сыворотки в соответствующие показатели для слюны, однако, отсутствие нормального распределения данных при текущем размере выборки, требуется существенного увеличения ее объема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для большинства стероидов, используемых для диагностики и контроля терапии пациентов с ВДКН, выявлена сильная или умеренная корреляция между концентрациями стероидов в соответствующих образцах сыворотки и слюны. Для выведения формулы перерасчета референсных интервалов концентрации стероидных гормонов сыворотки в соответствующие показатели слюны необходимо расширение выборки пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная работа была финансово поддержана Министерством здравоохранения Российской Федерации, исследование образцов слюны у детей проводилось в рамках государственного задания № 123021000036-2.

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.

Благодарности. Работа выполнена с использованием материалов Уникальной научной установки «Коллекция биологического материала пациентов с эндокринными патологиями» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (Москва, Россия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Auer MMK, Nordenström A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 2023;401(10372):ж227–244. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7)
2. Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345–382. doi: <https://doi.org/10.14341/omel12787>
3. Wong T, Shackleton CH, Covey TR, et al. Identification of the steroids in neonatal plasma that interfere with 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassays. *Clin Chem*. 1992;38(9):1830–7
4. Ионова Т.А., Калинин Н.Ю., Тюльпак А.Н., и др. Сравнительный анализ эффективности методов иммуноанализа и tandemной масс-спектрометрии при ретестировании детей с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. 2013. — Т. 59. — №2. — С. 12–18. Ionova T.A., Kalinchenko N.Yu., Tyulpakov A.N., et al. Comparative analysis of the effectiveness of immunoassay and tandem mass spectrometry methods in retesting children with suspected congenital adrenal cortex dysfunction // *Problems of Endocrinology*. 2013. - V. 59. - No. 2. - P. 12–18.
5. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Биохимические маркеры врожденной дисфункции коры надпочечников и нарушений стероидогенеза. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2007. — Т.53. — №1. — С.30–33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200753130-33> Goncharov N.P., Kolesnikova G.S. Biochemical markers of congenital dysfunction of the adrenal cortex and steroidogenesis disorders. // *Problems of Endocrinology*. - 2007. - Vol. 53. - No. 1. - P. 30–33. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200753130-33>
6. Claahsen-van der Grinten, Hedi L, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocrine reviews*. 2022;43(1):91–159. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bnab016>
7. de Hora M, Heather N, Webster D, Albert B, Hofman P. The use of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: improvements and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1226284. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226284>
8. Wudy SA, Schuler G, Sánchez-Guijo A, Hartmann MF. The art of measuring steroids: Principles and practice of current hormonal steroid analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;179:88–103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.003>
9. Abawi O, Sommer G, Groessl M, Halbsguth U, Hannema SE, et al. THU208 Predicting Treatment Quality Assessment Of Children With Congenital Adrenal Hyperplasia Using 24h Urine Metabolomics Profiling And A Machine Learning-assisted Approach. *J Endocr Soc*. 2023;7(Suppl 1):bvad114.1459. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bvad114.1459>
10. Nowotny HF, Auer MK, Lottspeich C, Schmidt H, Dubinski I, et al. Salivary Profiles of 11-oxygenated Androgens Follow a Diurnal Rhythm in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4509–e4519. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab446>
11. Kamrath C, Hartmann MF, Pons-Kühnemann J, Wudy SA. Urinary GC-MS steroid metabotyping in treated children with congenital adrenal hyperplasia. *Metabolism*. 2020;112:154354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154354>
12. Bacila IA, Lawrence NR, Badrinath SG, Balagamage C, Krone NP. Biomarkers in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;101(4):300–310. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14960>
13. Bacila I, Adaway J, Hawley J, Mahdi S, Krone R, et al. Measurement of Salivary Adrenal-Specific Androgens as Biomarkers of Therapy Control in 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6417–6429. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00031>
14. Adriaansen BPH, Kamphuis JS, Schröder MAM, et al. Diurnal salivary androstenedione and 17-hydroxyprogesterone levels in healthy volunteers for monitoring treatment efficacy of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(1):36–42. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14690>
15. Dubinski I, Bechtold S, Bidlingmaier M, Reisch N, Schmidt H. Salivary 17-Hydroxyprogesterone Levels in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Retrospective Longitudinal Study Considering Auxological Parameters. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(3):259–266. doi: <https://doi.org/10.1159/000526485>
16. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e2063–e2077. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab051>
17. Тюльпак М.А., Нараева Е.В., Калинин Н.Ю. и др. Оценка стероидного профиля в слюне у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024. — Т. 69. — №6. [Tyulpakov M.A., Nagaeva E.V., Kalinchenko N.Yu., et al. Evaluation of the steroid profile in saliva in patients with congenital dysfunction of the adrenal cortex. // *Problems of Endocrinology*. - 2024. - V. 69. - No. 6.] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13328-10593>
18. Tyulpakov M, Ioutsi V, Kalinchenko N, и др. Salivary Steroids Quantification by HPLC-MS/MS: Comparative Evaluation of Sample Collection Methods for Analysis in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Anal Bioanal Tech*. 15:667. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000667>
19. Ioutsi VA, Panov YM, Usoltseva LO, et al. Analysis of Serum Estrogens Using High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Coupled to Differential Ion Mobility Spectrometry. *J Anal Chem*. 2022;77:1760–1766. doi: <https://doi.org/10.1134/S1061934822140027>
20. Rauh M. Steroid measurement with LC-MS/MS in pediatric endocrinology. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009; 301(1–2):272–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.007>

Рукопись получена: 10.01.2025. Одобрена к публикации: 27.02.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Тюльпаков Михаил Анатольевич [Mikhail A. Tiulpakov, MD]**; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 117036 Moscow, Dm. Ulyanova str., 11]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-8769>; SPIN-код: 5008-1202; e-mail: tulpakov.mikhail@endocrincentr.ru

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

Быченков Денис Владимирович, к.х.н. [Denis V. Bychenkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7016-7355>; SPIN-код: 5095-5722; e-mail: bychenkov.denis@endocrincentr.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsi, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: ioutsi.vitalij@endocrincentr.ru

Анцупова Мария Анатольевна [Maria A. Antsupova]; e-mail: masha_ancupova@mail.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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Тюльпаков М.А., Калинченко Н.Ю., Быченков Д.В., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Елфимова А.Р., Нагаева Е.В. Исследование стероидного профиля слюны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием у детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников. // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.82-89. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13551>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tiulpakov MA, Kalinchenko NY, Bychenkov DV, Ioutsi VA, Antsupova MA, Elfimova AR, Nagaeva EV. Salivary steroid profile investigation by high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry in children with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):82-89. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13551>

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТЕРОИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕ



© Ю.С. Абсатарова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, В.А. Иоутси¹, М.А. Анцупова¹, М.В. Овчаров¹, Ю.С. Евсеева^{1*}, Е.В. Шереметьева¹, О.Р. Григорян¹, Ж.А. Ужегова¹

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

²Российский университет медицины, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Вторичная аменорея — патология, которая может возникнуть как в результате функциональной гипоталамической аменореи (ФГА), так и преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). В последние годы ведется изучение метаболома при гинекологических заболеваниях с целью диагностики, подбора медикаментозного лечения и мониторинга терапевтических результатов. Общеизвестно, что продукция кортизола увеличивается при хроническом стрессе и синдроме относительного энергетического дефицита. Таким образом, логично ожидать, что у больных с функциональной аменореей на фоне снижения массы тела можно увидеть увеличение этого параметра, который может негативно влиять на менструальную функцию.

ЦЕЛЬ. Изучить и сравнить показатели многокомпонентного стероидного профиля крови (мультистероидный анализ), включающего андростендион, кортикостерон, тестостерон, кортизол, кортизон и дегидроэпиандростерон (ДГЭА), у пациенток с вторичной аменореей различного генеза (ФГА, ПНЯ) и выявить изменения целевых показателей с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое одномоментное сравнительное исследование 2 популяций женщин 18–39 лет: 1 — пациентки с вторичной аменореей различного генеза (ФГА, ПНЯ) (n=120), 2 — здоровые женщины (n=34). Исследованы показатели стероидного профиля крови, проведенного методом ВЭЖХ-МС/МС.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Всего было обследовано 154 женщины. Уровень кортикостерона оказался самым низким в группе ПНЯ — 3,95 нмоль/л [2,4; 5,7] (p<0,0001), по остальным группам статистически значимой разницы не выявлено. Мы не зарегистрировали гиперкортизолемию ни в одной из групп, а также статистически значимых отличий в зависимости от диагноза по данному показателю, как и по уровню кортизона, и ДГЭА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В настоящем исследовании, основанном на целевом количественном анализе стероидных гормонов, их предшественников и метаболитов с применением технологии ВЭЖХ-МС/МС, были охарактеризованы особенности стероидного профиля крови у пациенток с вторичной аменореей. Профиль имеет сходные характеристики у всех пациенток с вторичной аменореей вне зависимости от основного заболевания, что свидетельствует о едином механизме ее развития. Вместе с тем выявленное снижение уровня кортикостерона у пациенток с ПНЯ и отсутствие гиперкортизолемии у женщин с ФГА представляет особый интерес и требует дальнейшего углубленного изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аменорея; гипогонадизм; преждевременная недостаточность яичников; функциональная гипоталамическая аменорея.

DIAGNOSTIC VALUE OF THE BLOOD STEROID PROFILE IN SECONDARY AMENORRHEA

© Yulia S. Absatarova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Vitaly A. Ioutsy¹, Marya A. Antsupova¹, Maksim V. Ovcharov¹, Yulia S. Evseeva^{1*}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Olga R. Grigoryan¹, Zhanna A. Uzhegova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian university of medicine, Moscow, Russia

BACKGROUND. Secondary amenorrhea is a pathological condition that may develop as a result of either functional hypothalamic amenorrhea (FHA) or primary ovarian insufficiency (POI). In recent years, metabolomic studies in gynecology have gained importance for improving diagnostics, optimizing pharmacological treatment, and monitoring therapeutic outcomes. It is well established that cortisol production increases in response to chronic stress and relative energy deficiency syndrome. Therefore, it is reasonable to expect elevated cortisol levels in patients with functional amenorrhea associated with weight loss, which may adversely affect menstrual function.

OBJECTIVE. To investigate and compare the parameters of the multicomponent blood steroid profile (multisteroid analysis), including androstenedione, corticosterone, testosterone, cortisol, cortisone, and dehydroepiandrosterone (DHEA), in patients with secondary amenorrhea of different origins (FHA, POI), and to identify alterations in target markers using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS).

MATERIALS AND METHODS. A single-center cross-sectional comparative study was conducted involving two populations of women aged 18–39 years: (1) patients with secondary amenorrhea of various origins (FHA, POI) (n=120), and (2) healthy women (n=34). Blood steroid profile parameters were assessed using HPLC-MS/MS.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS. A total of 154 women were examined. The lowest corticosterone levels were observed in the POI group — 3.95 nmol/L [2.4; 5.7] ($p < 0.0001$). No statistically significant differences were found between other groups. Hypercortisolemia was not detected in any of the study participants, nor were there significant differences in cortisol, cortisone, or DHEA levels between groups.

CONCLUSION. In this study, based on a targeted quantitative analysis of steroid hormones, their precursors, and metabolites using HPLC-MS/MS technology, we characterized the features of the blood steroid profile in patients with secondary amenorrhea. The profile demonstrated similar characteristics across all amenorrhea types, regardless of etiology, suggesting a common underlying mechanism. However, the observed decrease in corticosterone levels in POI patients and the absence of hypercortisolemia in FHA women are of particular interest and warrant further investigation.

KEYWORDS: amenorrhea; hypogonadism; premature ovarian insufficiency; functional hypothalamic amenorrhea.

ОБОСНОВАНИЕ

Аменорея — одна из патологий, в генезе которой выделяют комплекс эпигенетических, генетических и метаболических факторов. Их взаимодействие инициирует манифестацию и, в отсутствие лечения, дальнейшее прогрессирование заболевания вплоть до развития бесплодия. Поэтому несомненным является высокая значимость проблемы ведения пациенток с этим состоянием, которая требует разработки системного подхода для оценки ее прогностических, клинических и диагностических аспектов. Распространенность аменореи среди женщин репродуктивного возраста варьирует от 5 до 13%, она может быть, как первичной, так и вторичной. При исключении маточной причины отсутствие менструаций может сопровождать такие заболевания, как преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), различные эндокринопатии (сахарный диабет, гиперкортицизм, патология щитовидной железы и др.) [1]. Аменорея также может выступать и как самостоятельный синдром, например, функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) на фоне снижения веса, тяжелых физических или психоэмоциональных нагрузок [2].

Прогрессирование аменореи может носить непредсказуемый характер, и клинически первоначальная нормогонадотропная форма заболевания со временем способна перейти в гипер- или гипогонадотропный гипогонадизм, являющийся серьезным препятствием для реализации репродуктивной функции и наступления самостоятельной беременности. И если гипогонадотропный гипогонадизм представляет трудную задачу для репродуктолога и заставляет использовать высокие дозы гормональных препаратов для контролируемой индукции овуляции, то ПНЯ (гипергонадотропный гипогонадизм) может полностью лишить пациентку возможности получения беременности с ее собственными яйцеклетками, так как запускается процесс преждевременной потери овариального резерва. На сегодняшний день известно, что многие эндокринопатии являются фоном для раннего истощения фолликулярного запаса, поэтому крайне важно у данных категорий больных не допустить или, по крайней мере, замедлить потерю собственных яйцеклеток и применить возможности их криоконсервации для последующей реализации репродуктивной функции. Помимо утраты способности к самостоятельной беременности, пациентки с ПНЯ имеют повышенный риск развития таких серьезных патологий, как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и остеопороз в более раннем возрасте по сравнению с женщинами, у кого наступила своев-

ременная менопауза (физиологический гипергонадотропный гипогонадизм).

Кроме воздействия на менструальный цикл через гипоталамус и гипофиз, глюкокортикоиды могут напрямую влиять на функцию яичников, контролируя активность гранулезных, кумулюсных и лютеиновых клеток и ооцитов, через свои рецепторы. Кортизол — один из основных гормонов коры надпочечников, который образуется в ответ на психологические или физические стрессовые стимулы, и согласно полученным экспериментальным данным, оказывает воздействие на гранулезные клетки фолликула, усиливая продукцию активных форм кислорода и инициируя каскад реакций окислительного стресса, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов фолликулогенеза [5].

На экспериментальных моделях было показано, что введение АКТГ подавляло стероидогенез и приводило к нарушению развития ооцитов, опосредованно углубляя ангиогенез, а концентрации андростендиона и эстрадиола в фолликулярной жидкости обработанных кортикотропином фолликулов были ниже по сравнению с контрольной группой [6]. Такие изменения могут частично объяснить механизм, лежащий в основе ановуляции и образования персистирующих фолликулов в условиях стресса. Ранее считалось, что интраовариального синтеза глюкокортикоидов не существует. Предполагалось, что эти гормоны транспортируются из надпочечников в яичник через кровоток, и неактивные формы (кортизон) превращаются в гранулезных клетках в кортизол, который уже оказывает свое действие через локальные глюкокортикоидные рецепторы, определяемые во всех овариальных тканях [7]. Проведенные *in vivo* и *in vitro* исследования показали, что стимуляция хорионическим гонадотропином человека индуцирует активацию всех компонентов сигнального пути глюкокортикоидных рецепторов в клетках гранулезной оболочки овуляторных фолликулов, включая повышение экспрессии *HSD11B1*, что сопровождается усилением синтеза кортизола. Полученные данные впервые продемонстрировали способность гранулезных клеток человека к *de novo* синтезу кортизола и выявили функциональное взаимодействие между сигнальными путями прогестеронового и глюкокортикоидного (NR3C1) рецепторов, совместно регулирующих экспрессию ключевых овуляторных генов, участвующих в лютеинизации и формировании желтого тела [8]. Учитывая, что овуляция напоминает процесс воспаления, это может быть физиологическим компенсаторным механизмом для уменьшения воспалительного процесса в клетках [4]. Хотя вероятно, большая часть кортизола, действующего на яичники, вырабатывается именно надпочечниками, а не локально.

Стресс является важным фактором, влияющим на физическое и психическое состояние человека, нарушая гомеостаз в организме за счет выброса гормонов коры надпочечников. Под воздействием стрессовых агентов эндокринная, нервная и иммунная системы объединяются для поддержания постоянства внутренней среды. Однако в периоды хронического стресса эти системы могут оказывать дезадаптивный эффект и привести к нарушениям фертильности, ановуляции, неблагоприятным акушерским и неонатальным исходам [9, 10]. В условиях быстрых мировых социально-экономических изменений психологический стресс все чаще становится причиной субфертильности. Он также является одним из провокаторов развития различных психопатологий, таких как тревожное и депрессивное расстройства, а женщины за счет колебаний уровней половых гормонов имеют в 2 раза больший риск депрессии и тревоги по сравнению с мужчинами [11]. Очевидно, что сопутствующие нарушения настроения будут усугублять течение хронического гинекологического заболевания, затрудняя достижение ремиссии даже при использовании максимально эффективных схем лечения основной нозологии. Увеличение негативных жизненных событий индуцирует выработку кортизола, но как долго поддерживается гиперкортизолемиа в случае длительного присутствия стрессового фактора, и существуют ли лабораторные маркеры стресса? И возможно ли, что нарушения стероидогенеза являются дополнительным важным патогенетическим звеном при развитии вторичной аменореи независимо от ее этиологии?

Учитывая недостаточную информативность стандартных методов определения кортизола в крови в ранние утренние часы, составить полную картину стероидогенеза не представляется возможным, что требует использования более показательных методик, например, хромато-масс-спектрометрии. Она может более полно отражать состав стероидных соединений в крови. Метабономика включает в себя всестороннюю характеристику метаболитов в биологических системах и широко применяется для более качественной диагностики заболеваний, понимания потенциальных механизмов, выявления новых лекарственных мишеней, подбора медикаментозного лечения и мониторинга терапевтических результатов [12]. Принимая во внимание возможное планирование беременности пациенткой с аменореей, многокомпонентный стероидный анализ может быть чрезвычайно перспективным в клинической практике для создания прогноза об остаточной яичниковой функции на фоне гипоестрогении.

Ввиду необобщенных и разрозненных работ в области изучения стероидного профиля крови при различных гинекологических заболеваниях, в настоящее время существует необходимость их подробного изучения в контексте влияния на репродуктивную систему женщин, особенно при патологиях, связанных с вторичной аменореей и приводящих к развитию бесплодия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и сравнить показатели многокомпонентного стероидного профиля крови (мультистероидный анализ), включающего андростендион, кортикостерон,

тестостерон, кортизол, кортизон и ДГЭА, у пациенток с вторичной аменореей различного генеза (ФГА, ПНЯ) и выявить изменения целевых показателей с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. Февраль 2023 г. — январь 2025 г.

Изучаемые популяции

2 популяции: 1 — пациентки с аменореей (ФГА/ПНЯ), 2 — здоровые женщины.

Популяция «Пациентки с аменореей»

Критерии включения: возраст 18–39 лет, подтвержденный диагноз «ФГА/ПНЯ», отсутствие менструаций в течение 3 месяцев и более, отсутствие приема любой гормональной терапии в течение 2 месяцев перед исследованием, отсутствие приема психотропных препаратов, подписанное добровольное информирование согласие.

Критерии исключения: беременность, лактация, гиперпролактинемия, нарушения функции щитовидной железы, оперативные вмешательства на яичниках или состояние после аднексэктомии; перенесенная химио- или лучевая терапия в области малого таза; дисгенезия гонад; кариотип 46,XY, 45,X0, острые или хронические воспалительные заболевания половых органов в стадии обострения, острые и хронические экстрагенитальные заболевания в стадии обострения, субкомпенсации и декомпенсации, курение, злоупотребление алкоголем.

Популяция «Здоровые женщины», обратившиеся на прием к гинекологу для ежегодного профилактического осмотра

Критерии включения: возраст 18–39 лет, регулярный менструальный цикл, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ЛГ в фолликулярную фазу — в пределах 3,0–11,6 МЕ/л, наличие овуляции, подтвержденной данными ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза, отсутствие любой гормональной терапии в течение 2 месяцев перед исследованием, отсутствие приема психотропных препаратов, подписанное добровольное информирование согласие.

Критерии исключения: беременность, лактация, острые или хронические воспалительные заболевания половых органов в стадии обострения, острые и хронические экстрагенитальные заболевания в стадии обострения, субкомпенсации и декомпенсации, курение, злоупотребление алкоголем.

Способ формирования выборки из изучаемых популяций

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное сравнительное исследование.

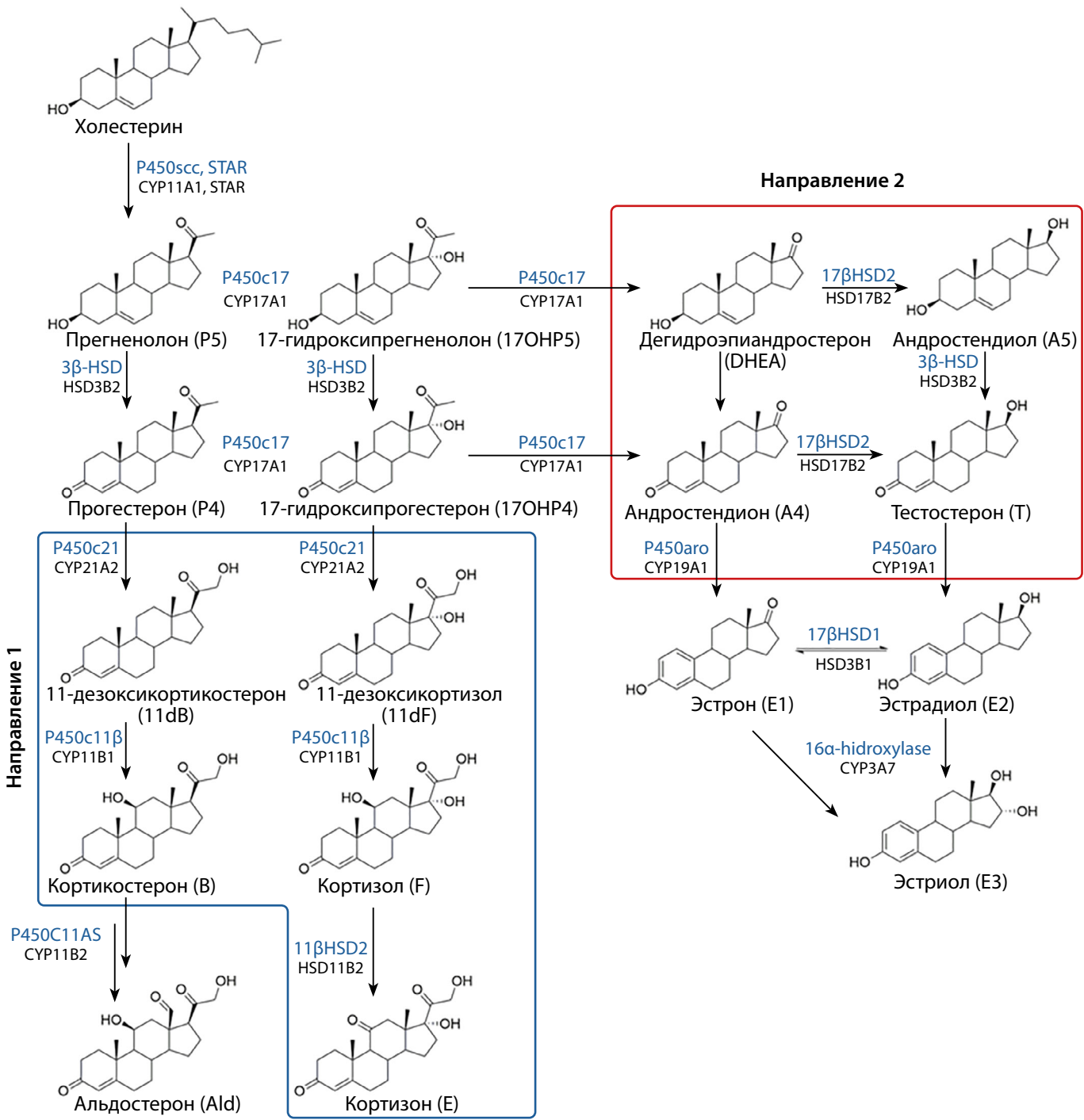


Рисунок 1. Схема стероидогенеза.

Над стрелками указаны ферменты, под стрелками — соответствующие гены.

Таблица 1. Референсные значения для гормонов и кортикостероидных метаболитов в сыворотке крови (установлены лабораторией метаболомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, зав. лабораторией к.х.н. В.А. Иоутси)

Гормон	Референс
Тестостерон	0,30–2,50 нмоль/л
Андростендион	0,80–9,00 нмоль/л
Кортикостерон	1,0–50,0 нмоль/л
Кортизол	140–630 нмоль/л
Кортизон	33–97 нмоль/л
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	4,0–50,0 нмоль/л

Методы

1. Сбор анамнеза и измерение антропометрических показателей (рост, вес) с расчетом индекса массы тела (ИМТ).
2. Критерии постановки диагноза. Диагноз «ПНЯ/ФГА» устанавливался на основании действующих клинических рекомендаций Минздрава России: «Менопауза и климактерическое состояние у женщин» 2021 г. (аменорея, дважды определенный уровень ФСГ с разницей в месяц >25 МЕ/л), уровень антимюллерова гормона (АМГ) менее 1,2 нг/мл), «Аменорея и олигоменорея» 2024 г. (аменорея, отсутствие органических изменений репродуктивной системы, снижение уровня ЛГ менее 3 МЕ/л).

Исследование стероидного профиля крови методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХМС/МС). Забор крови из локтевой вены осуществлялся в любой день при установлении факта аменореи, в группе сравнения (здоровые женщины) на 3–7 день менструального цикла. В работе использовали внешние стандарты производства Steraloids (химическая чистота $\geq 99\%$, США). В качестве внутренних стандартов использовали стероиды, имеющие в составе стабильные изотопные метки дейтерия и/или углерода-13 (химическая чистота $\geq 99\%$, изотопная чистота $\geq 98\%$, Cambridge Isotope Laboratories, США). В качестве вспомогательных реагентов использовали: метанол (EvaScience, Россия), сульфат цинка моногидрат (Merck, Германия), этилацетат (Supelco, Германия). Деионизированная вода (1 степени чистоты ГОСТ Р 52501-2005) приготовлена в системе водоочистки Milli-Q IQ-7003 (Millipore, Франция). Все исследования методом ВЭЖХ-МС/МС были проведены с использованием масс-спектрометра Waters TQ-XS с хроматографической системой I-Class (Waters, Австрия), которая состояла из бинарного и четырехканального жидкостных насосов высокого давления, автосемплера и термостатируемого колонного блока с интегрированным 6-портовым двухходовым краном высокого давления. Среди множества компонентов стероидогенеза приоритетными для нас являлись два направления метаболизма. Одно из них — образование глюкокортикоидов из прогестерона и 17α -гидроксипрогестерона под действием 21-гидроксилазы и 11β -гидроксилазы в клубочковой и пучковой зонах надпочечников. Другое направление — синтез андрогенов из 17α -гидроксипрегненолона и 17α -гидроксипрогестерона под действием 17α -гидроксилазы-17,20-лиазы (рис. 1).

Исследуемые стероидные метаболиты сыворотки крови представлены в таблице 1 вместе с их референсными значениями.

3. Анкетирование с целью оценки психологического статуса и диагностики изменений на фоне воздействия хронического стрессового агента с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, где 0–7 баллов — отсутствие значимо выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия [13]. Шкала HADS позволяет определить наличие и степень выраженности тревожных и депрессивных симптомов, которую используют в качестве диагностических методов психологи и психиатры, а также врачи других специальностей.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен в программном пакете Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США, 2017), IBM SPSS Statistics 27. Описательная статистика представлена в виде Me [Q1; Q3] (Me — медиана, [Q1; Q3] — интерквартильный интервал). Качественные данные отражены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для оценки статистически значимых различий по количественным признакам между изучаемыми группами мы применяли критерий Манна-Уитни. Сравнение частот качественных признаков между собой проводилось с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену был применен для анализа корреляции двух количественных признаков. Критический уровень значимости различий p был принят равным 0,05 с поправкой Бонферрони в случае множественных сравнений.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен согласно протоколу локального этического комитета, при ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России №04 от 22.02.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обследовано 229 женщин, критериям включения/исключения соответствовали 154 человек. Участницы были распределены на 3 группы:

- популяция «здоровые женщины»: 1 группа сравнения ($n=34$),
- популяция «пациентки с аменореей» ($n=120$): 2 группа ФГА ($n=70$), 3 группа ПНЯ ($n=50$). Соотношение по диагнозам включенных женщин представлено на рисунке 2.

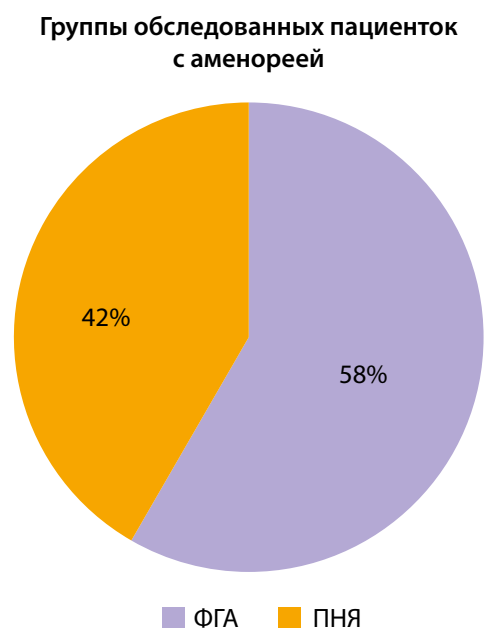


Рисунок 2. Распределение участниц по группам.

Таблица 2. Базальные характеристики участниц исследования

Показатель	1 группа «здоровые» (n=34)	2 группа ФГА (n=70)	3 группа ПНЯ (n=50)	р
Возраст	25 [23; 25]	23 [20; 28]	24 [22; 27]	p>0,05, критерий Манна-Уитни
ИМТ	20,6 [20,0; 22,0]	19,7 [18,4; 20,7]	22,0 [19,8; 24,8]	p1-2=0,007 p1-3=0,039 p2-3<0,0001 критерий Манна-Уитни
Беременность в анамнезе	12 (35%)	11 (15,7%)	22 (44%)	p1-2=0,045 p1-3=0,568 p2-3=0,001 χ² с поправкой Йетса

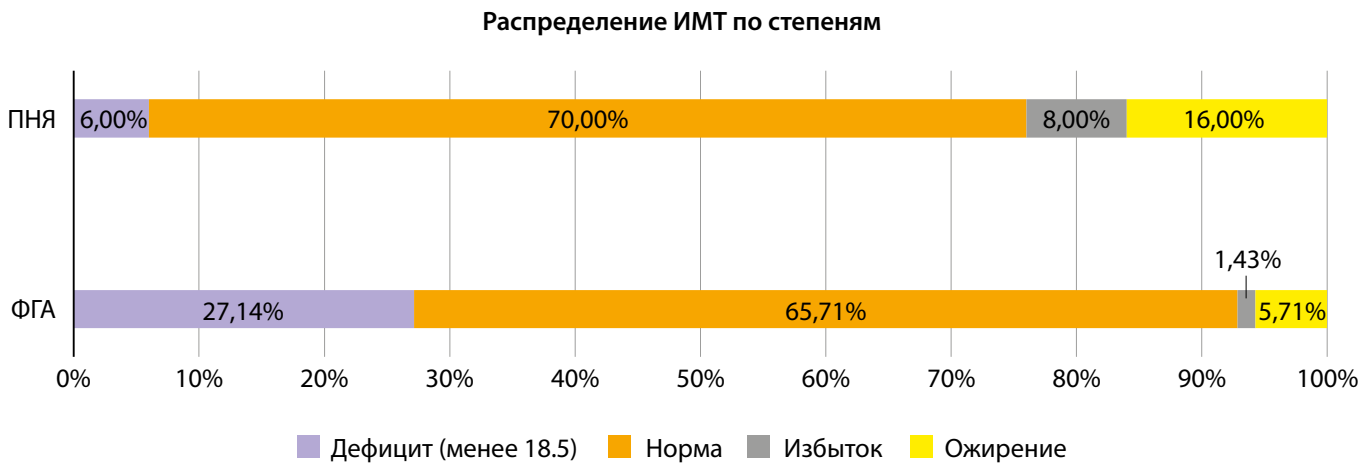


Рисунок 3. Индекс массы тела (ИМТ) пациенток по группам.

Таблица 3. Показатели стероидного профиля крови участниц исследования

Показатель	1 группа «здоровые» (n=34)	2 группа ФГА (n=70)	3 группа ПНЯ (n=50)	р, критерий Манна-Уитни
Тестостерон	0,50 [0,30; 0,60]	0,58 [0,40; 0,80]	0,40 [0,39; 0,50]	p1-2=0,044 p1-3=0,660 p2-3=0,006
Андростендион	2,60 [2,00; 3,10]	2,48 [1,68; 3,68]	2,22 [1,80; 3,00]	p1-2=0,717 p1-3=0,073 p2-3=0,211
Кортикостерон	8,6 [4; 13,7]	5,9 [2,8; 10,4]	3,95 [2,4; 5,7]	p1-2=0,074 p1-3<0,0001 p2-3=0,0008
Кортизол	291 [190; 386]	281 [219; 363]	272 [239; 324]	p1-2=0,931 p1-3=0,647 p2-3=0,612
Кортизон	49 [38; 60]	47 [39; 62]	40 [29; 55]	p1-2=0,975 p1-3=0,012 p2-3=0,008
ДГЭА	13,2 [9,2; 19,1]	11,2 [7,4; 16,9]	11,7 [9,7; 16,8]	p1-2=0,332 p1-3=0,488 p2-3=0,537

p<0,0010 с поправкой Бонферрони.

Мы получили следующие анамнестические и антропометрические характеристики включенных в исследование женщин (табл. 2). Все участницы были сопоставимы по возрасту. В группе ФГА ИМТ оказался наименьшим, что обусловлено одной из ведущих причин развития данной патологии — снижение веса. Распределение по степеням ИМТ представлено на рисунке 3. Стоит отметить, что при ФГА у 6% пациенток зарегистрирован ИМТ > 30 кг/м², что создает одну из сложностей в дифференциальной диагностике СПЯ и ФГА у больных с ожирением при первичном обращении к гинекологу с жалобой на аменорею.

Интересно подчеркнуть, что беременностей было больше в группе ПНЯ по сравнению с ФГА (табл. 2), несмотря на ранний апоптоз яйцеклеток у данной категории пациенток. Здоровые женщины в группе сравнения и больные ПНЯ имели сходную частоту этого показателя, но в группе ПНЯ возраст последней беременности был немного меньше: 24 года [22; 26] и 22 года [21; 27] соответственно.

Результаты стероидного профилирования крови участниц представлены в таблице 3. Явного дефицита тестостерона в группе ПНЯ мы не обнаружили, он оказался сопоставим с группой сравнения (здоровые женщины).

По результатам обследования уровень кортикостерона оказался самым низким в группе ПНЯ, а вот статистически значимой разницы по остальным диагнозам мы не обнаружили. Мы не регистрировали гиперкортизолемию ни в одной из групп, а также статистически значимых отличий между группами по данному показателю, как и по уровню кортизона и ДГЭА, что, вероятно, говорит о низкой диагностической ценности последних двух метаболитов при ФГА и ПНЯ.

Результаты анкетирования участниц представлены на рисунках 4 и 5, в таблицах 4 и 5. Отклонения в психоэмоциональном фоне, как по уровню депрессивного, так и тревожного состояния, чаще встречались в группе ПНЯ по сравнению с ФГА. Обнаружена тенденция к слабой обратной корреляции между уровнем кортикостерона и выраженностью депрессивных симптомов ($r = -0,148$; $p = 0,026$, метод Спирмена), тогда как связь с показателями тревожности не прослеживалась, что, возможно, указывает на большую чувствительность данного маркера к депрессивным изменениям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение роли гормонов надпочечников в развитии различных гинекологических патологий ведется давно. Известно, что при ФГА и ПНЯ имеется гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14–16]. Конкретные механизмы развития аменореи при всех этих вариантах гипогонадизма (нормо-, гипо- и гипергонадотропной форм соответственно) могут иметь схожую природу именно за счет нарушений в стероидогенезе, возникающих под воздействием стрессового фактора [2]. В связи с этим мы провели наше исследование для оценки особенностей метаболомного стероидного профиля и обнаружения общего патогенетического звена, так как стандартная методика ИФА дает высокий процент погрешностей за счет перекрестных реакций между метаболитами [17]. Для количественной оценки воздействия стрессовых событий было проведено анкетирование с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

Распространенность ФГА как эндокринной причины вторичной аменореи в нашем исследовании соответствовала общепопуляционной [18, 19], однако частота ПНЯ оказалась выше, что может быть связано с набором участников в федеральном центре и обращением за «экспертным» мнением после обследования в других клиниках, а также нарастающей ролью стресса как причины этого заболевания. Интересно отметить, что в группе первичной яичниковой недостаточности беременных было больше по сравнению с ФГА, и возраст женщин при последней гестации был меньше, вероятно, в связи с достаточно ранним апоптозом яйцеклеток у этой категории больных, после чего развивается бесплодие.

Обращает на себя внимание разнообразный ИМТ в группе ФГА. В качестве причины этой патологии может выступать не только резкая потеря веса, но и его прибавка, как мы увидели среди участниц исследования – около 6% имели ожирение различной степени на фоне сниженного уровня ЛГ. В нашей выборке не выявлено повышения кортизола ни в одной из исследуемых групп. Однако, неожиданно обнаружено статистически значимое снижение кортикостерона у пациенток с ПНЯ. Хочется обратить внимание, что в последние годы оценка продукции кортикостерона активно привлекает внимание исследователей и предлагается возможное создание молекул аналогов кортикостерона для лекарственной терапии [20, 21]. Мы полагаем, что, если наша находка будет подтверждена в дальнейших исследованиях будет необходимо детально изучить роль кортикостерона и его потенциальное значение как маркера патологических изменений при ПНЯ.

При анализе психоэмоционального статуса с помощью анкетирования пациентки с ПНЯ оказались особенно подвержены депрессивным расстройствам по данным нашего исследования. Ассоциация нарушений настроения и развития раннего истощения овариального резерва активно обсуждается в последние годы. Известно, что колебания уровня эстрогенов и, собственно, эстрогендефицит является одним из потенцирующих факторов нарушений настроения, поэтому женщины находятся в большей зоне риска по сравнению с мужчинами [22]. Однако авторы популяционного исследования с участием 290 пациенток отметили, что у 43% больных ПНЯ в анамнезе уже была депрессия, причём у 26% она была установлена до постановки гинекологического диагноза [23]. В другой работе Mínguez-Alarcón L. и соавт. выявили связь более высокого уровня стресса и сниженного количества антральных фолликулов и уровня АМГ среди различных групп населения (эти признаки рассматриваются в качестве латентной фазы первичной яичниковой недостаточности) [24]. Поэтому необходимы дальнейшие наблюдения, чтобы определить, существует ли причинно-следственная связь между ПНЯ и психологическим стрессом.

Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость полученных результатов состоит в подтверждении роли нарушений стероидогенеза в развитии вторичной аменореи, объединяющей различные варианты гипогонадизма (нормо-, гипо- и гипергонадотропной форм), что позволит включить использованный лабораторный метод для оценки стероидного

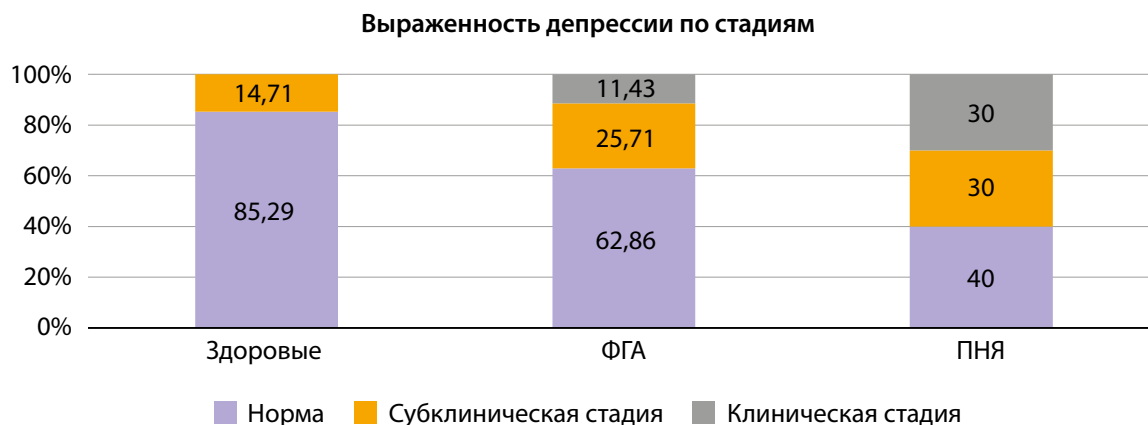


Рисунок 4. Стадии депрессии по HADS по группам.

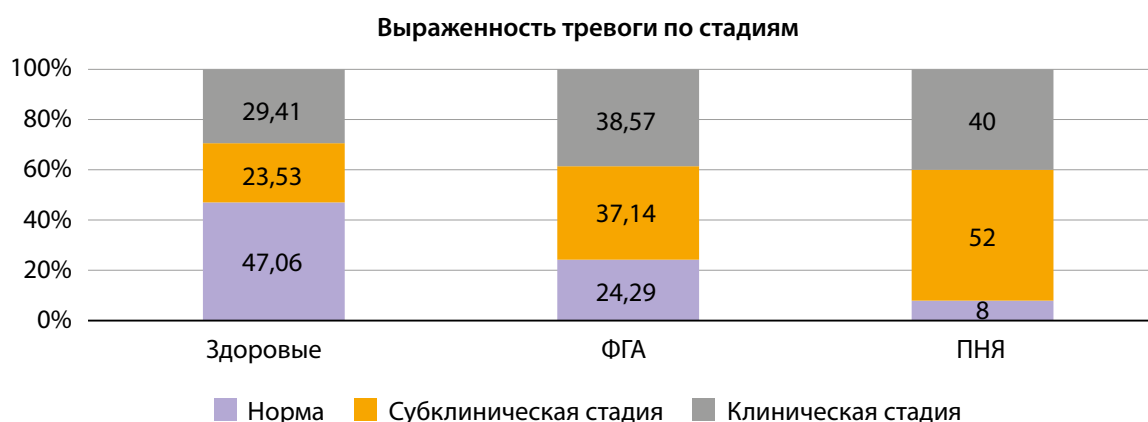


Рисунок 5. Стадии тревоги по HADS по группам.

Таблица 4. Частота отклонений по данным анкетирования HADS: депрессия

HADS: депрессия	1 группа здоровые (n=34)	2 группа ФГА (n=70)	3 группа ПНЯ (n=50)	p, χ^2 с поправкой Йетса
1 — норма	29 (85,29%)	44 (62,86%)	20 (40,00%)	$p_{1-2}=0,0342$ $p_{1-3}=0,0001$
2 — субклинически и клинически выраженная депрессия	5 (14,71%)	26 (37,14%)	30 (60,00%)	

Таблица 5. Частота отклонений по данным анкетирования HADS: тревога

HADS: тревога	1 группа здоровые (n=34)	2 группа ФГА (n=70)	3 группа ПНЯ (n=50)	p, χ^2 с поправкой Йетса
1 — норма	16 (47,06%)	17 (24,29%)	4 (8,00%)	$p_{1-2}=0,0343$ $p_{1-3}=0,0001$
2 — субклинически и клинически выраженная тревога	18 (23,53%)	53 (37,14%)	46 (52,00%)	

профиля крови в клинические рекомендации Минздрава России и оптимизировать тактику ведения пациенток с дополнением используемых ключевых лабораторных методик, основанных на ИФА, методами ВЭЖХ-МС/МС.

Ограничения исследования

У пациенток с ПНЯ не проводился генетический тест на синдром ломкой X-хромосомы (*FMR1*), однако с учетом обнаруженной сохранной адекватной эстрогенизации мы предполагаем отсутствие генетических аномалий у больных, включенных в данное исследование.

Так как исследование является одноцентровым (набор участниц проводился только в федеральном научном центре), возможность экстраполяции данных на общую популяцию может быть ограничена.

Следует отметить, что объемы выборки в каждой группе были относительно небольшими, что ограничивает степень обобщения полученных результатов и требует подтверждения данных в более масштабных исследованиях.

Направления дальнейших исследований

В дальнейшем планируется проспективное исследование с оценкой стероидного профиля крови пациенток после патогенетической гормональной терапии, а также более глубокое исследование психического статуса участниц с привлечением психиатра, специализирующегося в общесоматической сети, для выявления больных, требующих фармакологической коррекции тревожно-депрессивных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аменорея — клинический симптом, который является промежуточным патогенетическим звеном при различных эндокринопатиях, на которое мы можем воздействовать, чтобы предотвратить нарушения репродуктивной функции, в том числе бесплодие. Глюкокортикоиды игра-

ют важную роль в овуляции и формировании желтого тела и могут выступать в качестве медиатора подавления иммунитета или активатора воспаления, а женщины с патологией стероидогенеза чаще страдают менструальной дисфункцией и ановуляторным бесплодием. В данном исследовании, основанном на целевом метаболомном подходе с использованием технологии жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения, мы охарактеризовали метаболические особенности стероидогенеза пациенток с вторичной аменореей. Метод ВЭЖХ-МС/МС позволяет более достоверно и точно определить уровень не только основного гормона коры надпочечников — кортизола, но и других стероидов, их предшественников и метаболитов. Стероидный профиль крови имеет сходные характеристики у всех пациенток с длительной задержкой менструации, независимо от основного заболевания. Стрессовый фактор при хроническом воздействии может выступать как сопутствующее патогенетическое звено вторичной аменореи при различных эндокринопатиях (ФГА, ПНЯ), при этом гиперкортизолемиа не развивается. Дальнейшие исследования позволят улучшить алгоритм диагностики и ведения пациенток с различными формами гипогонадизма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023–2025 гг.

Конфликт интересов.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э. Клинические маски вторичной аменореи: лечение заболевания, а не симптома / К.Р. Бондаренко, Ю.Э. Доброхотова // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — № 8. — С. 206–219. [Bondarenko KR, Dobrokhotova YuE. Clinical masks of secondary amenorrhea: treatment of the disease rather than its symptom. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;8:206–218 (in Russ.).] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.8.206-218>
2. Saadedine M, Berga SL, Faubion SS, Shufelt CL. The silent pandemic of stress: impact on menstrual cycle and ovulation. *Stress*. 2025;28(1):2457767. doi: <https://doi.org/10.1080/10253890.2025.2457767>
3. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., и др. Трудности дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников: систематический обзор. // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т.71. — №1. — С.83–91. [Absatarova YuS, Evseeva YuS, Andreeva EN, et al. Difficulties of differential diagnosis of functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):83–91. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13529>
4. Bhaumik S, Lockett J, Cuffe J, Clifton VL. Glucocorticoids and Their Receptor Isoforms: Roles in Female Reproduction, Pregnancy, and Foetal Development. *Biology (Basel)*. 2023;12(8):1104. doi: <https://doi.org/10.3390/biology12081104>
5. Kala M, Nivsarkar M. Role of cortisol and superoxide dismutase in psychological stress induced anovulation. *General and comparative endocrinology*. 2016;225:117–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcygen.2015.09.010>
6. Biran D, Braw-Tal R, Gendelman M, et al. ACTH administration during formation of preovulatory follicles impairs steroidogenesis and angiogenesis in association with ovulation failure in lactating cows. *Domestic animal endocrinology*. 2015;53:52–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2015.05.002>
7. Omura T, Morohashi K. Gene regulation of steroidogenesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1995;53(1–6):19–25. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(95\)00036-y](https://doi.org/10.1016/0960-0760(95)00036-y)
8. Jeon H, Choi Y, Brännström M, et al. Cortisol/glucocorticoid receptor: a critical mediator of the ovulatory process and luteinization in human periovulatory follicles. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2023;38(4):671–685. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dead017>
9. Miodownik S, Sheiner E. Stress and Pregnancy Outcomes: A Review of the Literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2025;51(4):412–422. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1792002>
10. Stickel S, Wagels L, Wudarczyk O, et al. Neural correlates of depression in women across the reproductive lifespan - An fMRI review. *Journal of affective disorders*. 2019;246:556–570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.133>

11. Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: From clinical evidence to molecular mechanisms. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2022;66:101010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.101010>
12. Yu Y, Tan P, Zhuang Z, et al. Untargeted metabolomic approach to study the serum metabolites in women with polycystic ovary syndrome. *BMC medical genomics*. 2021;14(1):206. doi: <https://doi.org/10.1186/s12920-021-01058-y>
13. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
14. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):684-689. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.06.025>
15. Brundu B, Loucks TL, Adler LJ, et al. Increased cortisol in the cerebrospinal fluid of women with functional hypothalamic amenorrhea. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1561-1565. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2422>
16. Xu YP, Fu JC, Hong ZL, et al. Psychological stressors involved in the pathogenesis of premature ovarian insufficiency and potential intervention measures. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2024;40(1):2360085. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2024.2360085>
17. Bizuneh AD, Joham AE, Teede H, et al. Evaluating the diagnostic accuracy of androgen measurement in polycystic ovary syndrome: a systematic review and diagnostic meta-analysis to inform evidence-based guidelines. *Human reproduction update*. 2025;31(1):48-63. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae028>
18. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Аменорея и олигоменорея. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2024. [Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendacii. Amenoreja i oligomenoreja. Moscow: Ministerstvo zdavoohranenija RF; 2024. (In Russ.)]
19. Lord M, Jenkins SM, Sahni M. Secondary Amenorrhea. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 28, 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431055/>
20. Harno E, Cottrell EC, Keevil BG, et al. 11-Dehydrocorticosterone causes metabolic syndrome, which is prevented when 11 β -HSD1 is knocked out in livers of male mice. *Endocrinology*. 2013;154(10):3599-3609. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1362>
21. Livingstone DEW, Sooy K, Sykes C, et al. 5 α -Tetrahydrocorticosterone: A topical anti-inflammatory glucocorticoid with an improved therapeutic index in a murine model of dermatitis. *British journal of pharmacology*. 2024;181(8):1256-1267. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.16285>
22. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):E278-E287. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0613>
23. Allshouse AA, Semple AL, Santoro NF. Evidence for prolonged and unique amenorrhea-related symptoms in women with premature ovarian failure/primary ovarian insufficiency. *Menopause*. 2015;22:166-174. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000286>
24. Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Souter I, et al. Perceived stress and markers of ovarian reserve among subfertile women. *Reproductive biomedicine online*. 2023;46(6):956-964. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.01.024>

Рукопись получена: 15.10.2024. Одобрена к публикации: 01.11.2025. Опубликовано online: 01.11.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Евсеева Юлия Сергеевна** [Yulia S. Evseeva, MD, resident]; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова д. 11, 117292 [address: Moscow, st. Dmitry Ulyanov 11, 117292]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8189-1384>; Research ID: LOS-7286-2024; Scopus Author ID: 58699685600; SPIN-код: 7353-5883; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

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

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

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsy, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Анцупова Мария Анатольевна [Marya A. Antsupova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6266-7782>; SPIN-код: 9802-0221; e-mail: Antsupova.Marya@endocrincentr.ru

Овчаров Максим Викторович, к.х.н. [Maksim V. Ovcharov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-2034>; SPIN-код: 6999-1893; e-mail: ovcharov.maksim@endocrincentr.ru

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

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

Ужегова Жанна Ахсарбековна, н.с. [Zhanna A. Uzhegova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; SPIN-код: 6390-9586; e-mail: evseeva.julia09@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Иоутси В.А., Анцупова М.А., Овчаров М.В., Евсеева Ю.С., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Ужегова Ж.А. Диагностическое значение стероидного профиля крови при вторичной аменорее // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.90-99. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13685>

TO CITE THIS ARTICLE:

Absatarova YS, Andreeva EN, Ioutsy VA, Antsupova MA, Ovcharov MV, Evseeva YS, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR, Uzhegova ZA. Diagnostic value of the blood steroid profile in secondary amenorrhea. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):90-99. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13685>

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ИНТЕГРАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕЙРОПЕПТИДОВ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ АМЕНОРЕИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Ю.С. Евсеева^{1*}, Ю.С. Абсатарова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, В.А. Иоутси¹, С.А. Румянцев^{1,3}, Е.В. Шереметьева¹, О.Р. Григорян¹, Г.А. Мельниченко¹

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

²Российский университет медицины, Москва, Россия

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

Нейроэндокринная регуляция репродуктивной функции представляет собой сложную систему, основанную на интеграции сигналов между центральной нервной системой и периферическими органами. Особое внимание в последние годы уделяется роли нейропептидов (кисспептин, нейротрофический фактор мозга (BDNF) и орексины), в патогенезе заболеваний, сопровождающихся нарушениями менструального цикла. В обзоре подробно рассматриваются молекулярные механизмы нейропептидной регуляции при функциональной гипоталамической аменорее (ФГА), преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и синдроме поликистозных яичников (СПЯ).

Представлены данные исследований последних лет с использованием экспериментальных моделей, включающие стресс-индуцированные формы стойкого отсутствия эстрального цикла у лабораторных животных, а также имитации патологий СПЯ и ПНЯ, основанные на диетических и фармакологических воздействиях, соответственно. Дополнительно подробно рассмотрены и изучены публикации, демонстрирующие значимую роль нарушений нейропептидной передачи в патогенезе репродуктивных расстройств у женщин.

Интеграция фундаментальных исследований с клинической практикой не только способствует более глубокому пониманию патофизиологии аменореи, но и открывает широкие перспективы для разработки новых терапевтических подходов, таких как использование агонистов кисспептина или других препаратов, направленных на восстановление репродуктивной функции у женщин с различными формами менструальных дисфункций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Аменорея; преждевременная недостаточность яичников; функциональная гипоталамическая аменорея; синдром поликистозных яичников; бесплодие; кисспептин; нейрокинин В; орексин А; нейротрофический фактор роста; эксперимент.

NEUROENDOCRINE REGULATION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM: INTEGRATION OF RESEARCH OF NEUROPEPTIDE AND EXPERIMENTAL PATHOPHYSIOLOGY OF AMENORRHEA OF DIFFERENT GENESIS (LITERATURE REVIEW)

© Yulia S. Evseeva^{1*}, Yulia S. Absatarova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Vitaly A. Ioutsi¹, Sergey A. Roumiantsev^{1,3}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Olga R. Grigoryan¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian university of medicine, Moscow, Russia

³Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

Neuroendocrine regulation of reproductive function represents a complex system based on the integration of signals between the central nervous system and peripheral organs. In recent years, particular attention has been given to the role of neuropeptides — such as kisspeptin, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and orexins — in the pathogenesis of disorders associated with menstrual irregularities. This review provides a detailed analysis of the molecular mechanisms underlying neuropeptide regulation in functional hypothalamic amenorrhea (FHA), primary ovarian insufficiency (POI), and polycystic ovary syndrome (PCOS).

Recent experimental studies are summarized, including stress-induced models of persistent estrous cycle arrest in laboratory animals and simulation of PCOS and POI using dietary and pharmacological interventions, respectively. Additionally, the review highlights publications demonstrating the significant role of impaired neuropeptide signaling in the development of reproductive disorders in women.

The integration of fundamental research with clinical practice not only enhances our understanding of the pathophysiology of amenorrhea but also opens promising avenues for the development of novel therapeutic strategies, such as the use of kisspeptin agonists or other agents aimed at restoring reproductive function in women with various forms of menstrual dysfunction.

KEYWORDS: Amenorrhea; premature ovarian insufficiency; functional hypothalamic amenorrhea; polycystic ovary syndrome; infertility; kisspeptin; neurokinin B; orexin A; neurotrophic growth factor; experiment.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Регулярный менструальный цикл представляет собой высокочувствительный индикатор состояния нейроэндокринной системы и служит ключевым маркером репродуктивного здоровья женщин. В настоящее время наблюдается рост частоты менструальных дисфункций, что оказывает неблагоприятное влияние на фертильность и обуславливает растущую научную и клиническую актуальность данной проблемы.

В период 2018–2022 гг. средний возраст женщин в России при рождении первого ребенка составил 27 лет, второго — 31 год. По сравнению с демографическими показателями тридцатилетней давности (20 и 21 год, соответственно), прослеживается отчетливая тенденция к отсрочке материнства. Кроме того, современные социально-экономические изменения, в частности, смещение сроков вступления в брак, рост значимости профессиональной самореализации, а также увеличение распространенности нарушений менструального цикла, ожидаемо будут способствовать дальнейшему более позднему материнству [1].

Аменорея, представляя собой не самостоятельное заболевание, а клинический симптом множества патологий, привлекает все большее внимание исследователей и клиницистов, поскольку является одной из наиболее распространенных и значимых причин женского бесплодия. Это расстройство имеет важное клиническое значение, поскольку непосредственно влияет на репродуктивное здоровье женщины, снижает шансы на естественное зачатие и требует своевременной диагностики и специализированной терапии. Учитывая высокую распространенность и многообразие форм менструальных дисфункций, углубленное изучение механизмов их развития и поиск эффективных методов терапии остаются приоритетными задачами современной медицины. Наиболее распространенными причинами аменореи на сегодняшний день считаются функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), синдром поликистозных яичников (СПЯ), а также преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) [2].

Современные исследования все убедительнее подтверждают ключевую роль нейропептидов в нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции [3;4]. С клинической точки зрения особое значение приобретают работы, направленные на выяснение патогенетических механизмов нарушений нейропептидной передачи при длительном отсутствии менструаций различного генеза, что открывает перспективы для более точной диагностики и таргетной терапии.

ФГА представляет собой обратимое состояние, связанное с нарушением регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарной оси и характеризующееся снижением продукции гонадотропинов и эстрогенов. Согласно статистическим данным эта патология выявляется примерно в 25–35% случаев вторичной аменореи [5]. СПЯ — наиболее частое многофакторное эндокринное нарушение у женщин репродуктивного возраста, характеризующееся гиперандрогенией, нарушением овуляции и встречающееся у 17,4–52% пациенток с нарушениями менструального цикла [6]. ПНЯ, сопровождающаяся выраженным снижением овариального резерва, также

является частой причиной менструальной дисфункции; распространенность в популяции достигает 3,5% [7]. Вышеописанные нозологии, охватывающие значительную часть женского населения фертильного возраста, не только ухудшают репродуктивную функцию, но и способствуют развитию сопутствующей соматической и психосоциальной коморбидности. Несвоевременная диагностика и лечение данных патологий могут усугубить их течение и привести к стойкому бесплодию.

Одним из ключевых направлений современной нейроэндокринологии является изучение нейропептидных систем в регуляции секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Пристальное внимание уделяется так называемым KNDy-нейронам, секретирующим kisspeptin, нейрокинин В и динорфин. Эти нейроны формируют высокоспециализированную регуляторную сеть, обеспечивающую пульсирующий выброс ГнРГ. Установлено, что нейрокинин В стимулирует, а динорфин, напротив, подавляет высвобождение kisspeptina, осуществляя, таким образом, тонкую аутоинаптическую регуляцию гонадотропной функции и активируя соответствующие рецепторы — NK3R (рецептор нейрокинаина 3) и KOR (κ-опиоидный рецептор) [8].

Несмотря на значительный прогресс в изучении отдельных аспектов этих процессов, существующие сведения остаются фрагментарными и требуют дальнейшей систематизации, что и обуславливает высокую актуальность более углубленного изучения нейропептидов, как потенциальных диагностических маркеров и терапевтических мишеней у пациенток с нарушениями менструального цикла.

Создание экспериментальных моделей нарушений эстрального цикла на лабораторных животных является важным этапом в изучении механизмов развития и путей коррекции репродуктивных расстройств. Для моделирования аменореи используют различные подходы, включая стресс-индуцированное воздействие, диетическое ограничение, применение фармакологических препаратов и хирургическое вмешательство, позволяющие воспроизводить отклонения, возникающие на разных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Данные модели не только открывают возможности для детального изучения нейропептидов в гормональной регуляции репродуктивной системы, но и способствуют разработке эффективных диагностических и терапевтических подходов, что приобретает особую актуальность в контексте социально значимых заболеваний — СПЯ, ФГА и ПНЯ.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ НЕЙРОПЕПТИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Кисспептин — ключевой нейропептид репродуктивной системы

Кисспептин представляет собой ключевой регулятор нейроэндокринного контроля репродуктивной функции, выступая своеобразным «дирижером» всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Одним из центральных элементов данной системы являются ГнРГ-нейроны, локализованные в гипоталамусе и обеспечивающие ритмичное выделение гонадотропинов гипофизом, тем

самым стимулируя работу половых желез. Их активность напрямую зависит от действия ксиспептина — нейропептида, синтезируемого специализированными нейронами, сосредоточенными преимущественно в преоптической области и инфундибулярном ядре гипоталамуса. В последнем расположены KNDy-нейроны, экспрессирующие кроме ксиспептина еще и нейрокинин В, и динорфин. Их скоординированная активность определяет характер импульсной секреции ГнРГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Нейроны преоптической области, играют критическую роль в реализации положительной обратной связи, когда растущий фолликул выбрасывает максимальную концентрацию эстрадиола, приводя к преовуляторному пику ЛГ [8]. Помимо центрального действия, ксиспептин и его рецептор (KISS1R) также экспрессируются в фолликулах, однако их локальное значение остается недостаточно изученным. Несмотря на активное накопление знаний о гипоталамической ксиспептиновой сигнальной системе за последние три десятилетия, функции этого нейропептида в периферических звеньях репродуктивной регуляции, особенно в овариальной и эндометриальной ткани, по-прежнему требуют дальнейшего глубокого изучения.

В литературе описаны противоречивые результаты относительно клеточной локализации этих молекул. Представляют значительный интерес исследования, показывающие, что экспрессия гена *Kiss1* преимущественно наблюдается в гранулезных клетках фолликулов, в то время как KISS1R локализуется преимущественно в ооцитах [9; 10]. Эти данные свидетельствуют о наличии паракринного механизма взаимодействия между фолликулярными клетками и ооцитами, опосредованного ксиспептиновой системой, активность которой регулируют эстрогеновые рецепторы типа β . Возможно, внутриовариальный нейропептид выполняет роль локального модулятора, способствуя созреванию ооцитов и овуляции и напрямую воздействуя на рецепторный аппарат яйцеклетки [11]. Локальная ксиспептиновая сигнальная система, функционирующая вне зависимости от гипоталамического влияния, открывает новые перспективы для понимания внутриклеточных регуляторных путей, лежащих в основе фолликулогенеза, и подчеркивает потенциал данной молекулы в качестве биомаркера зрелости ооцита и терапевтической мишени при овуляторных нарушениях.

Проведены исследования о роли ксиспептина при патологиях женской половой системы. Хотя количественные характеристики нейропептида можно использовать для диагностики, следует отметить, что их сложно точно обнаружить при низких концентрациях с использованием современных методов измерения из-за короткого периода полураспада, что ограничивает их потенциальное клиническое применение [12-14].

ФГА — одна из наиболее распространенных причин вторичной аменореи, приводящая к стойкому отсутствию самостоятельных менструаций и бесплодию. Это состояние гипоестрогении, которое повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и снижает минеральную плотность костной ткани. ФГА характеризуется приобретенным подавлением физиологической пульсирующей секреции ГнРГ гипоталамусом при отсутствии идентифицируемой структурной причины и возникает в результате энергодифицита из-за чрезмерных физиче-

ских нагрузок, расстройств пищевого поведения, часто в сочетании с психологическим стрессом на фоне генетической предрасположенности, что приводит сначала к функциональному нормогонадотропному, а далее при сохранении негативных факторов — гипогонадотропному гипогонадизму [15].

Сообщается, что у женщин с ФГА наблюдаются более низкие уровни ксиспептина в сыворотке крови ($0,17 \pm 0,11$ нг/мл), чем у здоровых женщин контрольной группы ($0,3 \pm 0,36$ нг/мл) [16]. У пациенток с ФГА выявлена отрицательная корреляция между уровнем данного нейропептида и концентрацией кортизола в сыворотке крови. Дополнительно установлено, что при гипоталамической аменорее показатели циркулирующего ксиспептина снижены, при этом особенно низкие значения наблюдаются у пациенток с уровнем ЛГ $1,3 \pm 0,1$ мМЕ/мл по сравнению с пациентками с нормальными уровнями ЛГ ($3,3 \pm 0,4$ мМЕ/мл) [17]. У женщин с ФГА, помимо снижения уровня изучаемого нейропептида, выявлено уменьшение концентрации нейрокина В и повышение кортикотропин-рилизинг-гормона, что может свидетельствовать о нарушениях, затрагивающих нейропептидную регуляцию и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [18]. При этом экспрессия рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона и глюкокортикоидов в KNDy-нейронах инфундибулярного ядра подтверждает их возможную роль как посредников между стресс-индуцированными сигналами и регуляцией гонадной функции [19]. Это доказано в исследовании, в котором у самок мышей после овариэктомии наблюдалось снижение активации KNDy-нейронов аркуатного ядра (аналог инфундибулярного ядра у людей) после воздействия психосоциального стресса, индуцируемого в соответствии со стандартизированными протоколами. Аналогичным образом, воздействие различных неблагоприятных факторов снижало экспрессию *Kiss1* в гипоталамусе у самок мышей. Кроме того, введение кортикотропин-рилизинг-гормона или кортикостерона животным также снижает экспрессию *Kiss1* в гипоталамусе [20; 21].

В свете современных достижений молекулярной биологии и эндокринной гинекологии особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение локального распределения и концентрации нейропептидов непосредственно в тканях, что позволяет получить более полное представление о механизмах патогенеза репродуктивных нарушений. Так, в работе А.О. Abdelkareem и соавт. было продемонстрировано, что дефицит экспрессии ксиспептина и KISS1R может быть ассоциирован с нарушением регуляции матричных металлопротеиназ, сосудистого эндотелиального фактора роста и других сигнальных молекул, вовлеченных в процессы клеточной миграции, инвазии и ангиогенеза, что в совокупности приводит к нарушению ранней плацентации [22]. С другой стороны, нормогонадотропная форма аменореи — СПЯ — характеризуется персистирующей ановуляцией и повышенной продукцией андрогенов, что, в свою очередь, способствует формированию патологических изменений эндометрия, снижая его рецептивность и потенциально увеличивая риск репродуктивных потерь. Однако, как подчеркивают авторы, влияние овариальной гиперандрогении на экспрессию ксиспептина в ткани яичников остается практически

неизученным, что указывает на научную новизну и потенциальную значимость подобных исследований для выявления молекулярных мишеней при СПЯ и связанных с ним форм бесплодия. Дополнительные сведения той же исследовательской группы свидетельствуют о снижении экспрессии KISS1R в хорионических тканях эмбрионов как с euploidным, так и с aneuploidным набором хромосом у пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению с контрольной группой, что указывает на возможную роль сигнального пути кисспептина в механизмах ранней имплантации и формирования плаценты. Авторы подчеркивают, что для окончательного понимания причинно-следственных связей необходимо определить, является ли снижение активности кисспептиновой системы следствием или первопричиной нарушений плацентации [23]. Таким образом, изучение тканевой экспрессии нейропептидов открывает новые горизонты в понимании патофизиологии репродуктивных расстройств, включая СПЯ, ановуляцию и привычное невынашивание, а также закладывает основу для разработки диагностических и терапевтических стратегий, основанных на молекулярных мишенях.

У женщин с овариальной гиперандрогенией в крови выявлены повышенные уровни циркулирующего кисспептина, что указывает на его потенциальное участие в патогенезе данного состояния [24]. Отклонения в экспрессии нейропептида ассоциированы с дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что, в свою очередь, усиливает пульсацию ЛГ, снижает уровень фолликулостимулирующего гормона и нарушает соотношение данных гонадотропинов [25]. Поскольку изучаемая молекула выступает центральным индуктором секреции ГнРГ и ЛГ, предполагается, что гиперэкспрессия кисспептина при СПЯ может быть причиной гормонального дисбаланса. В систематическом обзоре с метаанализом 2019 г. обнаружено статистически значимое повышение циркулирующего кисспептина у пациенток с СПЯ независимо от индекса массы тела [26], что подтверждается рядом других исследований [27].

Связь между кисспептиновой системой и ПНЯ представляет собой перспективное научное направление, особенно в свете недавних экспериментальных данных. В исследовании S.T. Ruohonen и соавт. у мышей с селективной элиминацией рецепторов к кисспептину в ооцитах наблюдались ановуляция, снижение уровня половых стероидов и признаки истощения овариального резерва, несмотря на сохранение гипоталамической экспрессии KISS1R и нормальные уровни гонадотропинов, что указывает на критическую роль периферических эффектов кисспептина в поддержании функции яичников [28].

Таким образом, работы, посвященные изучению кисспептиновой системы, открывают новые перспективы в понимании патогенеза аменорей различного генеза и могут способствовать разработке инновационных диагностических и терапевтических подходов для улучшения репродуктивного здоровья женщин.

Нейротрофический фактор головного мозга

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) — белок семейства нейротрофинов, экспрессируется в основном в нервной ткани. Основная функция BDNF заключается в индукции и контроле роста нейронов

в процессе развития мозга. Доказано, что данный нейропептид участвует в возникновении возрастных патологий, когнитивных нарушений, расстройств пищевого поведения, депрессии и шизофрении [29]. Интересно, что BDNF также присутствует в фолликулярной жидкости, где он стимулирует созревание ооцитов [30].

BDNF является известным фактором роста, который продуцируют гранулезные клетки фолликулов. Его рецептор - TrkB, преимущественно экспрессируется в ооцитах, а взаимодействие BDNF с рецептором активирует сигнальный путь ERK1/2 [31; 32]. Примечательно, что уровень экспрессии BDNF значительно ниже в фолликулах женщин в возрасте 61–64 лет по сравнению с более молодой группой участниц (29–35 лет), что указывает на возможную роль снижения его уровня в возрастном ухудшении качества ооцитов [33].

Вышеописанный нейротрофин в последние годы активно исследуют у женщин при гипоестрогенных состояниях. Ряд независимых исследований продемонстрировал, что уровни BDNF в крови существенно снижаются у пациенток с ФГА и у женщин в постменопаузе, что позволяет рассматривать данный нейропептид как потенциальный маркер нарушения центральной и периферической нейроэндокринной регуляции [34–36].

В работе A. Podfigurna-Stopa и соавт. [34] было показано статистически значимое снижение концентрации BDNF у пациенток с ФГА по сравнению с женщинами репродуктивного возраста с нормальной менструальной функцией. Похожие результаты были получены и в более раннем исследовании S. Begliuomini и соавт. [35], в котором также было установлено, что уровень BDNF в сыворотке варьирует в зависимости от гормонального статуса и уровней половых стероидов. Кроме того, P. Drakopoulos и соавт. [36] обратили внимание на суточные колебания уровней этого белка у женщин с ФГА, что отражает тонкую циркадианную регуляцию нейротрофинов при функциональных расстройствах центрального происхождения.

В исследовании 2025 г. ученые под руководством J. Zhou указывают, что BDNF — ключевой активный компонент секрета мезенхимальных стромальных клеток, полученных из пуповины человека (hUC-MSC-sec), способный улучшать качество ооцитов и тем самым повышать потенциал их дальнейшего эмбрионального развития [37]. Данное утверждение было подтверждено экспериментом с добавлением блокирующего антитела против BDNF и специфического ингибитора рецептора TrkB в hUC-MSC-sec, что привело к значительному снижению частоты выброса первого полярного тельца (PB1) и увеличению числа аномальных митотических веретен. И напротив, введение BDNF значительно увеличивает частоту выброса PB1, снижает долю анеуплоидных ооцитов и способствует деградации материнской матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в стареющих ооцитах мышей *in vitro*. Дополнительно, положительные эффекты BDNF установлены в экспериментах *in vivo*, где наблюдалось улучшение формирования митотического веретена и развития эмбрионов, активируя сигнальный путь ERK1/2 [38].

Предполагается, что в период беременности плацента служит важным источником BDNF для плода, способствуя синтезу данного нейротрофического фактора, а также обеспечивая транспорт материнского нейро-

пептида в кровотока [39]. Недавнее исследование ученых из Китая подтвердило ключевую роль BDNF в функционировании яичников, показав, что снижение его экспрессии в плаценте беременных мышей ассоциировано с обеднением овариального резерва у потомства уже в период внутриутробного развития, что позднее приводит к ПНЯ во взрослом возрасте. Это проявлялось в уменьшении числа гоноцитов и фолликулов, особенно примордиальных, у мышей в возрасте одной недели, одного, двух и четырех месяцев после рождения. У месячных мышей отмечалось уменьшение количества ооцитов, получаемых после стимуляции овуляции, что указывает на возможную нечувствительность животных к препаратам, используемых в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий. Механизмы, с помощью которых BDNF способствует поддержанию жизнедеятельности яичников в долгосрочной перспективе, мало изучены. На основании известных функций BDNF в других типах клеток и тканях предположено, что нокаут гена *Bdnf* в плаценте потенциально нарушает пролиферацию первичных половых клеток посредством активации апоптоза в гоноцитах и повышения уязвимости последних к окислительному стрессу [40].

В работе польской группы исследователей под руководством А. Czyzyk и соавт. BDNF впервые был количественно оценен у пациенток с ПНЯ [41]. Согласно полученным данным, его концентрация составила $429,25 \pm 65,52$ пг/мл, что было статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ($479,75 \pm 34,75$ пг/мл; $p=0,0345$). Несмотря на схожую тенденцию к снижению BDNF при ПНЯ и ФГА, стоит отметить различие в патогенезе этих состояний: если ФГА представляет собой обратимое гипогонадотропное расстройство, связанное с нарушением гипоталамической активности, то ПНЯ характеризуется органическим истощением фолликулярного аппарата и гипергонадотропным гипогонадизмом. Тем не менее, в обоих случаях выявлено снижение уровней BDNF, что может свидетельствовать о нарушении нейротрофической поддержки репродуктивной системы. Возможно, именно аменорея и является ключом к разрешению этого противоречивого факта, что наиболее подчеркивает важность и актуальность исследований, посвященных этой теме.

Орексины

С момента открытия орексинов было установлено их участие в контроле репродуктивной нейроэндокринной оси, однако конкретные механизмы их действия в яичниках оставались до конца не изученными [42]. В последние годы растет научный интерес к роли орексинов в патогенезе гинекологических и эндокринных нарушений, что обусловлено их многофункциональностью и участием в регуляции как центральных, так и периферических процессов. Исследования в области эндокринной гинекологии рассматривают участие орексина-А в таких состояниях, как ФГА, СПЯ, эндометриоз, а также в нарушениях циркадианного ритма и сна, часто сопутствующих репродуктивным патологиям. Несмотря на функциональные связи орексинов с гипоталамо-гипофизарной регуляцией, большинство клинических исследований ограничиваются определением уровня орексина-А в периферической крови, что сопряжено с методологиче-

скими трудностями и ограниченной информативностью, учитывая их центральное происхождение и низкую концентрацию нейропептидов в сыворотке.

В работе Е. Yilmaz и соавт. было показано, что у женщин с СПЯ уровень орексина-А в сыворотке крови статистически значимо ниже, чем у здоровых женщин контрольной группы. Более того, авторы обнаружили отрицательные корреляции между концентрацией орексина-А и рядом клинических и гормональных параметров, включая систолическое артериальное давление, гирсутое число по шкале Ферримана-Галлвея, уровни ЛГ и свободного тестостерона [43]. Предполагается, что снижение уровня данного орексина может быть связано с гиперандрогенией или инсулинорезистентностью, однако точные механизмы остаются неясными. Учитывая важную роль орексинов в регуляции энергетического обмена, аппетита и нейроэндокринной активности, необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение того, является ли снижение концентрации орексина-А вторичным по отношению к метаболическим нарушениям при СПЯ, или же это звено первичной патогенетической цепи, влияющей на гонадотропную дисфункцию и клинические проявления синдрома [44].

Фундаментальные исследования, направленные на выявление молекулярных и клеточных механизмов регуляции репродуктивной системы, имеют важное значение для понимания патогенеза гинекологических заболеваний и разработки новых методов лечения женского бесплодия. В частности, работа М. Safdar и соавт. посвящена изучению орексина-А при апоптозе и пролиферации гранулезных клеток, а также механизмов, лежащих в основе его действия через сигнальные пути АКТ/ERK1/2 и факторов, связанных с фолликулогенезом [45]. Показано, что орексин-А через взаимодействие с рецептором OX1R предотвращает запрограммированную гибель гранулезных клеток. Подавление экспрессии рецептора OX1R ведет к снижению экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и увеличению апоптоза гранулезных клеток посредством активации каспаз-3-зависимого пути и повышенной экспрессии проапоптотических факторов Bax и TNF- α с одновременным снижением антиапоптотического белка Bcl-2. Семейство пептидов Bcl-2 участвует в опосредованном митохондриями апоптотическом пути и рассматривается как ключевой фактор, контролирующий запрограммированную гибель половых клеток у женщин [46]. Кроме того, орексин-А влияет на клеточный цикл гранулезных клеток, предотвращая их задержку в S-фазе. Данный нейропептид опосредует экспрессию ооцитарных факторов BMP15 (костный морфогенетический белок 15) и GDF9 (фактор роста и дифференцировки 9), критически важных для нормального роста и созревания фолликулов [47]. Полученные данные указывают на значимую регуляторную роль орексина-А и его рецептора OX1R в поддержании физиологии яичников, подчеркивая значение этой сигнальной оси не только в фундаментальных аспектах репродуктивной биологии, но и в клинической практике. Это открывает перспективы использования орексина-А в качестве потенциальной терапевтической мишени для разработки новых стратегий коррекции женского бесплодия, вызванного нарушением процессов фолликулогенеза и овуляции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АМЕНОРЕИ: ВЫЯВЛЕНИЕ БАЗОВЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ, МОЛЕКУЛЯРНЫХ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА

Для изучения фундаментальных процессов возникновения и патогенеза аменореи с позиции нейроэндокринологии учеными используются лабораторные животные. Впервые подобная работа проведена F. Gaytan и соавт., в которой изучалась кисспептиновая сигнальная система в яичнике, дефект которой провоцирует развитие ПНЯ. У мышей с дефицитом KISS1R зарегистрировано преждевременное снижение частоты овуляции, за которым следовала прогрессирующая потеря антральных фолликулов, ооцитов и сокращение всех категорий преантральных фолликулов, что сопровождалось снижением фертильности. Далее у мышей в возрасте более 48 недель наблюдались атрофические яичники, отсутствие растущих фолликулов и желтых тел. Более того, авторы выявили, что нарушение фолликулогенеза и ановуляция, связанные с отсутствием KISS1R, не устраняются стимуляцией гонадотропинами. Полученные результаты свидетельствуют о наличии прямой овариальной роли кисспептина, реализуемой через аутокринно-паракринные механизмы, нарушение которых может способствовать развитию ПНЯ [48].

Примечательно исследование S.T. Ruohonen и соавт., в котором изучена передача сигнала кисспептина в ооците на лабораторных животных. В ходе эксперимента была создана линия мышей с абляцией KISS1R в ооцитах. У животных сохранялась инициация полового созревания при отсутствии клинических и морфологических признаков гипогонадизма. Однако уже в возрасте 2 месяцев у 40% мышей обнаружены гистологические признаки овариальной недостаточности и ановуляции. Пенетрантность фенотипа прогрессировала с возрастом, причем 80% и 100% самок показали полную овуляторную недостаточность со снижением уровня половых стероидов к 6 и 10 месяцам, соответственно, несмотря на неизменную экспрессию гипоталамического KISS1R и уровни гонадотропинов. Таким образом, нарушение регуляции сигналов кисспептина в ооците может быть основной и ранее незамеченной причиной некоторых форм ПНЯ у женщин [28].

В работе I. Velasco и соавт. проведен анализ функций кисспептина, экспрессируемого как совместно с нейрокинином В и динорфином, так и изолированно. Чтобы разделить физиологические эффекты нейропептида, полученного из разных субпопуляций кисспептиновых нейронов, была реализована условная абляция *Kiss1* в KNDу-нейронах *in vivo* на лабораторных животных. У мышей наблюдалось снижение содержания кисспептина в аркуатном ядре гипоталамуса с более выраженным подавлением у самок, что было заметно в младенческо-пубертатном возрасте. Напротив, уровень нейрокинаина В был полностью сохранен. Несмотря на снижение кисспептина в аркуатном ядре, старт полового созревания был нормальным у выведенных мышей обоих полов. Однако у молодых взрослых самок наблюдались нарушения пульсации ЛГ и уровня половых стероидов с подавлением базальной концентрации и предовуляторного пика ЛГ, снижение фертильности и развитие преждевременной овариальной недостаточности [49].

Перспективно исследование под руководством A.I. Ahmed и соавт., посвященное изучению роли некоди-

рующих РНК (нкРНК) мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BM-MSC) и их взаимодействию с системой инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — кисспептин в экспериментальной модели ПНЯ, индуцированной циклофосфамидом (ЦФ) — гонадотоксичным алкилирующим агентом. Трансплантация BM-MSC крысам с моделью ПНЯ способствовала восстановлению активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что сопровождалось повышением экспрессии ИФР-1 и кисспептина в яичниках и гипоталамусе, снижением апоптоза гранулезных клеток, а также улучшением стероидогенеза, ангиогенеза, энергетического обмена и показателей окислительного стресса. Было показано, что BM-MSC экспрессируют повышенные уровни антиапоптотических длинных нкРНК и микроРНК, которые смягчали проявления овариальной недостаточности [50].

Создание экспериментальной модели ФГА имеет определенные сложности в связи особенностями ее этиологии. Известно, что этот тип аменореи возникает на фоне голодания, избыточных физических нагрузок, а также на фоне психоэмоциональных нарушений (например, при депрессии) [51]. Таким образом, возникают этические вопросы при воссоздании данных условий. Так как формирование условий психоэмоционального стресса на животных сложно осуществимо, то создать избыточную физическую нагрузку и голодание вполне реально. В своей работе L. Frintrap и соавт. разработали экспериментальную модель ФГА, при которой смертность лабораторных животных низкая. Крысы линии Wistar имели круглосуточный доступ к беговому колесу и получали 40% от своего базового потребления пищи до тех пор, пока не было достигнуто снижение веса на 20% или 25%. Далее этот вес тела поддерживался в течение двух недель, инициируя хроническое голодание. Полное отсутствие эстрального цикла было определено, как первичный исход. Резкое ограничение калорийности корма привело к нарушению цикла у 58% животных, а при хроническом голодании отмечалось его полное угасание [52].

Несмотря на наличие множества экспериментальных моделей СПЯ, большинство из них лишь частично воспроизводят характерные репродуктивные и метаболические фенотипы. У грызунов СПЯ моделируется с использованием различных подходов, включая пренатальное и постнатальное введение андрогенов, эстрогенов, ингибиторов ароматазы, высокожировой диеты и генетических манипуляций [53; 54]. Наибольшее распространение получили модели, основанные на применении летрозолола и высокожировой диеты, ввиду их способности воссоздавать морфологические, гормональные и метаболические особенности гиперандрогении овариального генеза [55]. Летрозол индуцирует ряд репродуктивных нарушений, типичных для СПЯ, включая увеличение массы тела, гипертекоз и ановуляцию [56], однако не вызывает выраженных метаболических сдвигов (инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия). Напротив, модели, основанные только на высокожировой диете, демонстрируют выраженные метаболические нарушения, аналогичные таковым у пациентов с метаболическим фенотипом СПЯ [57]. В исследовании S. Mirseyyed и соавт. разработана комбинированная модель синдрома на крысах линии Sprague Dawley с использованием летрозолола и новой высокожировой диеты для оценки гормонального, метаболического, окислительного

и воспалительного статуса. Наиболее выраженные эндокринные и метаболические нарушения отмечались в группе с комбинированным воздействием, включая повышение уровня андрогенов, нарушение углеводного и липидного обмена, транскрипционную гиперактивацию воспалительных сигнальных каскадов и биомаркеров окислительного стресса (активных форм кислорода и малонового альдегида) при снижении активности антиоксидантных ферментов [58]. Таким образом, совмещение терапии летрозолом с высококалорийным рационом индуцирует воспалительный ответ и окислительный стресс, формируя модель СПЯ, достоверно отражающую как гормональные, так и метаболические нарушения, характерные для клинической картины данного синдрома.

Создание экспериментальной модели ПНЯ сопряжено с рядом ограничений, обусловленных многообразием этиологических факторов, включая аутоиммунные, ятрогенные и генетические причины, при этом в клинической практике до 70% случаев остаются идиопатическими. Имитация аутоиммунного оофорита у лабораторных животных в рамках моделирования ПНЯ в настоящее время не представляется возможной. Таким образом, большинство моделей создаются путем резекции яичников или введения цитостатиков. D. Li и соавт. разработали модель ПНЯ у крыс путем двусторонней резекции яичников на 75% их объема. В отличие от полной овариэктомии, такая процедура не вызывала выраженного ухудшения общего состояния животных, но приводила к значимым нарушениям репродуктивной функции, что обеспечивало ее пригодность для последующих исследований. После операции отмечались сбои эстрального цикла, включая достоверное удлинение диэструса и снижение частоты овуляторных циклов ($P < 0,01$), что подтверждает успешность моделирования ПНЯ [59].

В работе G. Lu для воспроизведения овариальной недостаточности у крыс использовали дозозависимое введение ЦФ. Самки были распределены на четыре группы: контроль (0,9% NaCl) и три экспериментальные (ПНЯ-1, ПНЯ-2, ПНЯ-3), получавшие ЦФ в дозах 25, 50 и 100 мг/кг в первый день, далее по 8 мг/кг в течение 14 дней. Эффективность моделирования оценивали по эстральному циклу, уровню стероидов, объему яичников и фолликулярному резерву. Наиболее выраженные нарушения наблюдались в группе ПНЯ-2, включая достоверное снижение массы яичников, истощение фолликулярного пула и морфологические признаки атрофии. Гистологический анализ подтвердил долговременные повреждения, включая потерю примордиальных фолликулов и атрезию. Умеренная доза ЦФ (50 мг/кг + 8 мг/кг × 14 дней) признана оптимальной для воспроизводимой индукции ПНЯ при сохранении высокой выживаемости животных, что делает данную модель релевантной по клинико-морфологическим параметрам [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные представления о нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции свидетельствуют о сложной и многокомпонентной системе взаимодействия различных нейропептидов, обеспечивающих координацию процессов, критически важных для женского здоровья. Особую роль в поддержании нормального менструального цикла и фертильности играют ксипептин, BDNF, орексины

и другие сигнальные молекулы, участвующие в регуляции продукции ГнРГ и энергетического обмена.

Ксипептин, являющийся ключевым активатором гонадотропной функции, обеспечивает запуск и поддержание секреции ГнРГ и, тем самым, регулирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. BDNF — молекула с выраженными нейротрофическими и нейропластическими свойствами, принимает участие в развитии гипоталамических структур, вовлеченных в регуляцию женской половой системы. Орексины, наряду с участием в контроле бодрствования и энергетического баланса, играют важное значение в интеграции метаболических и гормональных сигналов. Нарушение скоординированного взаимодействия нейропептидов может приводить к устойчивым сбоям в работе репродуктивной оси, в частности к формированию различных форм аменореи.

Одной из серьезных проблем, ограничивающих возможность клинической интерпретации полученных данных, остается трудность точного определения уровней нейропептидов в системной циркуляции. Их низкие концентрации в периферической крови, высокая чувствительность к внешним воздействиям, быстрый метаболизм и вариабельность суточных колебаний существенно затрудняют использование этих молекул в качестве рутинных биомаркеров. В этой связи особую актуальность приобретают экспериментальные исследования на лабораторных животных, которые позволяют не только проследить каскадные механизмы регуляции, но и оценить влияние модификации нейропептидных сигналов на функциональное состояние репродуктивной системы. Такие модели создают основу для разработки новых диагностических подходов, направленных на раннюю идентификацию нарушений, а также открывают перспективы для таргетной терапии, способной модулировать активность нейропептидных путей.

Дальнейшее углубленное изучение нейропептидов как регуляторных и сигнальных молекул представляет собой важное направление в борьбе с ухудшением репродуктивного здоровья. Это особенно важно в контексте профилактики бесплодия, снижения сердечно-сосудистых рисков, связанных с гипоестрогенными состояниями, и разработки стратегий активного женского долголетия. Интеграция фундаментальных знаний в клиническую практику позволит существенно расширить диагностические и терапевтические горизонты, способствуя сохранению и укреплению репродуктивного потенциала женщин в течение всей жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания №123021300169-4 «Эпигенетические предикторы и метаболомная составляющая аменореи различного генеза у женщин репродуктивного возраста», 2023-2025 гг.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/RPN22/reports.html
2. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Аменорея. — М.: Министерство здравоохранения РФ; 2021. [Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendacii. Amenoreja. Moscow: Ministerstvo zdavoohranenija RF; 2021. (In Russ.).]
3. Koyasombat K, Tsoutsouki J, Patel AH, et al. Kisspeptin and neurokinin B: roles in reproductive health. *Physiological reviews*. 2025;105(2):707-764. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2024>
4. de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the Kiss1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(19):10972-10976. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>
5. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2020;11:2042018820945854. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018820945854>
6. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews. Endocrinology*. 2018;14(5):270-284. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
7. Li M, Zhu Y, Wei J, et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023;26(2):95-102. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
8. Patel AH, Koyasombat K, Pierret A, et al. Kisspeptin in functional hypothalamic amenorrhea: Pathophysiology and therapeutic potential. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2024;1540(1):21-46. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.15220>
9. Chakravarthi VP, Khristi V, Ghosh S, et al. ESR2 is essential for gonadotropin-induced Kiss1 expression in granulosa cells. *Endocrinology*. 2018;159:3860-73. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00608>
10. Chakravarthi VP, Ghosh S, Housami SM, et al. ERβ regulated ovarian kisspeptin plays an important role in oocyte maturation. *Molecular and cellular endocrinology*. 2021;527:111208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111208>
11. Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges. *Fertility and sterility*. 2020; 114:465-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.038>
12. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов (обзор). // *Журнал медико-биологических исследований*. — 2018. — Т.6. — №3 — С.270-283. [Tsirkina VI, Trukhina SI, Trukhin AN. Oksitotsin: sintez, vydelenie, metabolizm i reguljatsiya etikh protsessov (obzor) // *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanii*. 2018;6(3):270-283. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.3.270>
13. Matsui H, Asami T. Effects and therapeutic potentials of kisspeptin analogs: regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Neuroendocrinology*. 2014;99(1):49-60. doi: <https://doi.org/10.1159/000357809>
14. Kotanidou S, Nikolettos N, Kritsotaki N, et al. Kisspeptins Regulating Fertility: Potential Future Therapeutic Approach in Infertility Treatment. *Journal of clinical medicine*. 2025;14(10):3284. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14103284>
15. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., и др. Трудности дифференциальной диагностики функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников: систематический обзор. // *Проблемы Эндокринологии*. 2025. — Т.71. — №1 — С.83-91. [Absatarova Yu.S., Evseeva Yu.S., Andreeva E.N., et al. Difficulties of differential diagnosis of functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):83-91. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13529>
16. Podfigurna A, Szeliga A, & Meczekalski B. Serum kisspeptin and corticotropin-releasing hormone levels in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*. 2020; 1(1), 37-42. doi: <https://doi.org/10.53260/grem.201017>
17. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatility in patients with functional hypothalamic amenorrhea. *Endocrine*. 2020;70(3):635-643. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02481-4>
18. Szeliga A, Podfigurna A, Bala G, Meczekalski B. Decreased neurokinin B as a risk factor of functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2023;39(1):2216313. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2216313>
19. Ozawa H. Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reproductive medicine and biology*. 2021;21(1):e12419. doi: <https://doi.org/10.1002/rmb.12419>
20. Yang JA, Song CI, Hughes JK, et al. Acute Psychosocial Stress Inhibits LH Pulsatility and Kiss1 Neuronal Activation in Female Mice. *Endocrinology*. 2017;158(11):3716-3723. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00301>
21. Kinsey-Jones JS, Li XF, Knox AM, et al. Down-regulation of hypothalamic kisspeptin and its receptor, Kiss1r, mRNA expression is associated with stress-induced suppression of luteinizing hormone secretion in the female rat. *Journal of neuroendocrinology*. 2009;21(1):20-29. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01807.x>
22. Abdelkareem AO, Alotaibi FT, AlKusayer GM, et al. Immunoreactivity of Kisspeptin and Kisspeptin Receptor in Eutopic and Ectopic Endometrial Tissue of Women With and Without Endometriosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 2020;27(9):1731-1741. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00167-w>
23. Abdelkareem AO, Gebil SM, AbdelHafez FF, et al. Kisspeptin and kisspeptin receptor immunoreactivity in euploid and aneuploid chorionic decidua tissues of recurrent pregnancy losses. *F&S science*. 2023;4(1):56-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2022.10.002>
24. Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, et al. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(5):3089. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19053089>
25. Witche SF, Tena-Sempere M. The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic implications. *Fertility and sterility*. 2013;100(1):12-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.024>
26. Varikasuvu SR, Prasad VS, Vamshika VC, et al. Circulatory metastin/kisspeptin-1 in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis with diagnostic test accuracy. *Reproductive biomedicine online*. 2019;39(4):685-697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.018>
27. Akad M, Socolov R, Furnică C, et al. Kisspeptin Variations in Patients with Polycystic Ovary Syndrome-A Prospective Case Control Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022;58(6):776. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58060776>
28. Ruohonen ST, Gaytan F, Usseglio Gaudi A, et al. Selective loss of kisspeptin signaling in oocytes causes progressive premature ovulatory failure. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2022;37(4):806-821. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deab287>
29. Mattson MP, Duan W, Wan R, Guo Z. Prophylactic activation of neuroprotective stress response pathways by dietary and behavioral manipulations. *NeuroRx: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2004;1(1):111-116. doi: <https://doi.org/10.1602/neuron.1.1.111>
30. Wang X, Sun Z, Zhen J, Yu Q. Brain-derived neurotrophic factor from follicular fluid is positively associated with rate of mature oocytes collected and cleavage rate in intracytoplasmic sperm injection patients. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2011;28(11):1053-1058. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9635-4>
31. Harel S, Jin S, Fisch B, et al. Tyrosine kinase B receptor and its activated neurotrophins in ovaries from human fetuses and adults. *Molecular human reproduction*. 2006;12(6):357-365. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gal033>
32. Li C, Sui C, Wang W, et al. Baicalin Attenuates Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation-Induced Injury by Modulating the BDNF-TrkB/PI3K/Akt and MAPK/Erk1/2 Signaling Axes in Neuron-Astrocyte Cocultures. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:599543. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.599543>
33. Qin X, Zhao Y, Zhang T, et al. TrkB agonist antibody ameliorates fertility deficits in aged and cyclophosphamide-induced premature ovarian failure model mice. *Nature communications*. 2022;13(1):914. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28611-2>

34. Podfigurna-Stopa A, Casarosa E, Luisi M, et al. Decreased plasma concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with functional hypothalamic amenorrhea [published correction appears in *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jan;30(1):82]. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(9):817-820. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.813472>;
35. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(4):995-1002. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/del479>
36. Drakopoulos P, Casarosa E, Bucci F, et al. Diurnal Variation of Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Neuroendocrinology*. 2015;101(3):256-262. doi: <https://doi.org/10.1159/000381456>
37. Zhou J, Li C, Mi X, et al. BDNF secreted by mesenchymal stem cells improves aged oocyte quality and development potential by activating the ERK1/2 pathway. *Cell communication and signaling: CCS*. 2025;23(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02137-8>
38. Sha QQ, Dai XX, Dang Y, et al. A MAPK cascade couples maternal mRNA translation and degradation to meiotic cell cycle progression in mouse oocytes. *Development (Cambridge, England)*. 2017;144(3):452-463. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.144410>
39. Kodomari I, Wada E, Nakamura S, Wada K. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. *Neurochemistry international*. 2009;54(2):95-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.11.005>
40. Liu B, Liu Y, Li S, et al. Depletion of placental brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is attributed to premature ovarian insufficiency (POI) in mice offspring. *Journal of ovarian research*. 2024;17(1):141. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01467-4>
41. Czyzyk A, Filipowicz D, Podfigurna A, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma concentration in patients diagnosed with premature ovarian insufficiency (POI). *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2017;33(5):413-417. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1290073>
42. Nakabayashi M, Suzuki T, Takahashi K, et al. Orexin-A expression in human peripheral tissues. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;205(1-2):43-50. doi: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(03\)00206-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(03)00206-5)
43. Yilmaz E, Celik O, Celik N, et al. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(4):388-390. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.754874>
44. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н. Нейроэндокринные особенности патогенеза синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №5. — С.107-114. [Absatarova Yu.S., Evseeva Yu.S., Andreeva E.N. Neuroendocrine features of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):107-114. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13350>
45. Safdar M, Liang A, Rajput SA, et al. Orexin-A Regulates Follicular Growth, Proliferation, Cell Cycle and Apoptosis in Mouse Primary Granulosa Cells via the AKT/ERK Signaling Pathway. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021;26(18):5635. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26185635>
46. Kim MR, Tilly JL. Current concepts in Bcl-2 family member regulation of female germ cell development and survival. *Biochimica et biophysica acta*. 2004;1644(2-3):205-210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2003.10.012>
47. Paulini F, Melo EO. The role of oocyte-secreted factors GDF9 and BMP15 in follicular development and oogenesis. *Reproduction in domestic animals = Zuchtthygiene*. 2011;46(2):354-361. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2010.01739.x>
48. Gaytan F, Garcia-Galiano D, Dorfman MD, et al. Kisspeptin receptor haplo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion [published correction appears in *Endocrinology*. 2015 Sep;156(9):3402. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1591>]. *Endocrinology*. 2014;155(8):3088-3097. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1110>
49. Velasco I, Franssen D, Daza-Dueñas S, et al. Dissecting the KNDy hypothesis: KNDy neuron-derived kisspeptins are dispensable for puberty but essential for preserved female fertility and gonadotropin pulsatility. *Metabolism*. 2023;144:155556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155556>
50. Ahmed AI, Dowidar MF, Negm AF, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells expressing Neat-1, Hotair-1, miR-21, miR-644, and miR-144 subsided cyclophosphamide-induced ovarian insufficiency by remodeling the IGF-1-kisspeptin system, ovarian apoptosis, and angiogenesis. *Journal of ovarian research*. 2024 Sep 12;17(1):184. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01498-x>. Erratum in: *J Ovarian Res*. 2024 Nov 29;17(1):239. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01564-4>.
51. Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю., Иванец Т.Ю., Чернуха Г.Е. Дифференциальная диагностика различных форм функциональной гипоталамической аменореи. // *Гинекология*. 2019. — Т.21. — №4 — С.14–18. [Gusev DV, Kuznetsov SY, Ivanets TY, Chernukha GE. Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecology*. 2019;21(4):14–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190525>
52. Frintrop L, Trinh S, Liesbrock J, et al. Establishment of a chronic activity-based anorexia rat model. *Journal of neuroscience methods*. 2018;293:191-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.09.018>
53. Osuka S, Nakanishi N, Murase T, et al. Animal models of polycystic ovary syndrome: A review of hormone-induced rodent models focused on hypothalamus-pituitary-ovary axis and neuropeptides. *Reproductive medicine and biology*. 2018;18(2):151-160. doi: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12262>
54. Zhang H, Yi M, Zhang Y, et al. High-fat diets exaggerate endocrine and metabolic phenotypes in a rat model of DHEA-induced PCOS. *Reproduction*. 2016;151(4):431-441. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-15-0542>
55. Wang MX, Yin Q, Xu X. A Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance Induced by Letrozole Combined with High Fat Diet. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020;26:e922136. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.922136>
56. Ryu Y, Kim SW, Kim YY, Ku SY. Animal models for human polycystic ovary syndrome (PCOS) focused on the use of indirect hormonal perturbations: a review of the literature. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(11):2720-2720. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20112720>
57. Wu S, Divall S, Nwaopara A, et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. *Diabetes*. 2014;63(4):1270-1282. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1514>
58. Mirseyyed SF, Zavareh S, Nasiri M, Hashemi-Moghaddam H. An Experimental Study on The Oxidative Status and Inflammatory Levels of A Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome Induced by Letrozole and A New High-Fat Diet. *International journal of fertility & sterility*. 2023;18(1):45-53. doi: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2023.1972296.1391>
59. Li D, Jia Y, Hou Y, et al. Qilin Pill Exerts Therapeutic Effect on Resection-Induced Premature Ovarian Insufficiency Rats by Inhibiting the MAPK and PI3K-AKT Signaling Pathways. *Drug design, development and therapy*. 2021;15:3331-3345. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S321010>
60. Lu G, Li HX, Song ZW, et al. Combination of bone marrow mesenchymal stem cells and moxibustion restores cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency by improving mitochondrial function and regulating mitophagy. *Stem cell research & therapy*. 2024;15(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03709-0>

Рукопись получена: 07.07.2025. Одобрена к публикации: 06.08.2025. Опубликовано online: 30.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaly A. Ioutsi, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Sergey A. Roumiantsev, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-0222>; SPIN: 1433-2016; e-mail: rumyantsev.sergey@endocrincentr.ru

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

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

Евсеева Ю.С., Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Иоутси В.А., Румянцев С.А., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Мельниченко Г.А. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы: интеграция исследований нейропептидов и экспериментальной патофизиологии аменореи различного генеза (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С. 100-109. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13641>

TO CITE THIS ARTICLE:

Evseeva YS, Absatarova YS, Andreeva EN, Ioutsi VA, Roumiantsev SA, Ekaterina V. Sheremetyeva EV, Grigoryan OR, Galina A. Melnichenko GA. Neuroendocrine regulation of the reproductive system: integration of research of neuropeptide and experimental pathophysiology of amenorrhea of different genesis (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):100-109. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13641>