

Том 71 №6 2025
2025 VOL. 71 ISS. 6

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 03.12.2025 г.

Подписано в печать 30.12.2025 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, №6

Ноябрь-Декабрь

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 6

November-December

2025

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENCE EDITORS

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

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

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

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

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

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

BARKAN A., Prof. (Michigan, USA)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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	
Е.В. Паршина, Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, А.Б. Зулкарнаев СТАРТ ТЕРАПИИ ЭТЕЛКАЛЬЦЕТИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП5Д И ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ В КОГОРТНОМ РЕТРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ	4	Parshina E.V., Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Y., Zulkarnaev A.B. SWITCHING PATIENTS FROM CINACALCET TO ETELCACTETIDE: EVALUATION OF PREDICTORS OF EFFICACY IN A RETROSPECTIVE COHORT STUDY	
Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, М.Х. Боташева, Н.М. Платонова, А.П. Першина-Милюткина, И.Р. Гасимова ОЦЕНКА АБСОРБЦИИ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПУТЕМ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ТЕСТА С ОДНОМОМЕНТНЫМ ПРИЕМОМ БОЛЮСНОЙ ДОЗЫ	15	Troshina E.A., Mazurina N.V., Botasheva M.H., Platonova N.M., Pershina-Milyutina A.P., Gasymova I.R. EVALUATION OF SODIUM LEVOTHYROXINE ABSORPTION IN REAL CLINICAL PRACTICE USING A SINGLE-BOLUS ORAL TEST	
Л.И. Данилова, Г.Г. Короленко, М.Л. Лущик, И.И. Бурко, А.А. Романовский, С.В. Якубовский, О.Н. Исачкина СОЧЕТАНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И САРКОИДОЗА У ПАЦЕНТКИ С ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ	22	Danilova L.I., Korolenko G.G., Lushchik M.L., Bourko I.I., Ramanouski A.A., Yakubouski S.V., Isachkina O.N. COEXISTANCE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND SARCOIDOSIS IN A HYPERCALCEMIC PATIENT	
Н.Ю. Свириденко, Е.В. Ананичева, В.М. Гершевич, Я.О. Груша, К.А. Чепилев, А.В. Суров, В.В. Юргель, К.С. Щукин, Е.Г. Бессмертная, О.А. Билевич ПРИМЕНЕНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ С ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ, РЕФРАКТЕРНОЙ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ, В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	31	Sviridenko N.Y., Ananicheva E.V., Gershevich V.M., Grusha Y.O., Chepilev K.A., Surov A.V., Yurgel V.V., Shchukin K.S., Bessmertnaya E.G., Bilevich O.A. THE USE OF TOCILIZUMAB IN SEVERE GLUCOCORTICOID-RESISTANT ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY WITH OPTIC NEUROPATHY IN CLINICAL PRACTICE	
Е.А. Трошина, Е.А. Пигарова, Т.Л. Каронова, Ф.Х. Дзгоева, В.Е. Радзинский, И.И. Баранов, О.М. Лесняк, Ю.Э. Доброхотова, И.В. Кузнецова, Н.В. Зароченцева, Г.Р. Байрамова, О.А. Радаева, Е.В. Екушева, Л.А. Суплотова, Е.В. Матушевская ОПТИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В АСПЕКТЕ АССОЦИИ С ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫМИ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ, НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ, АУТОИММУННЫМИ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	40	Troshina E.A., Pigarova E.A., Karonova T.L., Dzgoeva F.K., Radzinskiy V.E., Baranov I.I., Lesnyak O.M., Dobrokhotova Y.E., Kuznetsova I.V., Zaroquentseva N.V., Bayramova G.R., Radaeva O.A., Ekusheva E.V., Suplotova L.A., Matushevskaya E.V. OPTIMAL SERUM 25(OH)D LEVELS IN RELATION TO MUSCULOSKELETAL, METABOLIC, NEUROLOGICAL, AUTOIMMUNE AND INFECTIOUS DISEASES	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY	
О.А. Фоканова, Т.В. Кораблева, Н.Б. Медведева, П.К. Телушкин ВОЗОБНОВЛЯЮЩАЯСЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ И СТРУКТУРА СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ БОКОВЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС	50	Fokanova O.A., Korableva T.V., Medvedeva N.B., Telushkin P.K. RECURRENT HYPOGLYCEMIA AND THE STRUCTURE OF THE CHOROID PLEXUS OF THE LATERAL VENTRICLES OF THE RAT BRAIN	
ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ		ONCOENDOCRINOLOGY	
А.С. Жданова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко ОСОБЕННОСТИ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ: ФОКУС НА ОНКОГЕНЕЗ	56	Zhdanova A.S., Belaya Z.E., Melnichenko G.A. FEATURES OF BIOENERGETIC METABOLISM IN PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS: FOCUS ON ONCOGENESIS	
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCIES	
В.А. Быбин, Н.М. Быкова, Е.А. Харитоновна ИЗУЧЕНИЕ ТОЧНОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ДЖИМЕЙТ ЛАЙФ	67	Bybin V.A., Bykova N.M., Kharitonova E.A. STUDY OF ACCURACY ASSESSMENT OF THE GMATE LIFE BLOOD GLUCOSE MONITORING SYSTEM	
Н.И. Чепляева, Д.А. Бабков, А.В. Лукьянов, Р.Д. Данилов, А.А. Спасов ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА, ОПСРЕДОВАННЫЕ АКТИВАЦИЕЙ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3, И СПОСОБЫ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ	76	Cheplyaeva N.I., Babkov D.A., Lukyanov A.V., Danilov R.D., Spasov A.A. IMMUNOMETABOLIC DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS MEDIATED BY NLRP3 INFLAMMASOME ACTIVATION AND METHODS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION THEREOF	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
Е.В. Нагаева, Э.Б. Бричева, Д.Н. Бровин, А.В. Аникиев, А.М. Артемова, Ф.М. Абдулхабинова, А.Ю. Абросимов, Д.А. Пастухова, Л.С. Урсова, К.Ю. Слащук, М.С. Шеремета, И.Р. Миннихметов, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	87	Nagaeva E.V., Bricheva E.B., Brovin D.N., Anikiev A.V., Artemova A.M., Abdulkhabirova F.M., Abrosimov A.U., Pastuhova D.A., Urusova L.S., Slashchuk K.Y., Sheremeta M.S., Minniakhmetov I.R., Bezlepina O.B., Peterkova V.A. DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	
О.А. Малиевский, Р.И. Малиевская, Е.В. Сайфуллина ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ POLR3B	97	Malievskiy O.A., Malievskaya R.I., Saifullina E.V. HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM DUE TO PATHOGENIC VARIANTS IN THE POLR3B GENE	
И.Г. Сичинава, Е.С. Дёмина, Е.М. Шарибжанова, Л.С. Созаева, Е.Е. Петряйкина, А.Н. Тюльпаков НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ЛИПОИДНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ	102	Sichinava I.G., Demina E.S., Sharibzhanova E.M., Sozaeva L.S., Petryaykina E.E., Tiulpakov A.N. NON-CLASSIC LIPOID ADRENAL HYPERPLASIA: CLINICAL CASES REPORT	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Е.В. Шляхто, И.И. Дедов, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, Г.П. Арутюнов, И.А. Сучков, О.М. Драпкина, О.Н. Ткачева, Я.А. Орлова*, И.И. Баранов, Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, М.И. Ярмолинская, А.А. Сметник, С.В. Виллевалде, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко, И.С. Явельов, О.Б. Иртыга, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская, И.А. Золотухин, Е.А. Илюхин РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, АФР, РНМОТ, РАГГ	108	Shlyakhto E.V., Dedov I.I., Serov V.N., Sukhikh G.T., Arutyunov G.P., Suchkov I.A., Drapkina O.M., Tkacheva O.N., Orlova Y.A., Baranov I.I., Andreeva E.N., Yureneva S.V., Yarmolinskaya M.I., Smetnik A.A., Villevalde S.V., Koziovala N.A., Sergienko I.V., Yavelov I.S., Irtyuga O.B., Grigoryan O.R., Dudinskaya E.N., Zolotukhin I.A., Ilyukhin E.A. RUSSIAN ELIGIBILITY CRITERIA FOR PRESCRIPTION OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY TO PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES. AGREEMENT DOCUMENT OF RKO, ROAG, RAE, EAT, AFR, RNMOT, RAGG	



Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.probl-endojournals.ru.

The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website www.probl-endojournals.ru



СТАРТ ТЕРАПИИ ЭТЕЛКАЛЬЦЕТИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП5Д И ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ: ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ В КОГОРТНОМ РЕТРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ



© Е.В. Паршина^{1*}, Р.П. Герасимчук^{2,3}, А.Ю. Земченков³, А.Б. Зулкарнаев⁴

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

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

⁴Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) зависит от тактики его контроля и целевого уровня ПТГ. Для строго обоснованного выбора целей и тактики коррекции ВГПТ данных недостаточно.

ЦЕЛЬ. Ретроспективное когортное многоцентровое исследование проведено для оценки результатов применения этелкальцетида в условиях реальной клинической практики. Гипотезой стало предположение, что этелкальцетид будет через полгода эффективно снижать ПТГ, а исходные характеристики МКН-ХБП являются предикторами достижения целевого диапазона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В ретроспективное когортное исследование включены 302 пациента, получавшие этелкальцетид в 20 отделениях диализа Санкт-Петербурга.

Первичная конечная точка — доля пациентов, достигших целевого диапазона через 6 мес (300–599 пг/мл); вторичная — абсолютное и относительное снижение ПТГ. Сравнивали результаты в подгруппах с исходным ПТГ (<600, 600–1000, >1000 пг/мл) и с признаками автономии околощитовидных желез (ОЩЖ) и без них.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Среди включенных пациентов в возрасте 56 (12) лет (мужчин 61%) при медиане срока диализа 36 (Q1–Q3 23–55) месяцев при исходном ПТГ 729 (548–957) пг/мл и при исходной кальциемии и фосфатемии 2,35 (0,25) и 1,97 (0,47) ммоль/л соответственно доля достигших целевого диапазона ПТГ при наличии признаков автономии ОЩЖ составила 48,0% vs. 85,6% в отсутствие автономии ($p < 0,001$) в подгруппе с исходным ПТГ 600–1000 пг/мл. Соответствующее соотношение для пациентов с ПТГ выше 1000 пг/мл составляет 25,0% vs. 57,9% ($p = 0,016$). Снижение ПТГ на 50% зафиксировано у 47,4% всей группы; у 42,9% пациентов с исходным ПТГ <600 пг/мл, у 59,1% пациентов с исходным ПТГ 600–1000 пг/мл и только у 23,6% пациентов с более выраженным ВГПТ ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение этелкальцетида приводило к снижению уровня ПТГ у большинства пациентов на гемодиализе. При умеренном ВГПТ (ПТГ 600–1000 пг/мл) достичь целевого уровня ПТГ можно у большинства пациентов, но при более высоком исходном уровне ПТГ результат снижается. Признаки автономии околощитовидных желез связаны с большим риском недостаточного эффекта этелкальцетида, чем исходный уровень ПТГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вторичный гиперпаратиреоз; цинакальцет; этелкальцетид; аденома околощитовидной железы.

SWITCHING PATIENTS FROM CINACALCET TO ETELCALCETIDE: EVALUATION OF PREDICTORS OF EFFICACY IN A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

© Ekaterina V. Parshina^{1*}, Roman P. Gerasimchuk^{2,3}, Alexander Y. Zemchenkov³, Alexey B. Zulkarnaev⁴

¹Saint Petersburg University, N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia

²Northwestern State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

⁴Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

BACKGROUND: The prevalence of SHPT depends on control strategy and target level of PTH. There is insufficient data for a justified choice of goals and strategy for the SHPT correction.

AIM: A retrospective, multicenter, cohort study was conducted to assess the etelcalcetide efficacy after six months in real world practice. The study sought to identify whether MBD-CKD characteristics are predictive of achieving the goals.

MATERIALS AND METHODS: A study included 302 patients in 20 dialysis units in St. Petersburg.

The primary endpoint was the proportion of patients who reached the target of PTH (300–599 pg/ml). The secondary endpoint was an absolute and relative decrease in PTH. The results were compared in subgroups with PTH (<600, 600–1000, ≥1000 pg/ml) and with and without signs of parathyroid autonomy.

RESULTS: In patients aged 56 (12) years (men — 61%) with a dialysis duration of 36 (Q1–Q3 23–55) months with baseline PTH level of 729 (548–957) pg/ml and with calcemia and phosphatemia 2.35 (0.25) and 1.97 (0.47) mM/L, the proportion of success was 49.7%. It is more expected for the PTH of 600–1000 pg/ml compared with PTH >1000 pg/ml: 79% vs. 36%,

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

$p < 0.001$. In presence of signs of parathyroid autonomy, 48% reached the target range vs. 86% in its absence ($p < 0.001$) in subgroup with PTH of 600–1000 pg/ml. For patients with PTH above 1000 pg/ml, the proportion was 25% vs. 58% ($p = 0.016$). The signs of parathyroid autonomy was the most significant independent risk for target achieving (OR=0.3 [95% CI 0.13; 0.68], $p = 0.004$)

CONCLUSION: When transferring patients from cinacalcet to etelcalcetide, no new side effects or drug intolerance were noted. In moderate SHPT (PTH 600–1000 pg/ml) it is possible to achieve the target in most patients, but with higher level, the result worsened. The signs of parathyroid autonomy predicts the insufficient effect better than high baseline PTH level.

KEYWORDS: hyperparathyroidism, secondary; cinacalcet; etelcalcetide; parathyroid adenoma.

ОБОСНОВАНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) развивается на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП), и его распространенность постепенно увеличивается по мере прогрессирования заболевания, конкурируя только с низкообменными остеодистрофиями [1] — в зависимости от избранной тактики контроля гиперпаратиреоза, в первую очередь — целевого уровня ПТГ [2]. Плохо контролируемый ВГПТ увеличивает риск переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [3]. В то же время избыточное подавление функции околощитовидных желез способно привести к низкообменным остеодистрофиям, тяжелыми последствиями которых является сосудистая кальцификация и переломы [4]. Коррекция гиперфосфатемии, поддержание нормального уровня кальция и уровня паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови в диапазоне величин, в два–девять раз превышающих верхнюю границу нормы, являются рекомендуемой стратегией ведения пациентов с ВГПТ. Медикаментозной составляющей этой стратегии является применение кальцитриола/синтетических аналогов витамина D или кальцимиметиков [5].

В метаанализе 27 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), кальцимиметики снижали уровень ПТГ (средневзвешенная разность на 178 пг/мл, 95%ДИ: 239–118 пг/мл, $p < 0,00001$), кальция (на 0,18 ммоль/л, 0,22–0,14 ммоль/л, $P < 0,00001$), уровень фосфатов (на 0,10 ммоль/л, 0,18–0,03 ммоль/л, $p = 0,008$), произведения концентраций кальция и фосфатов (на 0,62 ммоль²/л², 0,78–0,47, $p < 0,00001$). Кальцимиметики повышали уровень костной щелочной фосфатазы и долю пациентов, достигших целевого уровня ПТГ, а также снижали уровень остеокальцина и частоту паратиреоидэктомии. С другой стороны, кальцимиметики в сравнении с плацебо демонстрировали большую общую частоту нежелательных явлений, в первую очередь, гипокальциемии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе и диарея). Частота серьезных нежелательных явлений между группой, принимавшей кальцимиметики, и контрольной группой не различалась [6].

Прямых сравнений между разными классами препаратов, влияющих на параметры минеральных и костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП), проведено немного, поэтому Liu X et al. (2024) использовали аппарат сетевого метаанализа, в который было включено 21 РКИ с участием 4653 пациентов. Не было обнаружено статистически значимой разницы между двумя активными аналогами витамина D и между тремя кальцимиметиками в контроле уровней ПТГ и фосфатов. По сравнению с плацебо кальцитриол и парикальцитол повышали кальциемию, а цинакальцет и этелкальцетид — снижали — даже при

совместном применении с активными аналогами витамина D. Эвокальцет снижал содержание кальция и фосфатов в большей степени, чем цинакальцет. По сравнению с парикальцитолом цинакальцет значительно повышает уровень ЩФ, в том числе ее костной фракции. Частота желудочно-кишечных расстройств у цинакальцета и этелкальцетида была значительно выше, чем у парикальцитолом. Этелкальцетид и эвокальцет вызывали меньшую частоту желудочно-кишечных расстройств, чем цинакальцет [7].

Клиническая практика в реальных условиях весьма разнообразна и отчасти зависит от доступности антипаратиреоидных препаратов и паратиреоидэктомии в регионе [8, 9, 10]. По материалам Согласительной конференции KDIGO по МКН-ХБП для строго обоснованного выбора целей и тактики коррекции ВГПТ в настоящее время данных недостаточно [5].

В 2018 г. в Санкт-Петербурге в системе Дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) стало доступно (бесплатно для пациентов) ограниченное количество этелкальцетида, и большинство гемодиализных пациентов, получавших ранее цинакальцет, были переведены на терапию этелкальцетидом. Кроме того, при новых назначениях кальцимиметиков у пациентов на гемодиализе (ГД) использовался этелкальцетид (пациенты на перитонеальном диализе продолжали лечение или получали новые назначения цинакальцета).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее ретроспективное когортное многоцентровое исследование было проведено для оценки результатов применения этелкальцетида в условиях реальной клинической практики. Гипотезой исследования стало предположение о том, что этелкальцетид будет эффективно снижать уровень ПТГ через полгода после начала терапии у пациентов с ХБП C5 на гемодиализе, имеющих ВГПТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

В ретроспективное когортное исследование были включены пациенты на гемодиализе, получавшие этелкальцетид в 2018–2019 гг. в 20 отделениях диализа г. Санкт-Петербурга. Критериями включения служили факт обоснованного назначения препарата врачом-нефрологом, а также факт достоверного получения его пациентом в аптечной сети. В исследование вошли 302 пациента, что составило 16% от их общего числа ($N = 1890$), из них 63 пациента (21%) ранее не получали кальцимиметики.

Дизайн исследования

Исследование многоцентровое, наблюдательное, динамическое, одновыборочное.

Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, достигших целевого диапазона ПТГ через 6 мес после начала лечения, который был определен нами как 300–599 пг/мл.

Вторичной конечной точкой исследования являлось снижение ПТГ к концу периода наблюдения в абсолютных и относительных (% снижения от исходного уровня) значениях. В анализе по подгруппам сравнивали частоты достижения первичной и вторичной конечных точек в подгруппах с разным исходным уровнем ПТГ и с признаками автономной аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ) и без них.

Основой для составления базы данных послужила систематизированная информация о назначении терапии этелкальцетидом, полученная из регистра Городского нефрологического центра Санкт-Петербурга, дополненная и уточненная информацией из центров диализа. Результаты рутинного наблюдения в диализных центрах были источником информации об уровнях кальция (Ca) и неорганических фосфатов (P) в крови (ежемесячно), паратгормона (ПТГ) — ежеквартально или чаще в период коррекции терапии.

УЗИ ОЩЖ проводилось в начале лечения, перед переводом с цинакальцета на этелкальцетид. Пациенты, начавшие терапию этелкальцетидом, были разделены на 3 группы на основании уровня ПТГ: <600 пг/мл, 600–1000 пг/мл и >1000 пг/мл, а также на основании данных ультразвукового исследования: без достоверных признаков автономии ОЩЖ и с таковыми признаками (объем железы более 500 мм³ или максимальный линейный размер более 10 мм в сочетании с качественной оценкой кровотока по железе, подтверждавшей предположение об автономном росте).

Особенности реальной практики назначения этелкальцетида определялись его ограниченным количеством (в расчете на год), доступного по системе

Дополнительного лекарственного обеспечения. По организационным причинам у большинства пациентов, ранее принимавших цинакальцет, перед началом терапии этелкальцетидом имел место перерыв в 1–2 мес (незапланированный период отмывки).

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Размер выборки для исследования был ограничен объемом фактически доступных данных, расчет размера выборки не проводился. Для оценки распределения количественных признаков визуально анализировали частотные диаграммы и квантильные графики. При отсутствии выраженных отклонений от нормального распределения описывали данные при помощи среднего и стандартного отклонения: M (SD). В иных случаях приводили медиану, границы первого и третьего квартилей, Me (Q1–Q3), минимум и максимум.

Для оценки динамики уровня ПТГ применяли смешанные линейные модели со случайным эффектом «субъект». Апостериорные сравнения проводили при помощи линейных контрастов с поправкой Холма. Оценку связи исходных величин демографических параметров и параметров минеральных и костных нарушений с конечными точками исследования проводили при помощи многофакторной логистической регрессии. Для оценки соблюдения допущений регрессионного анализа использовали графики остатков и фактор инфляции дисперсии. В соответствии с рекомендациями SAMPL, как метрику качества подгонки (goodness of fit) регрессионных моделей указывали R².

Связь между категориальными факторами оценивали с помощью точного критерия Фишера, теста Фишера-Фримена-Гальтона и теста маргинальной однородности Стюарта-Максвелла (при оценке признаков в динамике).

Анализ проведен в R 4.4.2 и SPSS 21. Результаты считали значимыми при p<0,05.

Таблица 1. Характеристика группы пациентов, начавших получать этелкальцетид (N=302)

Пациенты, начавшие получать этелкальцетид, n=302	
Основной диагноз	
сосудистые нефропатии	16 (5,3%)
поликистоз почек	35 (11,6%)
сахарный диабет	12 (4,0%)
системные болезни	31 (10,3%)
хронический гломерулонефрит	144 (47,7%)
интерстициальные болезни и мочекаменная болезнь	64 (21,2%)
возраст, лет	56(12)
мужчины/женщины, (%)	184 (61%) / 118 (39%)
срок диализа, месяцев	36 (23–55), от 6 до 132
исходная кальциемия, ммоль/л	2,35 (0,25)
исходная фосфатемия, ммоль/л	1,97 (0,47)
исходный ПТГ, пг/мл	729 (548–957), от 287 до 1473

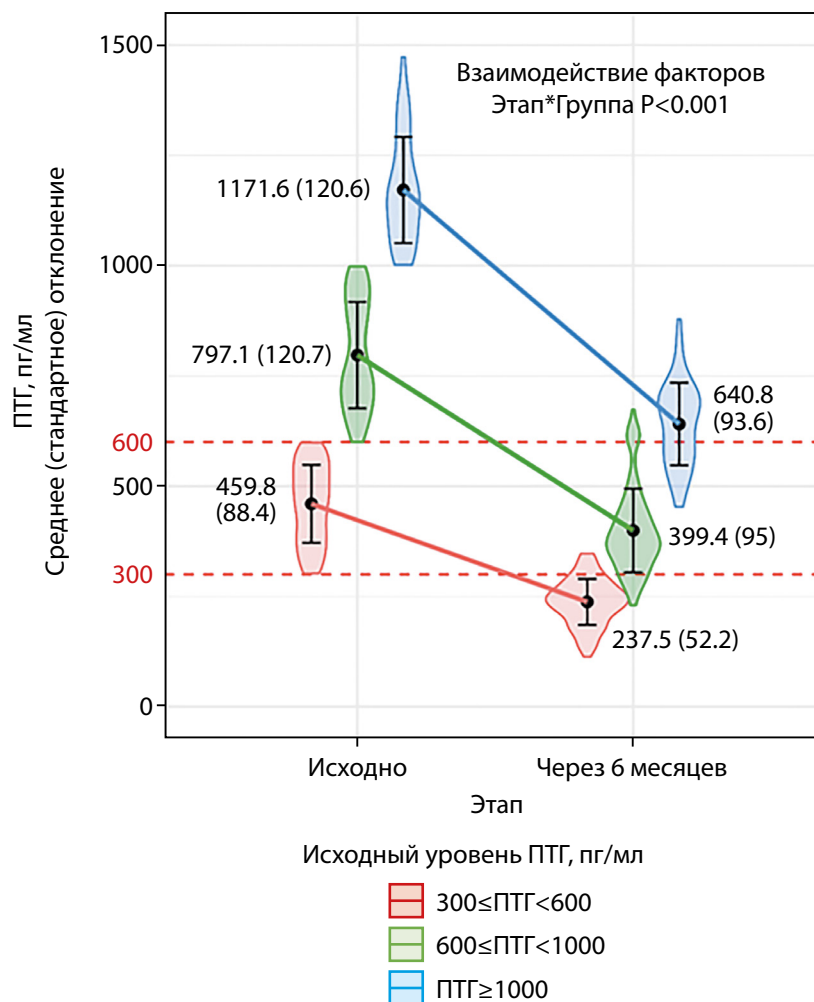


Рисунок 1. Динамика ПТГ в зависимости от исходного уровня. Форма фигур отражает распределение признака. Смешанная линейная модель. R^2 для фиксированных эффектов (этап и группа) 0,883, для фиксированных и смешанного эффекта (пациент) 0,890.

ПТГ — паратгормон. Взаимодействие факторов: Этапы — исходно и через 6 месяцев, Группы — по исходному уровню паратгормона <600, 600 ≤ ПТГ < 1000 пг/мл, ≥ 1000 пг/мл.

Этическая экспертиза

Комитетом по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПб-ГУ дано заключение о том, что в связи с ретроспективным характером исследования оно не нуждается в этической экспертизе (выписка из протокола № 06/24 от 20.06.2024 г).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика группы пациентов, начавших получать этелкальцетид, представлена в таблице 1.

Во всех трех группах, соответствующих избранному диапазонам исходного ПТГ, мы отметили выраженное его снижение (рис. 1). Один пациент исходно имел ПТГ 287 пг/мл и не был включен в этот этап анализа. Разность средних между этапами «до лечения» и «после лечения» составила для группы с исходным уровнем $300 \leq \text{ПТГ} < 600$ пг/мл — 222 пг/мл [95% ДИ 202; 243], $p < 0,001$; для $600 \leq \text{ПТГ} < 1000$ пг/мл — 398 пг/мл [95% ДИ 373,0; 422], $p < 0,001$; для $1000 \leq \text{ПТГ}$ пг/мл — 530,8 пг/мл [95% ДИ 490; 572], $p < 0,001$.

Различия в динамике ПТГ были статистически значимы: чем выше был исходный ПТГ, тем более выражено он снижался.

В отличие от динамики абсолютных значений ПТГ, представленной на рисунке 1, доля снижения ПТГ в ходе лечения максимальна в средней группе с исходным ПТГ 600–1000 пг/мл, а минимальна — в группе с исходным ПТГ ≥ 1000 пг/мл (табл. 2).

Снижение ПТГ на 50% зафиксировано у 47,4% всей группы; у 42,9% пациентов с исходным ПТГ < 600 пг/мл, у 59,1% пациентов с исходным ПТГ от 600 и менее 1000 пг/мл и только у 23,6% пациентов с более выраженным ВГПТ на старте исследования ($p < 0,001$).

Из 302 пациентов 63 (21%) имели признаки автономии ОЩЖ. Это потенциально могло влиять на результаты терапии (динамику ПТГ). В смешанной линейной регрессионной модели трехфакторное взаимодействие «[этап]*[группа по исходному ПТГ]*[признаки автономии]» было статистически незначимо: $p = 0,961$. Для фиксированных эффектов (этап, группа, автономия) R^2 составил 0,898, для фиксированных и смешанного эффекта (пациент) 0,902. В регрессионной модели без учета исходного уровня ПТГ взаимодействие [этап]*[признаки автономии] было статистически значимым: $p < 0,001$ (рис. 2). Иными словами, при наличии признаков автономии ОЩЖ можно ожидать более выраженное абсолютное снижение ПТГ, чем при их отсутствии. При этом учет категории по исходному уровню ПТГ не меняет эту

Таблица 2. Относительное снижение паратгормона на фоне терапии этелкальцетидом в разных подгруппах пациентов

Группа	N	% снижения, M (SD)	p в дисперсионном анализе
Вся группа	302	48,7 (6,4)%	
Подгруппы по уровню исходного паратгормона			
(1) Исходный ПТГ <600 пг/мл	97	48,4 (5,8)%	<0,001
(2) Исходный ПТГ от 600 и менее 1000 пг/мл	150	50,3 (5,6)% ¹	
(3) Исходный ПТГ ≥1000 пг/мл	55	48,4 (5,8)% ^{2, 3}	
Различия между группами при попарном сравнении		¹ отличие от группы (1) p=0,037 ² отличие от группы (1) p=0,002 ³ отличие от группы (2) p<0,001	
Подгруппы по наличию признаков автономии околощитовидных желез			
Признаков не найдено	239	49,8 (6,0)%	<0,001
Признаки выявлены	63	44,7 (6,4)%	
Попарные сравнения проведены с поправкой Холма			

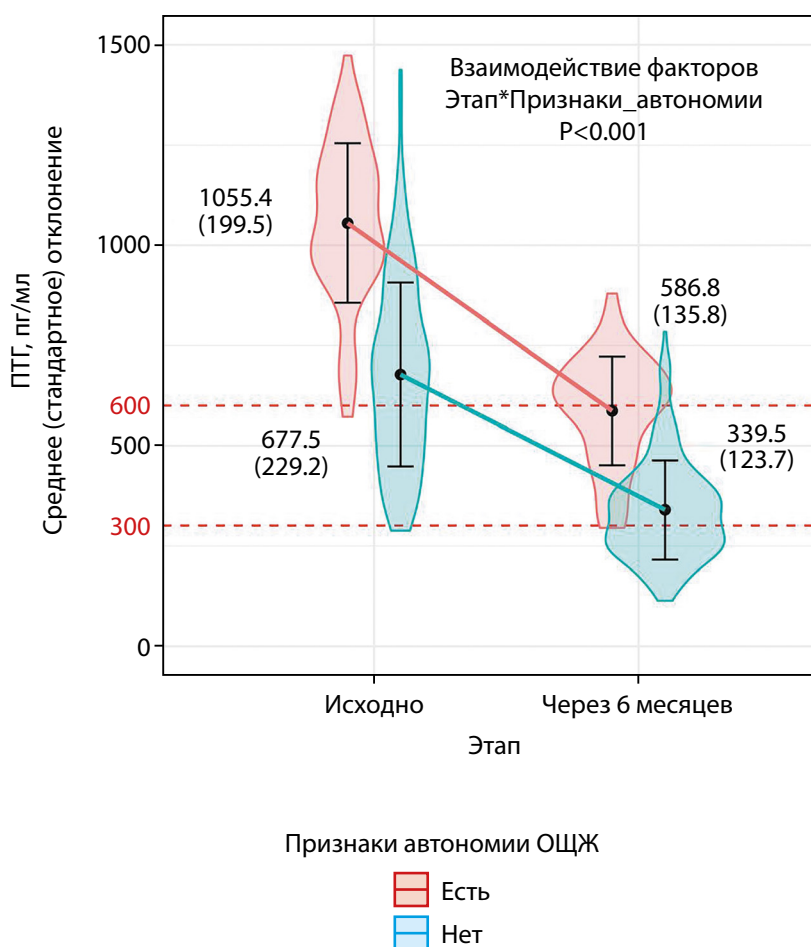


Рисунок 2. Динамика ПТГ в зависимости от наличия признаков автономии околощитовидной железы. Смешанная линейная модель со случайным эффектом «субъект». Форма фигур отражает распределение признака. R² для фиксированных эффектов (этап, аденома) 0,604, для фиксированных и смешанного эффекта (пациент) 0,604.

ПТГ — паратгормон; ОЩЖ — околощитовидные железы. Взаимодействие факторов: этапы — исходно и через 6 месяцев; признаки автономии ОЩЖ (нет — есть).

Таблица 3. Достижение целевого уровня паратгормона в зависимости от наличия признаков автономии околощитовидной железы в группах с разным исходным уровнем ПТГ

Исходный уровень паратгормона	N	Достижение целевого диапазона (300–599 пг/мл)	Все	Признаки автономии околощитовидной железы		p-value
				нет	есть	
менее 600 пг/мл	97	нет	86	86 (100%)	0 (0%)	0,012
		да	11	9 (82%)	2 (18%)	
от 600 и менее 1000 пг/мл	150	нет	31	18 (58%)	13 (42%)	<0,001
		да	119	107 (90%)	12 (10%)	
≥1000 пг/мл	55	нет	35	8 (23%)	27 (77%)	0,016
		да	20	11 (55%)	9 (45%)	
≥600 пг/мл	205	нет	66	26 (39%)	40 (61%)	<0,001
		да	139	118 (85%)	21 (15%)	
Все	302	нет	152	112 (74%)	40 (26%)	<0,001
		да	150	127 (85%)	23 (15%)	

зависимость. При отсутствии автономии ОЩЖ разность средних для уровня ПТГ составила 338 пг/мл [95% ДИ 305; 371], $p<0,001$, при наличии автономии — 469 пг/мл [95%ДИ 408; 529], $p<0,001$. Таким образом, ожидаемое различие в динамике составило 131 пг/мл [95% ДИ 59; 202], $p<0,001$.

Несмотря на более выраженное снижение абсолютных значений ПТГ при наличии признаков автономии ОЩЖ, такие пациенты реже достигали целевого диапазона значений ПТГ: в группе с исходным уровнем паратгормона 600–1000 пг/мл доля таких пациентов составила 48,0% vs. 85,6% в отсутствии признаков автономии ОЩЖ ($p<0,001$). Соответствующее соотношение для пациентов с исходным ПТГ выше 1000 пг/мл составляет 25,0% vs. 57,9% ($p=0,016$ (табл. 3).

Также при наличии признаков автономии ОЩЖ уровень паратгормона снижался за период исследования от более высоких значений на меньшую долю: процент снижения ПТГ составил 45% (40–50%) против 50% (45–54%) соответственно (табл. 2). Количество пациентов, у которых был достигнут целевой уровень ПТГ при исходном уровне выше 600 пг/мл, также было разным (81,9% в группе без признаков автономии против 34,4% в группе с такими признаками, $p<0,001$).

Не было выявлено существенной разницы в эффекте терапии в зависимости от количества выявленных ОЩЖ.

На фоне терапии мы не отметили переходов в группу с более высоким уровнем ПТГ: все пациенты или остались в исходной категории, или перешли в категорию более низкого уровня ПТГ. При этом изменение категории было статистически значимо более ожидаемо, чем ее сохранение (тест Стюарта-Максвелла, $p<0,001$) (рис. 3).

В целом, 150 пациентов (49,7%) к концу периода наблюдения (6 месяцев) находились в целевом диапазоне ПТГ.

Частота достижения целевого уровня ПТГ ($300\leq\text{ПТГ}<600$ пг/мл) более ожидаема для исходной категории $600\leq\text{ПТГ}<1000$ пг/мл по сравнению с категорией $\text{ПТГ}\geq 1000$ пг/мл: 119/150 (79,3%) против 20/55 (36,4%) соответственно, $p<0,001$.

В сравнении не учтена группа пациентов с исходным уровнем ПТГ ниже 600 пг/мл, где уровни ПТГ у части пациентов исходно находились в избранном для анализа целевом диапазоне. Среди пациентов этой группы только 11 / 97 (11,3%) оставались в целевом диапазоне, а 78 / 97 (80,4%) пациентов вышли из него в потенциально связанную с рисками развития низкообменных остеодистрофий зону уровня ПТГ 150–300 пг/мл. У семи пациентов ПТГ снизился в диапазон ниже 150 пг/мл.

Переходы пациентов между категориями в зависимости от наличия или отсутствия признаков автономии околощитовидных желез представлены в таблице 4.

Таблица 4. Изменение числа пациентов в подгруппах с разным уровнем паратгормона в зависимости от наличия признаков автономии околощитовидных желез за 6 месяцев терапии этелкальцетидом

Категория ПТГ (пг/мл)	Все пациенты (N=302)		Признаков автономии нет (N=239)		Признаки автономии есть (N=63)	
	до	после	до	после	до	после
<150	0	7	0	7	0	0
$150\leq\text{ПТГ}<300$	1	97	1	95	0	2
$300\leq\text{ПТГ}<600$	96	150	94	127	2	23
≥ 600	205	48	144	10	61	38

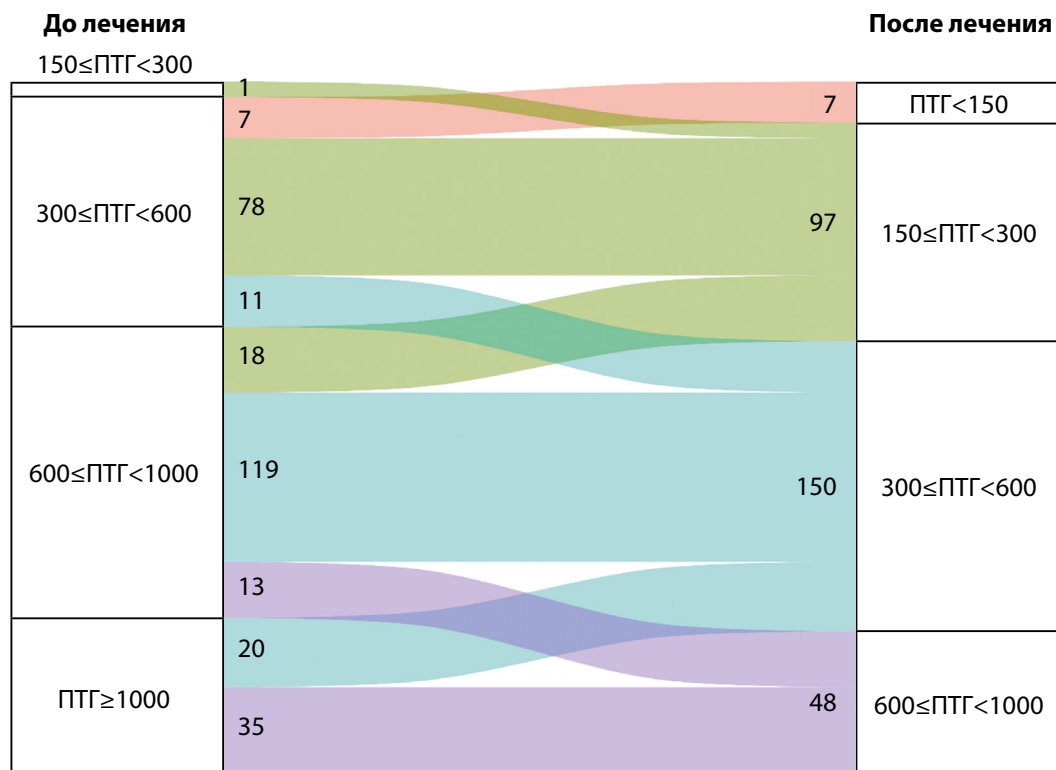


Рисунок 3. Переходы пациентов по категориям паратгормона на фоне терапии этелкальцетидом (N=302).

ПТГ — паратгормон, пг/мл.

Анализ вероятности достижения целевого диапазона ПТГ проводили в отношении пациентов с исходным уровнем ПТГ 600 пг/мл и более (205 пациентов), из которых 150 пациентов начали терапию при ПТГ 600–1000 пг/мл, а 55 пациентов — при ПТГ > 1000 пг/мл.

В многофакторной логистической регрессии продемонстрирована связь шансов на достижение целевого диапазона ПТГ в ходе лечения, включающего этелкальцетид (табл. 5).

Наличие признаков автономии ОЩЖ является наиболее значимым независимым предиктором достижения целевого уровня ПТГ: наличие УЗИ-признаков автономного роста узлов околощитовидной железы снижает эти шансы на 70%. Исходный уровень ПТГ выше 1000 пг/мл значимо связан с меньшими на 59% шансами на достижение целевого диапазона ПТГ, по сравнению с исходным ПТГ от 600 до 1000 пг/мл.

На основе модели, представленной в таблице 5, мы создали интерактивное приложение с веб-интерфейсом [11], которое моделирует вероятность достижения

целевого диапазона ПТГ. Помимо этого, данное приложение позволяет оценить связь каждого из представленных в таблице факторов при заданных значениях остальных факторов.

Процент пациентов с легкой гипокальциемией ($1,9 \leq \text{Ca} < 2,1$ ммоль/л) во время лечения этелкальцетидом составил 18,3%, а с тяжелой гипокальциемией ($< 1,9$ ммоль/л) — 5,8%. Кроме того, при увеличении дозы этелкальцетида и сопутствующей коррекции дозы витамина D распространенность легкой гипокальциемии оставалась практически неизменной (17,4%, $p > 0,1$), в то время как распространенность тяжелой гипокальциемии значительно снизилась (1,9%, $p = 0,04$).

Медиана недельной дозы этелкальцетида составляла 15 (7,5–15) мг (диапазон доз 7,5–22,5 мг) и не различалась у пациентов, не принимавших ранее цинакальцет или перешедших с него после вынужденного периода отмычки.

После перевода пациентов с цинакальцета на этелкальцетид ни у одного из них не развилась клиническая непереносимость или новые побочные эффекты.

Таблица 5. Шансы на достижение целевого диапазона паратгормона, многофакторная логистическая регрессия. R^2 0,387

Параметр	ОШ	95% ДИ	P value
Группа паратгормона >1000 пг/мл vs. 600-1000 пг/мл	0,41	0,17–0,99	0,045
Наличие признаков автономии по УЗИ	0,30	0,13–0,68	0,004
Возраст, +1 год	0,99	0,96–1,01	0,313
Ln (Длительность диализа, месяцы) +1	0,62	0,33–1,13	0,124
Кальциемия, +0,1 ммоль/л	0,86	0,73–1,00	0,059
Фосфатемия, +0,1 ммоль/л	0,92	0,85–1,00	0,046

Коэффициент пересчета дозы для перехода составил [этелкальцетид в неделю] = $0,277 \times [\text{мг цинакальцета в день}]$, что указывает на то, что разовая доза этелкальцетида (2,5 мг за сеанс) функционально несколько меньше, чем разовая доза цинакальцета (30 мг в день).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое значение превышения целевых уровней паратгормона для пациентов на заместительной почечной терапии, как и сами целевые уровни, к настоящему времени не определены окончательно. Возможно, единого решения для большинства пациентов и не существует. Например, в недавнем реанализе большой базы данных европейского 3-летнего проспективного наблюдательного исследования COSMOS (6797 пациентов из 227 случайно отобранных диализных центров в 20 европейских странах) установлено, что превышение 9-кратной величины верхней границы нормы было достоверно связано с более высоким относительным риском смерти только у пациентов с сахарным диабетом, но не у пациентов без диабета [1,53 (95% ДИ 1,07–2,19) и 1,17 (95% ДИ 0,91–1,52)]. При этом наличие или отсутствие сахарного диабета не влияло на связь относительного риска смерти с уровнем кальция или фосфата в сыворотке крови [12]. В нашей группе диагноз основного заболевания не был связан ни со снижением ПТГ (абсолютным или относительным) на фоне терапии этелкальцетидом, ни с долей пациентов, достигших целевого диапазона ПТГ.

Выбор целевого для данного исследования уровня ПТГ обусловлен рядом аргументов как медицинского, так и организационного характера. В отсутствие прямых контролируемых исследований по преимуществам выбора того или иного целевого диапазона его избирают исходя из результатов *post-hoc* анализа РКИ и крупных эпидемиологических исследований. Наименьшее значение риска смерти в большинстве из них связывают с уровнем ПТГ около 400 пг/мл [13, 14]. В исследовании ARO-II (N=8817) с наименьшими рисками был связан диапазон 239–710 пг/мл. Как дальнейшее снижение ПТГ для пациентов с исходным уровнем паратгормона ниже этого диапазона, так и выход вниз для пациентов, пребывавших в этом диапазоне, был связан с увеличением рисков. Напротив, рост ПТГ для первой группы пациентов был связан со снижением рисков. Более того, умеренное повышение ПТГ (на 100–200 пг/мл) для пациентов из диапазона 239–710 пг/мл также было связано с небольшим, но значимым снижением рисков [14]. В России, странах Ближнего Востока, Канаде и США, северных странах Европы доля пациентов с ПТГ в диапазоне 300–600 пг/мл превышает таковую с ПТГ 150–300 пг/мл [15]. Из-за объективных ограничений в Санкт-Петербурге сложилась практика относительно редкого контроля паратгормона (как правило, не чаще 1 раза в квартал, в том числе, в период коррекции доз антипаратиреотических препаратов), что не отличается, впрочем, от распространенной практики в мире [16]. Это обстоятельство, а также низкая доступность ультразвукового исследования околощитовидных желез (и скинтиграфии) в отсутствие твердых свидетельств преимуществ антипаратиреотидной терапии при умеренном ВГПТ (300–600 пг/мл) обусловила вы-

бор нижней границы целевого диапазона для активной антипаратиреотидной фармакотерапии в 300 пг/мл.

Верхняя условная граница для начала терапии была принята в 1500 пг/мл в качестве уровня, с высокой вероятностью свидетельствующего о наличии автономии ОЩЖ, мало чувствительной к любой терапии. Даже снижение ПТГ на 30–40% (типичное для терапии в средних дозах [6, 17, 18]) не приводит пациента к целевому диапазону, и потребность в инвазивных вмешательствах сохраняется [8, 19]. Верхний уровень целевого диапазона, которого следует достичь в ходе терапии, определен в 600 пг/мл — как наиболее часто выявляемый предел, далее которого следует увеличение рисков неблагоприятных исходов. Кроме того, именно его чаще всего используют в исследованиях реальной клинической практики по этелкальцетиду последних лет; это обеспечивает сравнимость результатов [8].

Именно неизбирательное применение первого кальцимиметика цинакальцета привело, вероятно, к нейтральным результатам в крупнейшем исследовании EVOLVE [20]. Только в отдельных подгруппах и при определенных условиях в *post hoc* анализе были получены свидетельства преимуществ цинакальцета: улучшение (или тенденция к улучшению) сердечно-сосудистых исходов получено: (1) при ограничении времени наблюдения полугодом после приема последней дозы препарата; (2) у пациентов старше 65 лет; (3) при снижении в ходе терапии уровня FGF23; (4) при учете только «не-атеросклеротических» сердечно-сосудистых событий; (5) у пациентов с исходным ПТГ ниже 900 пг/мл; (6) при исходном сроке диализа менее 2 лет [20]. Спустя годы после публикации EVOLVE авторы аналитических обзоров вынуждены констатировать: несмотря на многообещающие перспективы кальцимиметиков в отношении замедления прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, улучшения остеогенеза, уменьшения количества кальципротеиновых частиц в сыворотке крови (участвующих в прогрессировании эндотелиальной дисфункции, атерогенеза и кальцификации сосудов), «однозначных доказательств нет» [21].

При этом кальциемия ниже 2,1 ммоль/л в крупном (23 тысячи пациентов) и продолжительном (медиана 108 месяцев) исследовании оказалась связана с риском смерти — несколько большим при терапии цинакальцетом (+32%), чем без нее (+15%) [22]. А более высокие дозы кальцимиметиков связаны с большей частотой гипокальциемии [19, 21, 23, 24].

В регистрационных РКИ, опубликованных при введении этелкальцетида в клиническую практику, представлено лишь сравнение с плацебо и с цинакальцетом в отношении суррогатных исходов: достижение целевых показателей МКН-ХБП [17, 18, 20, 21]. Первичной конечной точкой в этих исследованиях была доля пациентов со снижением исходного уровня ПТГ на 30% и более. Она достигнута у 72% (vs. 62% для цинакальцета) при исходном ПТГ <900 пг/мл и у 64% (vs. 53%) при исходном ПТГ ≥900 пг/мл. Интересно отметить, что при терапии этелкальцетидом ровно на такую же величину чаще (на 10%) встречалась гипокальциемия самый распространенный побочный эффект. Это наводит на мысль о том, что различия в эффективности связаны были с приверженностью терапии (внутривенное введение

vs. пероральной терапии). Полученные в этих РКИ доли достижения цели были несколько выше, чем в нашем исследовании, но наши результаты были очень близки недавнему российскому рандомизированному исследованию по сравнению этелкальцетида с цинакальцетом — снижение на 55,4% vs. 50,2% [25].

Помимо подавления активности ОЩЖ, этелкальцетид эффективен также в снижении сывороточных уровней кальция, фосфатов и фактора роста фибробластов 23 (FGF23). За 8 лет присутствия препарата на рынке до настоящего времени лишь в нескольких исследованиях сообщалось о клинически значимых исходах. Предварительные данные свидетельствуют о его роли в снижении скорости костного обмена, повышении минеральной плотности костной ткани и сохранении структуры кости, что указывает на возможное положительное влияние на почечную остеодистрофию [26]. Получены данные за то, что терапия этелкальцетидом связана со значительным замедлением прогрессирования гипертрофии левого желудочка (правда, только в сравнении с терапией альфакальцидолом, но не плацебо) [27]. Помимо снижения FGF23, этелкальцетид повышает уровень склеротина в сыворотке крови. Эти данные свидетельствуют о возможном благоприятном влиянии на сердечно-сосудистую систему [28]. Но исследования, специально предназначенные для оценки его роли в снижении числа переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин по-прежнему отсутствуют [29].

Возможно, одной из причин такого дефицита исследований является сохраняющаяся неопределенность в границах целевого диапазона. После перехода от цинакальцета к этелкальцетиду (и другим кальцимimetикам) анализ последующей реальной клинической практики применения этелкальцетида с сравнением с цинакальцетом продемонстрировал достижение целевого уровня ПТГ (<600 пг/мл) у 86% пациентов при исходном ПТГ <800 пг/мл, у 59% (при ПТГ 800–1000 пг/мл) и у 58% (при ПТГ >1000 пг/мл). Соответствующие доли для начавших терапию цинакальцетом составили 62%, 64% и 41%. Среди 186 пациентов, переведенных с цинакальцета на этелкальцетид доля достигающих целевого уровня ПТГ увеличилась с 22% в месяц перед переводом до 51% через 6 месяцев [30]. Встречаются и исследования с более скромными результатами применения этелкальцетида на фоне более выраженного ВГПТ на старте. Среди 148 пациентов в Сингапуре к 8 месяцам терапии целевого уровня в <600 пг/мл достигли только 26% пациентов, а снижение ПТГ к 4 месяцам составило 17% [8]. Еще 29% находились в диапазоне 600–1000 пг/мл, а почти половина — выше него. Достижимость цели оказалась связанной с национальностью пациентов (китайцы/индусы/малайцы). Наибольшая часть пациентов (66%) стартовала с дозы 7,5 мг/нед (медиана и Q1Q3); M(SD): 9,0(3,8 мг); максимальные за исследование дозы составили 7,5 и 15 мг/нед (по 39%), медиана 15 (7,5, 15), что связано было с ограничениями по возмещению расходов на этелкальцетид.

В работе Karaboyas A et al. [31] средний исходный уровень ПТГ составлял 671 (580 пг/мл, их группа скорее соответствовала нашим первым двум подгруппам (ПТГ <1000 пг/мл) как по исходным величинам ПТГ, так и по результату вмешательства. Следует отметить, что по нашим данным с результатами терапии этелкальце-

тидом выраженно связан не только исходный уровень ПТГ, но и наличие признаков автономии околощитовидных желез: доля достигших целевого диапазона в ходе терапии среди пациентов с признаками автономии ОЩЖ существенно ниже, чем у пациентов без них (34,4% против 89,1% соответственно). Кроме того, в полученной нами регрессионной модели наличие признаков автономии ОЩЖ было статистически значимо связано с 70% снижением шансов на достижение целевого диапазона ПТГ, являясь наиболее значимым фактором риска из всех включенных в модель. В крупном РКИ с цинакальцетом (EVOLVE) во вторичном анализе преимущества в твердых исходах получили пациенты, которые лечились менее двух лет и исходный уровень ПТГ у которых не превышал 900 пг/мл, то есть, при условиях, значительно снижающих шанс на существование автономной аденомы ОЩЖ. Напрямую этот вывод не сформулирован в публикациях, посвященных EVOLVE, а в отношении этелкальцетида подобной аналитики в доступной литературе мы не нашли.

Доступность препарата может оказывать влияние на тактику его применения и результаты не только в развивающихся [32], но и развитых странах: в США переход от дополнительной оплаты лекарственной терапии к включению всей терапии в единую («пакетную» — bundle) оплату привел к снижению доли пациентов на терапии этелкальцетидом с 12 до 5% и последующему росту уровня ПТГ на 107 (95% ДИ: 80–133) пг/мл и распространенности уровней ПТГ выше 600 пг/мл на 15% — с 28 до 43% [31].

В немногих работах, где представлен коэффициент пересчета дозы цинакальцета и этелкальцетида указываются близкие нашему [мг этелкальцетида в неделю] = $0,277 \times [\text{мг цинакальцета в день}]$ значения: [мг этелкальцетида/сеанс] = $0,111 \times [\text{мг цинакальцета в день}] + 0,96$, $R^2 = 0,57$ [33]. Близость данных различных исследований может облегчить планирование перевода пациентов между разными препаратами из расширяющегося перечня кальцимimetиков.

Клиническая значимость результатов

В условиях ограниченной доступности дорогостоящего медикаментозного лечения пациентов с ВГПТ при его использовании предпочтение целесообразно отдавать пациентам с умеренным повышением уровня ПТГ (до 1000 пг/мл) и без признаков автономии околощитовидных желез. В других случаях терапия может оказаться малоэффективной (целевой диапазон ПТГ не будет достигнут) или дорогостоящей; более рациональными окажутся инвазивные вмешательства.

Ограничения исследования

Доза этелкальцетида из-за его ограниченного количества в расчете на год на диализную популяцию Санкт-Петербурга была произвольно ограничена величиной в 7,5 мг три раза в неделю. По той же причине этелкальцетид реже применялся для поддержания исходного уровня паратгормона в диапазоне 150–300 пг/мл и не применялся у пациентов с исходным уровнем паратгормона выше 1500 пг/мл, а также при отсутствии удовлетворительного ответа в части уровня паратгормона на начало/возобновление терапии кальцимimetиками (в течение

двух месяцев). Таким образом, описанная практика отличается от протокола регистрационных РКИ [23, 24], но, возможно, была ближе к реальной практике в других странах и регионах [31, 32].

К ограничениям исследования можно отнести выполнение анализов биохимических показателей крови в разных лабораториях. Кроме того, нам доступны были лишь основные показатели, отражающие нарушения минерального обмена (уровень кальция, фосфора, ПТГ), и недоступны биохимические маркеры костного обмена, результаты денситометрии, а также информация о сопутствующей терапии, способной повлиять на уровни маркеров минеральных нарушений (препараты витамина D, фосфат-биндеры). Недоступна была информация по изменению данных ультразвукового исследования ОЦЖ.

Направления дальнейших исследований

Выводы о факторах, связанных с эффективностью медикаментозной терапии или инвазивных вмешательств, полученные в ретроспективном анализе, необходимо подтвердить в проспективном сравнительном интервенционном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение этелкальцетида приводило к снижению уровня паратиреоидного гормона у большинства пациентов на гемодиализе, которым препарат неизби-

рательно назначался для контроля вторичного гиперпаратиреоза. При переводе пациентов с цинакальцета на этелкальцетид не было отмечено новых побочных эффектов или непереносимости препарата. Наши результаты указывают на то, что при умеренном ВГПТ (ПТГ 600–1000 пг/мл) достичь целевого уровня ПТГ с помощью применения этелкальцетида можно у большинства пациентов, но при более высоком исходном уровне ПТГ результат снижается. Признаки предполагаемой автономной аденомы околощитовидных желез могут предсказать недостаточный терапевтический эффект этелкальцетида лучше, чем исходный уровень ПТГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Марченко Александре Викторовне за помощь в сборе информации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sharma S, Gupta A. Adynamic bone disease: Revisited. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022;42(1):8–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.03.005>
- Elkhoul E, Nagy E, Santos CGS et al. Mixed uremic osteodystrophy: an ill-described common bone pathology in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2023;34(12):2003–2012. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06886-5>
- Bernardor J, De Mul A, Bacchetta J, Schmitt CP. Impact of Cinacalcet and Etelcalcetide on Bone Mineral and Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Curr Osteoporos Rep*. 2023;21(2):193–204. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00782-x>
- Izzo C, Secondulfo C, Bilancio G et al. Chronic Kidney Disease with Mineral Bone Disorder and Vascular Calcification: An Overview. *Life (Basel)*. 2024;14(3):418. doi: <https://doi.org/10.3390/life14030418>
- Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM; Conference Participants. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2025;107(3):405–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.11.013>
- Liu Y, Yang Q, Chen G, Zhou T. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Calcimimetic Agents in the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Pharm Des*. 2022;28(40):3289–3304. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612829666221027110656>
- Liu X, Liu Y, Zheng P, Xie X, Li Z, Yang R, Jin L, Mei Z, Chen P, Zhou L. Effects of active vitamin D analogs and calcimimetic agents on PTH and bone mineral biomarkers in hemodialysis patients with SHPT: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80(10):1555–1569. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03730-5>
- Khan BA, Qu X, Hua Y, Javadi MM. Real-World Experience of Using Etelcalcetide for Secondary Hyperparathyroidism in Community-Based Hemodialysis Centers in Singapore. *Cureus*. 2023;15(11):e48186. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.48186>
- Karaboyas A, Muenz D, Fuller DS et al. Etelcalcetide Utilization, Dosing Titration, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD) Marker Responses in US Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(3):362–373. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.020>
- Karaboyas A, Muenz D, Hwang Y et al. Etelcalcetide Versus Cinacalcet in Hemodialysis Patients in the United States: A Facility Calcimimetic Approach to Assess Real-World Effectiveness. *Kidney Med*. 2022;4(6):100475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100475>
- on-line калькулятор вероятности достижения целевого диапазона паратормона (300–600 пг/мл). [on-line kalkulyator veroyatnosti dostizheniya celevogo diapazona paratgormona (300-600 pg/ml). (In Russ.)] Доступно по: https://parshinaev.shinyapps.io/PTH_lowering_with_etelcalcetide/. Ссылка активна 29.03.25
- Martín-Carro B, Navarro-González JF, Ortiz A et al. Mineral and bone metabolism markers and mortality in diabetic patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(11):2589–2597. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad122>
- Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1542–51. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv099>
- Lamina C, Kronenberg F, Stenvinkel P et al. Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(3):478–487. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz060>
- Cozzolino M, Shilov E, Li Z, Fukagawa M et al. Pattern of Laboratory Parameters and Management of Secondary Hyperparathyroidism in Countries of Europe, Asia, the Middle East, and North America. *Adv Ther*. 2020;37(6):2748–2762. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01359-1>
- Fusaro M, Barbuto S, Gallieni M et al. Real-world usage of Chronic Kidney Disease - Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) biomarkers in nephrology practices. *Clin Kidney J*. 2023;17(1):sfad290. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad290>
- Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017;317(2):146–155. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19456>

18. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(2):156-164. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19468>
19. EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482-94. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
20. Земченков А.Ю. Как развивался EVOLVE. Обзор одного исследования. // *Нефрология и Диализ*. — 2017. — Т.19. — №3. — С.342-358. [Zemchenkov A. How has EVOLVE evolved. Single study review. *Nephrology and Dialysis*. 2017;19(3):342-358. (in Russ)]
21. Bernardor J, De Mul A, Bacchetta J, Schmitt CP. Impact of Cinacalcet and Etelcalcetide on Bone Mineral and Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Curr Osteoporos Rep*. 2023;21(2):193-204. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00782-x>
22. Goto S, Hamano T, Fujii H et al. Hypocalcemia and cardiovascular mortality in cinacalcet users. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(4):637-647. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad213>
23. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017;317(2):146-155. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19456>
24. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(2):156-164. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19468>
25. Шутов Е.В., Котлярова Г.В., Лысенко К.М. и соавт. Эффективность и безопасность этелкальцетида по сравнению с цинакальцетом для пациентов, получающих гемодиализ с вторичным гиперпаратиреозом. Результаты проспективного рандомизированного исследования. // *Клиническая нефрология*. 2021. — №2 — С.30-34. [Shutov EV, Kotlyarova GV, Lysenko KM et al. Efficacy and safety of etelcalcetide compared with cinacalcet in patients received hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. Results from a prospective randomized trial. *Clinical Nephrology*. 2021;(2):30-34. (in Russ)]. doi: <https://doi.org/10.18565/nephrology.2021.2.34-40>
26. Khairallah P, Cherasard J, Sung J et al. Changes in Bone Quality after Treatment with Etelcalcetide. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(11):1456-1465. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000254>
27. Dörr K, Kammerlander A, Lauriero F et al. Effect of etelcalcetide versus alfacalcidol on left ventricular function and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging in hemodialysis-a post-hoc analysis of a randomized, controlled trial. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2023;25(1):62. doi: <https://doi.org/10.1186/s12968-023-00975-4>
28. Fernández-Villabrille S, Martín-Carro B, Martín-Virgala et al. Novel Biomarkers of Bone Metabolism. *Nutrients*. 2024;16(5):605. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16050605>
29. Freitas P, Pereira L. Etelcalcetide: What we know eight years since its approval. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2025;45(2):116-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.01.010>
30. Stephens JM, Fox KM, Desai P et al. Calcimimetic use in US hemodialysis facilities in first 2 years after the launch of etelcalcetide: A descriptive analysis of real-world clinical practice and outcomes. *Hemodial Int*. 2022;26(2):243-254. doi: <https://doi.org/10.1111/hdi.12996>
31. Karaboyas A, Zhao J, Ma J et al. Incorporation of Calcimimetics into ESRD Bundle: Changes in Etelcalcetide Utilization and PTH Control Following End of TDAPA Designation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00000000583>
32. Disthabanchong S, Kasempin P, Srisuwan P et al. The impact of accessibility to non-calcium-based phosphate binders and calcimimetics on mineral outcomes in patients receiving maintenance hemodialysis: A 10-year retrospective analysis of real-world data. *PLoS One*. 2024;19(5):e0304649. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304649>
33. Xipell M, Montagud-Marrahi E, Rubio MV et al. Improved Control of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients Switching from Oral Cinacalcet to Intravenous Etelcalcetide, Especially in Nonadherent Patients. *Blood Purif*. 2019;48(2):106-114. doi: <https://doi.org/10.1159/000496562>

Рукопись получена: 25.01.2025. Одобрена к публикации: 14.04.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Паршина Екатерина Викторовна**, к.м.н [Ekaterina V. Parshina]; адрес: 190020, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka River Embankment, Saint Petersburg, 190020]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3625-1824>; SPIN-код: 9833-1966; e-mail: pannnn@yandex.ru

Герасимчук Роман Павлович, к.м.н. [Roman P. Gerasimchuk]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2309-8083>; SPIN-код: 2309-8083; e-mail: romger@rambler.ru

Земченков Александр Юрьевич, к.м.н., доцент [Alexander Yu. Zemchenkov, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9235-3484>; SPIN-код: 1679-1978; e-mail: kletk@inbox.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д.м.н., профессор [Alexey B. Zulkarnaev, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>; SPIN-код: 3752-8070; e-mail: 7059899@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Паршина Е.В., Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю., Зулькарнаев А.Б. Перевод пациентов с цинакальцета на этелкальцетид: оценка предикторов эффективности в когортном ретроспективном исследовании // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13563>

TO CITE THIS ARTICLE:

Parshina EV, Gerasimchuk RP, Zemchenkov AY, Zulkarnaev AB. Switching patients from cinacalcet to etelcalcetide: evaluation of predictors of efficacy in a retrospective cohort study. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):4-14. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13563>

ОЦЕНКА АБСОРБЦИИ ЛЕВОТИРОКСИНА НАТРИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПУТЕМ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ТЕСТА С ОДНОМОМЕНТНЫМ ПРИЕМОМ БОЛЮСНОЙ ДОЗЫ



© Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, М.Х. Боташева*, Н.М. Платонова, А.П. Першина-Милюткина, И.Р. Гасимова

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

ОБОСНОВАНИЕ. Результаты заместительной терапии гормонами щитовидной железы остаются неудовлетворительными в 30–50% случаев. Для дифференциальной диагностики истинной мальабсорбции левотироксина натрия и псевдомальабсорбции вследствие низкой комплаентности предлагается несколько вариантов теста по оценке всасывания препарата с различными критериями оценки.

ЦЕЛЬ. Определить критерии нормальной абсорбции левотироксина натрия при проведении перорального теста с одномоментным приемом болюсной дозы 600 мкг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев обоих полов в возрасте от 18 до 35 лет с нормальной массой тела. Болюсная доза левотироксина натрия составляла 600 мкг. Образцы крови для определения концентрации свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови были взяты натощак, через 1 час, через 2, 3, 4, 6 часов после приема препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ. После приема левотироксина натрия в дозе 600 мкг максимальный уровень свТ4 отмечался через 2 часа — 21,00 пмоль/л [19,20; 23,16]. Минимальное увеличение концентрации свТ4 через 2 часа после приема левотироксина натрия в дозе 600 мкг составило — 18,0%, максимальное — 91,1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для оценки всасывания левотироксина натрия рекомендуется проведение теста — однократный пероральный прием левотироксина натрия в дозе 600 мкг. Всасывание левотироксина натрия может быть расценено как нормальное, если увеличение концентрации свТ4 через 2, 3 или 4 часа после приема болюсной дозы составляет не менее 18%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипотиреоз; левотироксин натрия; мальабсорбция; тест на всасывание левотироксина натрия.

EVALUATION OF SODIUM LEVOTHYROXINE ABSORPTION IN REAL CLINICAL PRACTICE USING A SINGLE-BOLUS ORAL TEST

© Ekaterina A. Troshina, Natalya V. Mazurina, Medina H. Botasheva*, Nadezhda M. Platonova, Anastasya P. Pershina-Milyutina, Irada R. Gasymova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Thyroid hormone replacement therapy results remain unsatisfactory in 30–50% of cases. To differentiate between true levothyroxine sodium malabsorption and pseudomalabsorption due to poor compliance, several absorption assessment tests with different evaluation criteria are proposed.

AIM: To determine the criteria for normal absorption of levothyroxine sodium when performing an oral test with a single bolus dose of 600 mcg.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 20 healthy volunteers of both sexes, aged 18 to 35 years, with normal body weight. The bolus dose of levothyroxine sodium was 600 mcg. Blood samples for determination of free thyroxine (fT4) concentration in serum were taken on an empty stomach, 1 hour, 2, 3, 4, 6 hours after taking the drug.

RESULTS: After taking levothyroxine sodium at a dose of 600 mcg, the maximum level of free T4 was observed after 2 hours — 21,00 pmol/l [19,20; 23,16]. The minimum increase in the concentration of free T4 2 hours after taking levothyroxine sodium at a dose of 600 mcg was — 18,0%, the maximum — 91,1%.

CONCLUSION: To assess the absorption of levothyroxine sodium, a single oral dose of 600 mcg of levothyroxine sodium is recommended. Absorption of levothyroxine sodium can be considered normal if the increase in free T4 concentration 2, 3, or 4 hours after the bolus dose is at least 18%.

KEYWORDS: hypothyroidism; levothyroxine sodium; malabsorption; levothyroxine sodium absorption test.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ОБОСНОВАНИЕ

Гипотиреоз — одно из самых распространенных заболеваний эндокринной системы, а левотироксин натрия входит в десятку наиболее часто назначаемых в мире препаратов. Коммерческий препарат синтетического левотироксина натрия появился в 1955 г. и быстро завоевал популярность благодаря безопасности и точности дозирования. Дальнейшие исследования привели к тому, что к 80-м годам XX в. синтетический препарат практически полностью вытеснил натуральные экстракты, а левотироксин натрия стал абсолютным стандартом лечения гипотиреоза [1]. Несмотря на доступность заместительной терапии гормонами щитовидной железы, в клинической практике все еще существуют значительные проблемы, а результаты лечения остаются неудовлетворительными в 30–50% случаев [2]. Наиболее частыми причинами неудовлетворительной компенсации гипотиреоза являются плохая приверженность пациентов к терапии (пропуск приема препарата, нарушения режима приема, перерывы в лечении) и нарушение всасывания левотироксина натрия на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта и приема лекарственных средств, влияющих на его биодоступность [3, 4].

Левотироксин натрия является препаратом выбора для заместительной терапии гипотиреоза в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности, благоприятного профиля нежелательных явлений и простоты приема. После растворения и ионизации таблеток левотироксина в кислой среде желудка препарат всасывается в тонком кишечнике (двенадцатиперстной кишке, тощей кишке). Концентрация тироксина в плазме крови повышается в течение первых 60–90 минут и достигает пика через 2 часа после приема таблетированного левотироксина. Для достижения компенсации требуется от 1,6 до 1,8 мкг левотироксина натрия на кг массы тела в сутки [5]. Этого достаточно для поддержания нормальной концентрации ТТГ при первичном гипотиреозе или концентрации свТ4 в пределах нормы при центральном гипотиреозе. Однако у некоторых пациентов, несмотря на увеличение дозы левотироксина до 1,9 мкг/кг/день, достичь эутиреоза не удается. К факторам, препятствующим достижению целевых показателей на фоне заместительной терапии левотироксином натрия, относятся: прием неадекватной дозы препарата, прием лекарственных средств или биологически активных добавок, влияющих на всасывание или фармакокинетику левотироксина, нарушения режима приема препарата — псевдомальабсорбция. Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, аутоиммунный гастрит, целиакия), гастрэктомия, бариатрическая хирургия — могут быть причиной истинной мальабсорбции [6–7]. В клинической практике гипотиреоз, рефрактерный к лечению в связи с истинной мальабсорбцией, встречается значительно реже, чем псевдомальабсорбция.

Лабораторным критерием эффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза является нормальный уровень ТТГ, целевые значения которого зависят от ряда факторов (этиология гипотиреоза, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний). Так, по данным, полученным в ходе The Colorado thyroid

disease prevalence study (2000 г.), среди участников исследования, принимавших таблетированные препараты для лечения заболеваний щитовидной железы ($n=1525$), только в 60% случаев концентрация ТТГ в сыворотке крови соответствовала референсным значениям [8]. В рамках другого американского исследования (Somwaru L. et al.) была проведена оценка эффективности заместительной терапии левотироксином натрия среди лиц в возрасте 65 лет и старше [9]. В этой когорте пациентов, получавших таблетированный левотироксин, только 43% имели нормальный уровень ТТГ, у 41% ТТГ был низким, у 16% — высоким.

Для дифференциальной диагностики истинной мальабсорбции левотироксина натрия и псевдомальабсорбции вследствие низкой комплаентности в течение последних 10 лет были предложены несколько вариантов проведения теста по оценке всасывания препарата [10–15]. В рамках различных протоколов теста рассматриваются как различные нагрузочные пероральные дозы левотироксина натрия (от 400 до 2500 мкг), так и различные критерии нормальной абсорбции (абсолютные или относительные значения свТ4, площадь под кривой свТ4, количество всосавшегося левотироксина, рассчитанного при помощи формулы). Отсутствие стандартной методики является одной из причин редкого использования пробы по оценке всасывания левотироксина натрия в рутинной практике.

Ответ на вопрос о причине плохой компенсации гипотиреоза дает возможность определить способ решения проблемы, поэтому мы выбрали наиболее удобную с практической точки модификацию пробы для оценки всасывания левотироксина натрия и провели ее в группе здоровых добровольцев.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить критерии нормальной абсорбции левотироксина натрия при проведении перорального теста с одномоментным приемом болюсной дозы 600 мкг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика группы здоровых добровольцев

В исследовании приняли участие 20 здоровых добровольцев обоих полов в возрасте от 18 до 35 лет с нормальной массой тела. Медиана возраста составила 24 года. Никто из добровольцев не имел заболеваний щитовидной железы, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, пищевой аллергии и ограничений в питании. Проведены антропометрические измерения, определены рост и вес каждого из добровольцев. Медиана роста составила 168 см, медиана массы тела — 65 кг. Подробная характеристика обследованной группы добровольцев представлена в таблице 1.

Место проведения исследования

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Дизайн исследования

До начала исследования добровольцы были проинформированы о порядке проведения и целях

Таблица 1. Общая характеристика группы

Признак		Me [Q1; Q3] N=20
Возраст, лет		24 [24; 25]
Пол	Мужской	1 (5%)
	Женский	19 (95%)
Рост, см		168 [163; 171]
Вес, кг		65 [58; 74]

исследования, всеми было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Перед проведением теста всем добровольцам было рекомендовано воздержаться от приема пищи в течение 8–10 часов. Никто из добровольцев не принимал лекарственные средства, влияющие на всасывание тироксина — ингибиторы протонной помпы, препараты железа, препараты кальция, слабительные. Длительность проведения теста составляла 6 часов. Доза левотироксина натрия, принятая добровольцами одномоментно в виде таблеток, составляла 600 мкг. Образцы крови для определения концентрации свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови были взяты натощак, через 1 час, через 2, 3, 4, 6 часов после приема болюсной дозы левотироксина натрия. Никто из участников исследования не сообщил о возникновении нежелательных явлений в ходе проведения пробы и в течение 24 часов после пробы.

Методы

Лабораторная диагностика проводилась в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Концентрацию свободного тироксина в сыворотке крови определяли с помощью стандартных наборов на анализаторе Architect 2000 (Abbot Diagnostics, США). Референсный интервал для свТ4 в плазме крови 9,00–19,00 пмоль/л.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 13.3.0 (TIBCO Software Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы, значения первого и третьего квартилей — Me [Q1; Q3], минимальных и максимальных значений (Min, Max), качественных — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Сравнение количественных данных при последовательных измерениях выполнялось с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon). Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 0,05. Для нивелирования проблем множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. После применения поправки, значения p в диапазоне между рассчитанными и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Выписка из протокола №18 от 09.10.2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В базальной точке до приема болюсной дозы левотироксина натрия медиана концентрации свТ4 составляла 12,70 пмоль/л [12,25; 13,75] (рис. 1). После приема

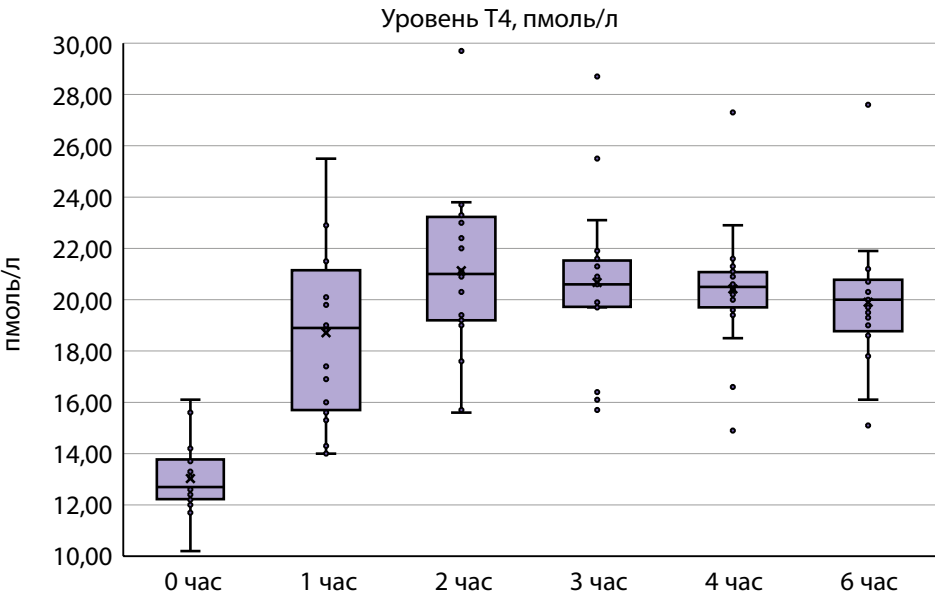


Рисунок 1. Концентрация свТ4 в сыворотке крови в ходе пробы по оценке всасывания левотироксина натрия.

Примечание. Концентрация свТ4 в пмоль/л, данные представлены в виде Me [Q1; Q3], минимальных и максимальных значений (Min, Max).

левотироксина натрия в дозе 600 мкг максимальный уровень свободного свТ4 отмечался через 2 часа — 21,00 пмоль/л [19,20; 23,16]. В дальнейшем концентрация свТ4 постепенно снижалась, однако спустя 6 часов уровень свТ4 сохранялся на значительно более высоком уровне, чем в базальной точке — 20,00 пмоль/л [18,85; 20,75].

Как видно из представленных данных (табл. 2), наибольшая разница в концентрации свТ4 отмечалась при сравнении базального уровня и уровня через 2 часа после приема левотироксина натрия: абсолютное значение увеличения уровня свТ4 составило 8,60 пмоль/л [5,70; 10,40], относительное значение — 67,90% [47,40; 82,70]. Минимальное увеличение концентрации свТ4 через 2 часа после приема левотироксина натрия в дозе 600 мкг составило — 18,0%, максимальное — 91,1% (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании после перорального приема левотироксина натрия в болюсной дозе 600 мкг пик концентрации свТ4 в плазме крови был достигнут через 2 часа после приема препарата, что соответствует данным, полученным при изучении фармакокинетики препарата после перорального приема [4–6].

При проведении теста была использована нагрузочная доза левотироксина натрия 600 мкг. Выбор именно такой дозы был обоснован несколькими аргументами. Во-первых, для пациента практически с любой массой тела доза левотироксина в этом случае превысит 3 мкг/кг, и можно расценивать ее как супрафизиологическую. Следовательно, если не нарушена абсорбция

препарата, уровень свТ4 должен значительно повыситься. Во-вторых, при приеме левотироксина в дозе 1000 мкг, которая использовалась в ряде исследований, у некоторой части пациентов отмечались нежелательные явления (учащенное сердцебиение, аритмия) [10, 12, 16–18]. Следует еще раз отметить, что в нашем исследовании после приема 600 мкг в течение 24-часового наблюдения испытуемые не сообщали о каких-либо побочных эффектах.

Для исследований фармакокинетики и биодоступности левотироксина натрия Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) также рекомендует использовать дозы, не превышающие 600 мкг [19]. В документе FDA подчеркивается, что доза левотироксина натрия 600 мкг позволяет достичь очевидного пика концентрации свТ4 по сравнению с исходным уровнем.

Результаты изучения фармакокинетики левотироксина натрия как в таблетированной, так и в жидкой форме, показали, что максимальная амплитуда изменения концентрации свТ4 после приема 200 мкг не превышает 45% [6, 20]. При приеме 600 мкг левотироксина натрия в таблетированной форме в нашем исследовании максимальное увеличение концентрации свТ4 составило 91,1% (медиана 67,9%). При этом у 17 из 20 испытуемых в одной или нескольких пробах крови концентрация свТ4 превысила верхнее значение референсного интервала.

Одним из главных вопросов, возникающих при назначении супрафизиологической дозы левотироксина, является вопрос безопасности. Интересно, что ранее с целью повышения приверженности пациентов терапии предлагался однократный прием недельной дозы

Таблица 2. Изменения концентрации свТ4 в различные временные точки при проведении пробы по оценке всасывания левотироксина натрия

Абсолютный прирост/ снижение концентрации свТ4	Me [Q1; Q3] пмоль/л	p
Δ свТ4 0-1	5,55 [3,30; 7,85]	p ₀₁₋₁₂ = 0,011 p ₁₂₋₂₃ = 0,001 p ₂₃₋₃₄ =0,514 p ₃₄₋₄₆ =0,550
Δ свТ4 0-2	8,60 [5,70; 10,40]	
Δ свТ4 1-2	2,60 [1,00; 3,50]	
Δ свТ4 2-3	-0,40 [-1,93; 0,60]	
Δ свТ4 3-4	-0,30 [-1,15; 0,45]	
Δ свТ4 4-6	-0,55 [-0,90; 0,15]	

Примечание. Различия между уровнями свТ4 в пмоль/л, данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица 3. Относительные изменения концентрации свТ4 в различные временные точки при проведении пробы по оценке всасывания левотироксина натрия

Относительный прирост/ снижение концентрации свТ4	Me [Q1; Q3] %	p
Δ свТ4 0-1	43,2 [26,4; 60,7]	p ₀₁₂ = 0,002 p ₁₂₃ = <0,001 p ₂₃₄ =0,668 p ₃₄₆ =0,469
Δ свТ4 0-2	67,9 [47,4; 82,7]	
Δ свТ4 1-2	14,3 [5,2; 21,55]	
Δ свТ4 2-3	-1,95 [-8,5; 3,55]	
Δ свТ4 3-4	-1,5 [-5,0; 2,5]	
Δ свТ4 4-6	-3,05 [-4,35; 0,8]	

Примечание. Относительная разница между уровнями свТ4 (%), данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

левотироксина натрия [21]. Часть пациентов предпочла именно такую схему лечения, и нежелательных явлений при этом не отмечалось. Самому старшему пациенту, который вошел в группу получавших высокую дозу левотироксина 1 раз в неделю, было 88 лет. По данным метаанализа Dutta D. и соавт. [22], однократный прием болюсной дозы левотироксина 1 раз в неделю, по сравнению со стандартным ежедневным приемом препарата, является менее эффективным с точки зрения компенсации гипотиреоза и сопровождается повышением уровня свТ4 выше нормального референсного интервала через 2–4 часа после приема препарата. В 4 рандомизированных контролируемых исследованиях продолжительностью не менее 6 недель приняли участие 294 пациента, из которых 155 получали высокую дозу левотироксина раз в неделю. Ни в одном из исследований не было зафиксировано значимых побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Таким образом, можно утверждать, что однократный прием 600 мкг левотироксина натрия (что сопоставимо с общей дозой заместительной терапии за 7 дней) является безопасным. Безусловно, даже однократное назначение высокой дозы левотироксина противопоказано пациентам с нестабильной стенокардией, критической ишемией миокарда, требующей интервенционных мероприятий, пациентам с нарушениями ритма сердца.

При проведении теста в группе здоровых добровольцев, то есть в ситуации, когда заведомо исключены факторы, влияющие на всасывание левотироксина натрия, основной задачей было определить критерии, которые могут быть использованы для интерпретации результатов в клинической практике. Наиболее удобными для практикующего врача являются определение относительного или абсолютного увеличения концентрации свТ4 в крови, поскольку для этого не требуется проведения сложных расчетов и измерения нескольких параметров.

Так, например, использование формулы для расчета процента абсорбированного препарата предполагает не только определение уровня общего Т4 в мкг/дл (при расчетах используется абсолютное увеличение концентрации общего Т4), но и вычисление объема распределения ($0,442 \times \text{индекс массы тела}$) [11, 14]. По данным авторов этой методики, нормальная абсорбция левотироксина натрия при пероральном приеме должна составлять не менее 60%.

Определение площади под кривой концентрации свТ4 (AUC свТ4) является более точным инструментом для оценки количества всосавшегося левотироксина натрия, поскольку зависит исключительно от степени всасывания и клиренса препарата, однако и для вычисления AUC свТ4 требуется использование специальной формулы: либо определяется интеграл от концентрации лекарственного средства в плазме крови в зависимости от времени, либо концентрация лекарственного средства измеряется в определенные моменты времени, а для оценки AUC используется правило трапеций.

Наиболее удобным и надежным представляется определение максимальной концентрации свТ4 в плазме крови после назначения левотироксина натрия и сопоставление ее с исходным уровнем. Sun G. и соавт. [12]

подтвердили, что пиковые значения свТ4 и общего Т4 в ходе проведения пробы коррелируют в достаточной степени ($R=0,88$). Это позволяет определять только свТ4 и делает возможным проведение теста в большинстве учреждений. Очевидно, что исходная концентрация свТ4 будет варьировать в зависимости от степени компенсации гипотиреоза: от практически нормальной у пациентов с уровнем ТТГ до 10 мЕд/л до значительно сниженной на фоне длительного перерыва в приеме левотироксина. Именно поэтому для интерпретации пробы важно оценивать не максимальную концентрацию свТ4, а ее динамику на фоне приема болюсной дозы. Прирост концентрации свТ4 может быть оценен как в абсолютном значении (пмоль/л), так и в относительном значении (%).

Авторы исследований, опубликованных в 2024–2025 гг., также предлагают оценивать абсорбцию тироксина на основании прироста концентрации свТ4, выраженной в абсолютном значении [23] или в процентах [24]. Caron P. и соавт. в ретроспективном исследовании оценивали и процент всосавшегося левотироксина с использованием формулы и динамику концентрации общего Т4 и свТ4 [10]. В рамках обсуждения полученных результатов авторы предлагают все-таки использовать для интерпретации теста концентрацию свТ4 и ограничить продолжительность теста 6 часами, а забор крови проводить через 3 и 4 часа после приема левотироксина.

При анализе динамики концентрации свТ4 в нашем исследовании (рис. 1) видно, что уровень свТ4 начинает снижаться в интервале от 2 до 3 часов после приема левотироксина *per os*. Только у 3 из 20 испытуемых отмечалось незначительное увеличение свТ4 в этом временном интервале, а также в интервале с 3 до 4 часов. Учитывая полученные данные, целесообразно проводить забор крови через 2 часа от начала пробы и расценивать свТ4 в этой точке как максимальный. Забор крови через 3 и 4 часа также представляется обоснованным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с целью дифференциальной диагностики псевдомальабсорбции и истинной мальабсорбции препаратов левотироксина натрия у пациентов с гипотиреозом мы рекомендуем проведение теста по оценке всасывания — однократный пероральный прием левотироксина натрия в дозе 600 мкг. Тест на всасывание левотироксина натрия является простым, безопасным и может проводиться в амбулаторных условиях. При интерпретации результатов теста в клинической практике рекомендуется оценка относительного прироста концентрации свТ4, выраженная в процентах. Всасывание левотироксина натрия при приеме внутрь может быть расценено как нормальное, если увеличение концентрации свТ4 хотя бы в одной из точек (через 2, 3 или 4 часа после приема болюсной дозы) составляет не менее 18%.

Оценка диагностической точности теста с определением его чувствительности и специфичности требует продолжения исследования: должен быть проведен анализ результатов в когорте пациентов с различными причинами декомпенсации гипотиреоза, в том числе с истинной мальабсорбцией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» (НИР № 123021300097-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. // *Медицинский совет*. — 2020. — №7. — С.96–107. [Biruykova EV, Kileinikov DV, Solovieva IV. Hypothyreosis: sovremennoye sostoyaniye problemy. *Meditsinskiy sovet*. 2020;7:96-107]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>
2. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2019. — Т. 15. — №1. — С. 12-18 [Manuiylova YA, Morgunova TB, Fadeev VV. Prichiny neeffektivnosti zamestitelnoy terapii pervichnogo hypothyreosa. *Klinicheskaya i experimentalnaya thireoidologiya*. 2019;15(1):12-18]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10163>
3. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э. и др. Терапия гипотиреоза в особых группах пациентов // *Эффективная фармакотерапия*. — 2021. — Т. 17. — №20. — С. 38–41. [Petunina NA, Martirosyan NS, Telnova ME, i dr. Terapiya hypothyreosa v osobych gruppah patsientov. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(20):38-41]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-20-38-41>
4. Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann Clin Biochem*. 2016;53(Pt4):421-33. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563216642255>
5. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):463-483. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09691-9>
6. Colucci P, Yue CS, Ducharme M, Benvenega S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Endocrinol*. 2013;9(1):40-47. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.01.40>
7. Skelin M, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther*. 2017;39(2):378-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.005>
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>
9. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1342-5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1696>
10. Caron P, Tudor C, Grunenwald S. Levothyroxine Absorption Test With the Daily Levothyroxine Dose in Patients With «Refractory Hypothyroidism». *J Endocr Soc*. 2025; 9(4):bvaf017. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf017>
11. Gonzales KM, Stan MN, Morris JC, et al. The Levothyroxine Absorption Test: A Four-Year Experience (2015-2018) at The Mayo Clinic. *Thyroid*. 2019;29:1734-1742. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0256>
12. Sun GE, Pantalone KM, Faiman C, et al. The clinical utility of free thyroxine in oral levothyroxine absorption testing. *Endocr Pract*. 2014;20:925-929. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13487.OR>
13. Yildirim Simsir I, Soyaltin UE, Ozgen AG. Levothyroxine absorption test results in patients with TSH elevation resistant to treatment. *Endocrine*. 2019;64:118-121. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01889-x>
14. Ghosh S, Pramanik S, Biswas K, et al. Levothyroxine Absorption Test to Differentiate Pseudomalabsorption from True Malabsorption. *Eur Thyroid J*. 2020;9:19-24. doi: <https://doi.org/10.1159/000504218>
15. Subramaniam K, Babu T, Sreevalsan KC, et al. Levothyroxine Absorption Test – Results and Follow Up of Patients from a Single Center. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023;27:32-36. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_188_21
16. Balla M, Jhingan RM, Rubin DJ. Rapid levothyroxine absorption testing: a case series of nonadherent patients. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(4):e31051. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.31051>
17. Van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, Vanderbruggen N, Velkeniers B. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a challenge for the endocrinologist in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2017;6(1):52-56. doi: <https://doi.org/10.1159/000452489>
18. Lewandowski KC, Dąbrowska K, Basińska-Lewandowska M, Bolanowski M, Ruchała M, Lewiński A. Adequate timing and constant supervision are the keys for successful implementation of levothyroxine or levothyroxine/paracetamol absorption test. *Thyroid Res*. 2020;13:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00079-6>
19. FDA. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. December 2000. Guidance for industry levothyroxine sodium tablets—in vivo pharmacokinetic and bioavailability studies and in vitro dissolution testing. Center for Drug Evaluation and Research; 2016. Accessed October 15, 2022
20. Marina M, Ceda GP, Aloe R, Gnocchi C, Ceresini G. Circulating concentrations of free thyroxine after an oral intake of liquid LT4 taken either during fasting conditions or at breakfast. *Acta Biomed*. 2016;87(3):247-252
21. Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karavitaki N, Weetman AP, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess nonadherence to treatment. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:913–7. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1035>
22. Dutta D, Jindal R, Kumar M, Mehta D, Dhall A, Sharma M. Efficacy and Safety of Once Weekly Thyroxine as Compared to Daily Thyroxine in Managing Primary Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021; 25(2):76-85. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_789_20
23. Oueslati I, Terzi A, Yazidi M, Kamoun E, Feki M, Chihaoui M. Levothyroxine absorption test in patients with refractory hypothyroidism: how to interpret patient's response to the test? *Endocrine*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-025-04312-w>
24. Amiyangoda G, Antonypillai CN, Gunatilake SSC, Weerathunge TT, Ediriweera D, et al. Rapid supervised levothyroxine absorption test in refractory hypothyroidism: suggestion for assessing absorption using two blood samples in low-resource settings. *Endocr Connect*. 2024;13(10):e240277. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-24-0277>

Рукопись получена: 22.09.2025. Одобрена к публикации: 21.10.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Боташева Медина Харуновна [Medina H. Botasheva, MD];** адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0651-3615>; e-mail: botasheva.medina@mail.ru

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

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

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

Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Гасимова Ирада Расаддин Кызы [Irada R.K. Gasymova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9129-9620>;

e-mail: iragasymova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Боташева М.Х., Платонова Н.М., Першина-Милютин А.П., Гасимова И.Р. Оценка абсорбции левотироксина натрия в реальной клинической практике путем проведения перорального теста с одномоментным приемом болюсной дозы // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.15-21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13665>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Mazurina NV, Botasheva MH, Platonova NM, Pershina-Milyutina AP, Gasymova IR. Evaluation of sodium levothyroxine absorption in real clinical practice using a single-bolus oral test. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):15-21. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13665>

СОЧЕТАНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И САРКОИДОЗА У ПАЦЕНТКИ С ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ



© Л.И. Данилова¹, Г.Г. Короленко^{1*}, М.Л. Лущик¹, И.И. Бурко¹, А.А. Романовский¹, С.В. Якубовский¹, О.Н. Исачкина²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Обсуждаемый клинический случай демонстрирует сложности ведения пациентов с впервые выявленной гиперкальциемией. С точки зрения вовлечения паратгормона (ПТГ) в механизмы развития гиперкальциемии выделяют паратгормонзависимую (ПТГ-зависимую) и паратгормоннезависимую (ПТГ-независимую) гиперкальциемию. В приведенном клиническом случае анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных позволил выявить редкое сочетание ПТГ-зависимой и ПТГ-независимой гиперкальциемии. У пациентки Д., 74 года, был диагностирован первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) как причина тяжелой гиперкальциемии. Сохранение высоких значений кальция в сыворотке крови после проведенного хирургического лечения при достижении нормализации уровня ПТГ потребовало продолжения диагностического поиска и исключения иных причин гиперкальциемии. В результате был выявлен саркоидоз с поражением медиастинальных и шейных лимфатических узлов. После включения в схему терапии метилпреднизолона уровень кальция в сыворотке крови постепенно нормализовался.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПТГ-зависимая и ПТГ-независимая гиперкальциемия; гиперкальциемический криз; саркоидоз, бисфосфонаты.

COEXISTENCE OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM AND SARCOIDOSIS IN A HYPERCALCEMIC PATIENT

© Larisa I. Danilova¹, Galina G. Korolenko^{1*}, Maxim L. Lushchyk¹, Irina I. Bourko¹, Aliaksei A. Ramanouski¹, Siarhei V. Yakubouski¹, Olga N. Isachkina²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

This clinical case demonstrates difficulties in managing patients with newly diagnosed hypercalcemia. Depending on the involvement of parathyroid hormone (PTH) in the mechanisms of hypercalcemia the latter is divided into parathyroid hormone-dependent (PTH-dependent) and parathyroid hormone-independent (PTH-independent). In this clinical case an analysis of clinical, laboratory and instrumental data revealed a rare combination of PTH-dependent and PTH-independent hypercalcemia. A 74-year-old patient was diagnosed with primary hyperparathyroidism (PHPT) which was the cause of severe hypercalcemia. Persistence of hypercalcemia after surgical treatment and normalisation of PTH levels required further diagnostic search and exclusion of other causes of hypercalcemia. As a result, sarcoidosis with lesions of the mediastinal and cervical lymph nodes was revealed. Methylprednisolone was administered in the treatment regimen, which gradually normalised serum calcium levels.

KEYWORDS: PTH-dependent hypercalcemia; PTH-independent hypercalcemia; hypercalcemic crisis; sarcoidosis; bisphosphonates.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кальций играет важную роль во многих физиологических процессах. Именно по этой причине уровень кальция в сыворотке крови поддерживается строго в узком диапазоне за счет регулирующего влияния паратгормона (ПТГ) на мобилизацию кальция из костей, а также на его всасывание в кишечнике и реабсорбцию в почечных канальцах посредством активации витамина D в почках. Гиперкальциемия является относительно распространенным клиническим состоянием. Выявляемость гиперкальциемии различается между странами из-за различий в подходах к диагностике и скринингу. По данным Walker M.D. и соавт., повышенный уровень кальция в сыворотке крови встречается примерно у 1% населения в целом [1].

Причины, вызывающие гиперкальциемию, многочисленны. У пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям, первое место среди причин повышения сывороточного уровня кальция занимают злокачественные новообразования, гемобластозы (миеломная болезнь, лимфомы, лимфогранулематоз, лейкозы), составляющие, по данным разных авторов, 60–90% [2]. На долю первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у данной категории пациентов приходится 10–40% [2, 3, 4]. В то же время, согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в штате Калифорния, среди всех причин хотя бы единожды зарегистрированной гиперкальциемии у не госпитализированных лиц доля ПГПТ составляет 87% [5].

С точки зрения вовлечения ПТГ в механизмы развития гиперкальциемии ее делят на паратгормонзависимую (ПТГ-зависимую) и паратгормоннезависимую

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

(ПТГ-независимую) [1]. ПТГ-зависимая гиперкальциемия развивается при ПГПТ, третичном гиперпаратиреозе, семейной гипокальциурической гиперкальциемии [6]. ПТГ-независимая гиперкальциемия часто ассоциирована с онкологическими, гематологическими заболеваниями. Считается, что причиной повышения уровня кальция в этих случаях является синтез ПТГ-подобного пептида либо усиление остеокластической резорбции кости (остеолиз) [7].

Гранулематозные заболевания занимают особое место среди причин ПТГ-независимой гиперкальциемии. Они могут сопровождаться нерегулируемой экспрессией 1 α -гидроксилазы активированных макрофагов гранулемы, что ведет к ускоренному внепочечному преобразованию 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. Саркоидоз и туберкулез чаще всего вызывают нарушение регуляции продукции макрофагами гена CYP27B1, кодирующего этот фермент [2].

Крайне редким вариантом является сочетание ПТГ-зависимой и ПТГ-независимой гиперкальциемии. В литературе описаны немногочисленные случаи сочетания ПГПТ и саркоидоза [8, 9]. Сочетанная ПТГ-зависимая и ПТГ-независимая гиперкальциемия в виде ПГПТ и саркоидоза представлена в обсуждаемом клиническом случае.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Д., 74 года, с диагнозом «Сахарный диабет 2 типа» (СД2) в экстренном порядке была доставлена в учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница» г. Минска в июле 2023 г. с жалобами на слабость, тошноту, сухость во рту. При поступлении выявлена гликемия 26 ммоль/л. Давность заболевания составила более 25 лет. Первые годы пациентка принимала таблетированные глюкозоснижающие препараты — метформин и гликлазид. Последние 10 лет была прописана инсулинотерапия инсулином короткого действия перед основными приемами пищи и инсулином длительного действия утром и перед сном в суммарной дозе 66–70 единиц в сутки. Пациентка проживала в одиночестве, поликлинику посещала нечасто, привержена к лечению не была, самоконтроль проводила нерегулярно. Из анамнеза стало известно, что у нее была ишемическая болезнь сердца со стентированием коронарных артерий, артериальная гипертензия, дислипидемия. Впоследствии к анамнезу было добавлено, что год назад пациентка стала худеть, на шее в надключичной области появилось множество узловых образований, по поводу чего она обследовалась в онкологическом центре. Со слов пациентки, окончательный диагноз выставлен не был. Пациентка была в сознании, несколько заторможена, энцефалопатична, имела клинические признаки дегидратации. У нее отмечалась сухость слизистой полости рта и языка. ИМТ — 25,5 кг/м². Деформаций позвоночника и других костных аномалий выявлено не было, указаний на переломы костей также не было. При пальпации щитовидной железы (ЩЖ) определялись верхушки обеих долей и перешеек умеренной плотности, в надключичных и подмышечных областях единичные мягко-эластичные образования (лимфоузлы). Аускультативно над легкими выслушивалось везикулярное дыхание. АД — 125/80 мм рт.ст., ЧСС — 90 в минуту. Тоны

сердца были ритмичные, приглушены. Периферические отеки отсутствовали. Выявлена ацетонурия +, основные показатели кислотно-основного состояния находились в пределах референсного интервала.

Лабораторные обследования выявили повышенный уровень мочевины — 34,5 ммоль/л (2,8–7,2), креатинина — 238,2 мкмоль/л (рСКФ-ЕП — 17 мл/мин/1,73 м²). Обращал на себя внимание повышенный уровень кальция — 3,08 ммоль/л (2,2–2,65). Кальций, скорректированный по альбумину, составил 3,12 ммоль/л, альбумин — 38 г/л (35–52). Выявлено повышение уровня ПТГ — 101,3 пг/мл (15–57). Значения других электролитов: калий — 4,7 ммоль/л (3,5–5,1), натрий — 136 ммоль/л (136–146), фосфор — 1,27 ммоль/л (0,81–1,45). Протеинурия в разовой порции мочи — 0,8 г/л. Лабораторное соотношение кальция и ПТГ было расценено как ПТГ-зависимая гиперкальциемия.

При анализе предыдущих выписок из лечебных учреждений и амбулаторной карты выявлены данные за нефропатию сочетанного генеза (диабетического, ишемического) с рСКФ-ЕП 26–33 мл/мин/1,73 м². Лабораторно был определен крайне низкий уровень витамина D — 4,8 нг/мл.

Тяжесть состояния была обусловлена декомпенсацией сахарного диабета (СД) без развития диабетического кетоацидоза, а также уреимией. На фоне в/венной титрации инсулина, инфузионной терапии в объеме 2000 мл в первые сутки и до 1500 мл в последующие 2 дня отмечено достаточно быстрое снижение уровня креатинина до 149 мкмоль/л (рСКФ-ЕП 30 мл/мин/1,73 м²) и мочевины до 8,6 ммоль/л. Уровень скорректированного по альбумину кальция снизился до 2,6 ммоль/л.

УЗИ щитовидной (ЩЖ) и околощитовидных желез (ОЩЖ) патологических образований, подобных на adenomas ОЩЖ, не выявило.

Выполнена сцинтиграфия ОЩЖ — очага повышенной фиксации радиофармпрепарата (РФП) технеция Tc99m MIBI в местах типичной локализации ОЩЖ также не было выявлено. Был выставлен клинический диагноз: «Первичный гиперпаратиреоз, симптомная форма, без уточненной топической локализации. Тяжелый дефицит витамина D».

Пациентка была выписана с рекомендациями по лечению СД2, ИБС и артериальной гипертензии. Относительно ПГПТ было рекомендовано наблюдение в динамике, достаточный питьевой режим до двух литров жидкости в сутки, прием бисфосфонатов (ибандроновая кислота в таблетированной форме по 150 мг 1 раз в месяц), мониторинг уровня кальциемии через месяц после выписки. С учетом выраженного дефицита витамина D рекомендован прием колекальциферола в дозе 5000 МЕ ежедневно.

Спустя 3 недели пациентка по экстренным показаниям вновь была доставлена в приемное отделение учреждения здравоохранения «10-я городская клиническая больница» с жалобами на выраженную общую слабость, жажду, частое мочеиспускание, тошноту, рвоту и головокружение. Она была заторможена, адинамична. Периферических отеков не наблюдалось.

В приемном отделении больницы гликемия — 10 ммоль/л. Биохимический анализ крови выявил высокие значения креатинина — 237,5 мкмоль/л (рСКФ-ЕП 17 мл/мин/1,73 м²), мочевины — 22,3 ммоль/л и крайне

высокие значения общего кальция — 4,62 ммоль/л. Изменений в показателях кислотно-основного состояния выявлено не было.

С учетом тяжести состояния и лабораторных сдвигов пациентка была госпитализирована в отделение интенсивной терапии. Состояние было расценено как начало гиперкальциемического криза на фоне ПГПТ. Был определен уровень ПТГ — 329,5 пг/мл.

В течение двух суток проводилась регидратационная терапия под контролем центрального венозного давления (ЦВД) и диуреза. Исходно ЦВД было отрицательным, диурез снижен. В первые сутки объем инфузии составил 3800 мл, во вторые — 3100 мл. По мере восстановления ЦВД и диуреза в схему лечения добавили фуросемид 20 мг 2 раза в сутки внутривенно. К концу вторых суток уровень кальция снизился до 3,76 ммоль/л. Вместе с тем данный показатель по-прежнему находился в диапазоне, характерном для гиперкальциемии тяжелой степени. Уровень креатинина достиг значения 162 мкмоль/л (рСКФ-ЕРІ — 27 мл/мин/1,73 м²). Диурез был достаточный, волевический статус скорректирован. Несмотря на улучшение лабораторных показателей, клиническое состояние пациентки ухудшилось. Стала прогрессировать мозговая симптоматика: вялость и заторможенность сменились суетливостью, некоторым возбуждением, дезориентацией, снижением критики. Проведенная компьютерная томография (КТ) головного мозга позволила исключить острое нарушение мозгового кровообращения. Описанные симптомы были расценены как проявление токсической гиперкальциемии.

Консервативная терапия не привела к нормализации кальция в сыворотке крови. С учетом новых клинических данных было принято решение о хирургическом лечении ПГПТ по экстренным показаниям.

Было проведено повторное УЗИ ЩЖ и ОЩЖ. В правой доле ЩЖ были зарегистрированы множественные узло-

вые образования до 4 мм в диаметре, в толще левой доли выявлен изоэхогенный узел размерами 12,2*14,0*18,6 мм неоднородной структуры с кальцинатами (рис. 1).

В месте расположения нижней ОЩЖ справа выявлено гипоэхогенное образование 21,5*7,8*11,3 мм неправильной формы, неоднородной структуры, похожее на аденому ОЩЖ (рис. 2).

Обращало на себя внимание наличие с обеих сторон в надключичных областях гипоэхогенных образований неправильной формы дольчатой структуры — вторично измененные лимфатические узлы (рис. 3).

Данные КТ органов грудной клетки, шеи и загрудинного пространства подтвердили наличие узлового образования в левой доле ЩЖ. Изменения в месте локализации правой ОЩЖ были неопределенными. Выявлено множество медиастинальных лимфоузлов: параортально, паратрахеально, перикардially, а также над- и подключично, подмышечно.

После получения данных УЗИ и КТ с описанием лимфатических узлов для уточнения анамнеза пригласили дочь пациентки. Она предоставила результаты ряда обследований (КТ органов грудной и брюшной полости, МРТ головы, ПЭТ КТ, колоноскопии, фиброгастродуоденоскопии), согласно которым данных за онкологический процесс выявлено не было. Тогда же, год назад, была проведена трепан-биопсия шейного лимфоузла, по результатам которой были обнаружены фрагменты ткани лимфоузла с нарушенной структурой за счет сливающихся мелких гранул саркоидного типа, в отдельных полях зрения — отложения аморфного вещества по типу амилоида. Была консультирована фтизиатром — данных за туберкулез не было выявлено. Диагноз онколога: «Лимфопролиферативное заболевание с поражением лимфоузлов выше диафрагмы? Амилоидоз лимфатических узлов средостения?» Уровень кальция в сыворотке крови на тот момент повышен не был.

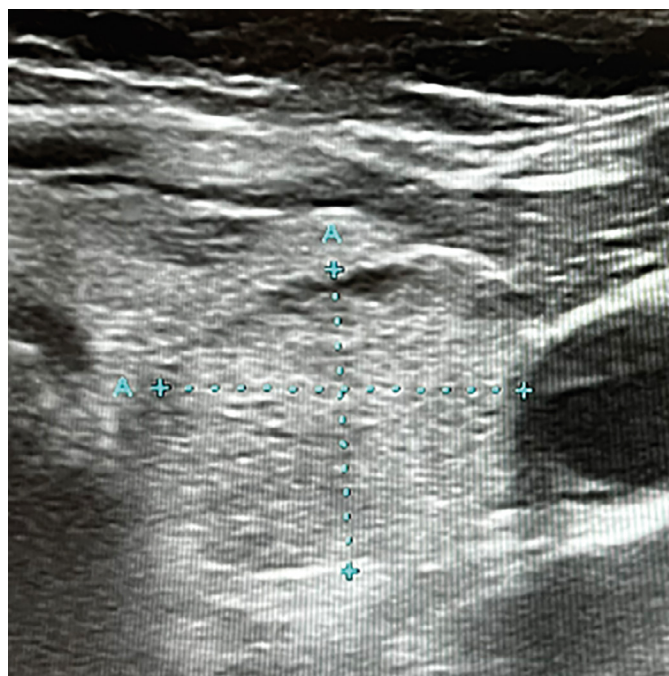


Рисунок 1. УЗИ щитовидной железы: узловое образование в толще левой доли ЩЖ размерами 12,2*14,0*18,6 мм, изоэхогенное, неоднородное, с кальцинатами.

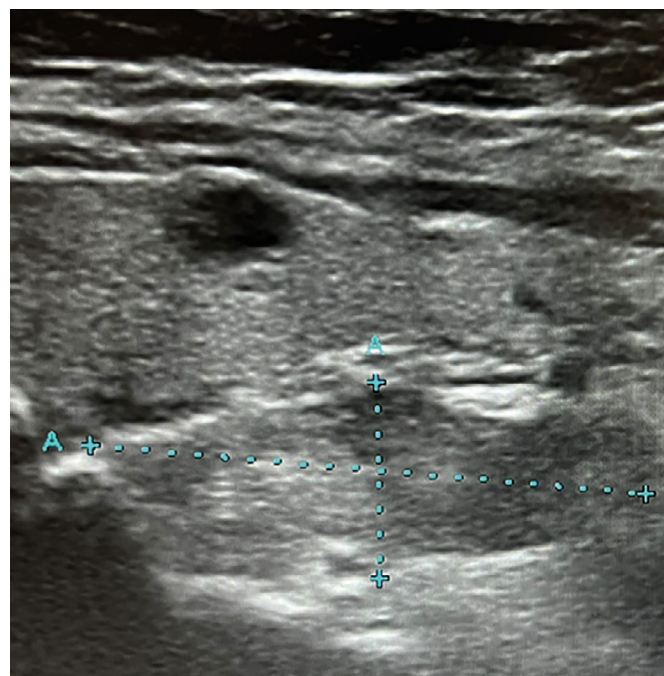


Рисунок 2. УЗИ околощитовидных желез: образование в месте локализации правой ОЩЖ размерами 21,5*7,8*11,3 мм, неправильной формы, неоднородной структуры, гипоэхогенное.

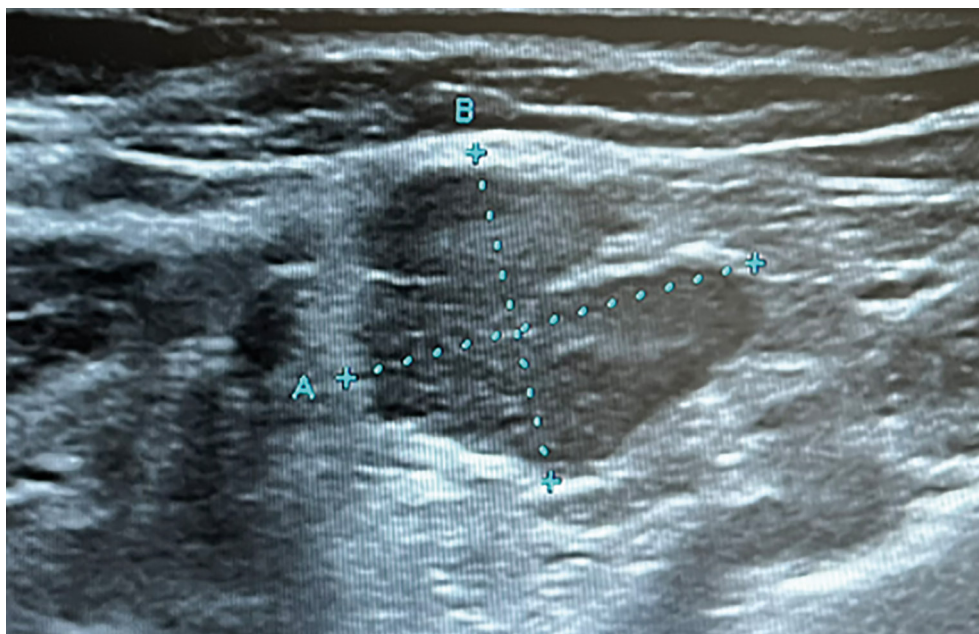


Рисунок 3. УЗИ лимфоузлов шеи: лимфоузел в надключичной области размером 14,5*14,1 мм неправильной формы, гипоэхогенный, дольчатой структуры.

Согласно данным амбулаторной карты, уровень СОЭ у пациентки был повышен всегда. В настоящую госпитализацию значение СОЭ также оставалось высоким — 60 мм/час.

В ходе интраоперационной ревизии паратрахеально справа в проекции нижнего полюса правой доли ЩЖ определили округлое образование мягкой эластичной консистенции, размерами 10*20 мм, прилежащее к ЩЖ. Данное образование было удалено. Оперативное вмешательство сопровождалось лабораторным мониторингом уровня ПТГ в сыворотке крови. Забор крови на исследование был выполнен через 15 минут после удаления образования в месте расположения правой ОЩЖ. Исходный уровень ПТГ до нарушения целостности кожных покровов составлял 330 пг/мл, после удаления предполагаемой аденомы ОЩЖ содержание ПТГ в сыворотке крови снизилось незначительно и составило 286 пг/мл. По этим лабораторным данным невозможно было исключить интратиреоидное расположение еще одной аденомы ОЩЖ. Было принято решение об удалении левой доли ЩЖ, в толще которой по результатам УЗИ находилось узловое образование. После проведенной манипуляции уровень ПТГ снизился сначала до 145 пг/мл, затем до 88 пг/мл.

Динамика ПТГ во время операции и в первые сутки после операции представлена на рисунке 4.

После проведенного хирургического лечения уровень ПТГ продолжал снижаться. Динамика снижения ПТГ в послеоперационном периоде представлена на рисунке 5.

К вечеру после хирургического лечения уровень кальция в сыворотке крови снизился до 2,36 ммоль/л. На следующее утро и в течение всего дня после операции уровень кальция держался на уровне 2,43–2,56 ммоль/л. Через 10 дней после хирургического вмешательства величина кальциемии стала устойчиво выше 3 ммоль/л с неуклонным нарастанием до 3,96 ммоль/л при одновременном снижении уровня ПТГ.

Проведенное гистологическое исследование подтвердило наличие аденомы ОЩЖ в образовании, прилежащем к ЩЖ справа. В удаленной левой доле ЩЖ был выявлен микро- и макрофолликулярный коллоидный зоб.

В послеоперационном периоде восстановился психоэмоциональный статус пациентки. Вместе с тем она продолжала предъявлять жалобы на слабость, потливость. Ей было тяжело дышать, особенно по ночам. Регистрировалась субфебрильная температура тела. Пневмония и ТЭЛА были исключены по данным КТ. На первый план отчетливо выступала лимфаденопатия неустановленного генеза.

Несмотря на проводимую инфузионную терапию, продолжался рост кальциемии. В связи с отсутствием в аптечной сети клиники цинакальцета и деносумаба по решению врачебной комиссии для снижения уровня кальция в сыворотке крови были назначены бисфосфонаты. Поскольку значения СКФ колебались в пределах 27–32 мл/мин/1,73 м², согласно предписаниям официальной инструкции, была введена скорректированная доза золендроновой кислоты — 2 мг в/в капельно. Введение препарата не приостановило прогрессирование гиперкальциемии. Динамика кальциемии представлена на рисунке 6.

Было высказано предположение о наличии у пациентки саркоидоза, организовано проведение консилиума с участием врачей-пульмонологов и врачей-фтизиатров. После тщательного анализа клинических и рентгенологических данных, а также данных биопсийного материала шейных лимфоузлов (рис. 7) консилиумом пульмонологов был установлен диагноз: «Саркоидоз с поражением медиастинальных, шейных, подмышечных лимфоузлов, подтвержденный биопсией лимфоузла, активная стадия, прогрессирующее течение».

Пациентке была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 32 мг утром ежедневно. Спустя сутки после начала приема метилпреднизолона уровень кальция



Рисунок 4. Динамика ПТГ в сыворотке крови, пг/мл.

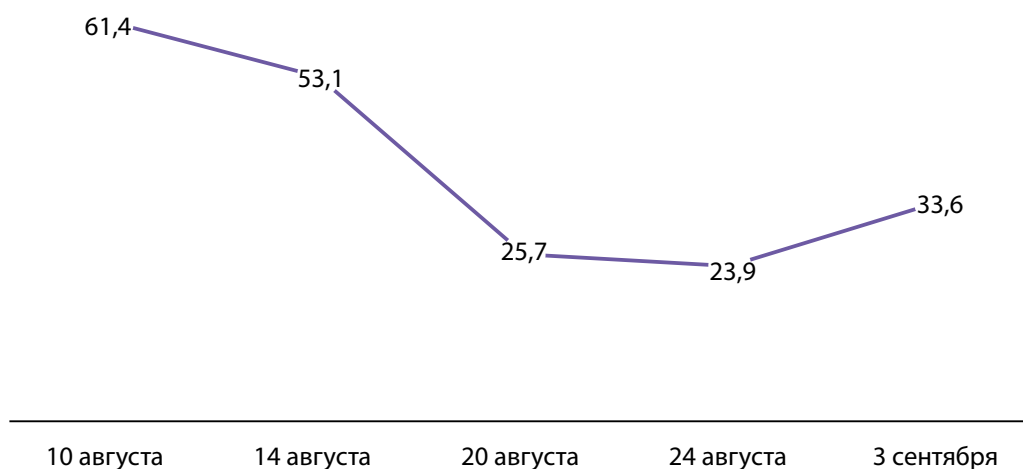


Рисунок 5. Динамика ПТГ в послеоперационном периоде, пг/мл.

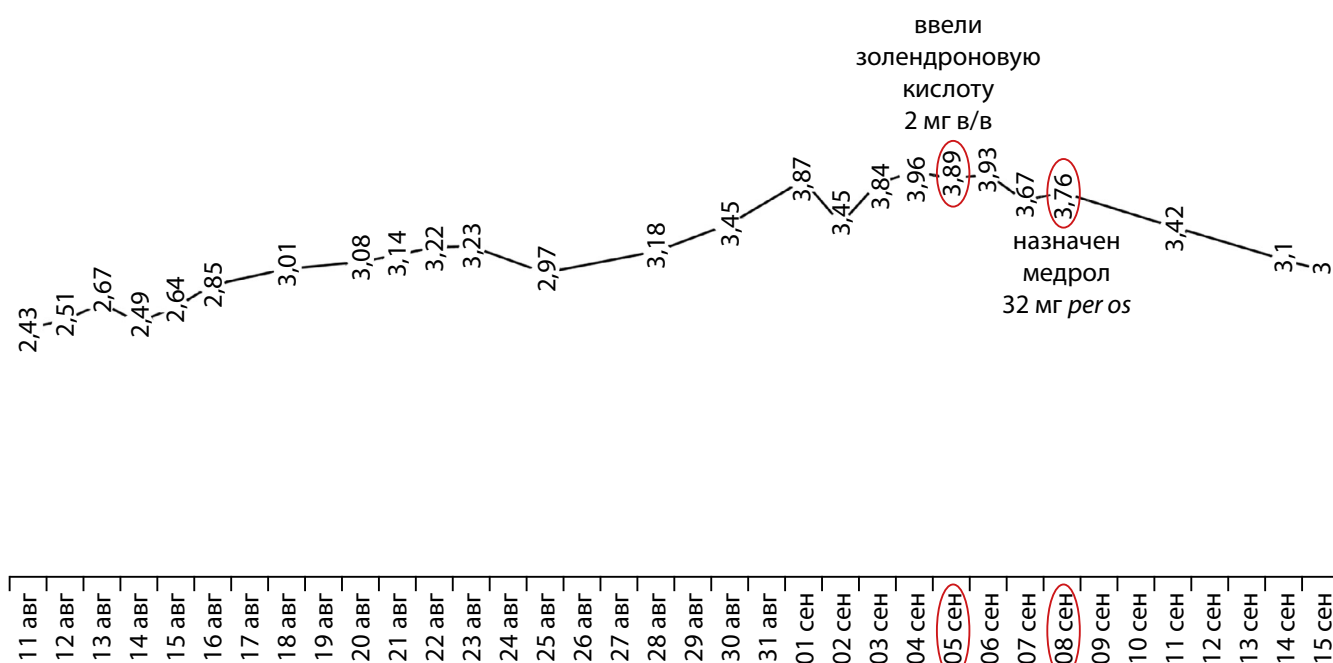


Рисунок 6. Динамика кальциемии, ммоль/л.

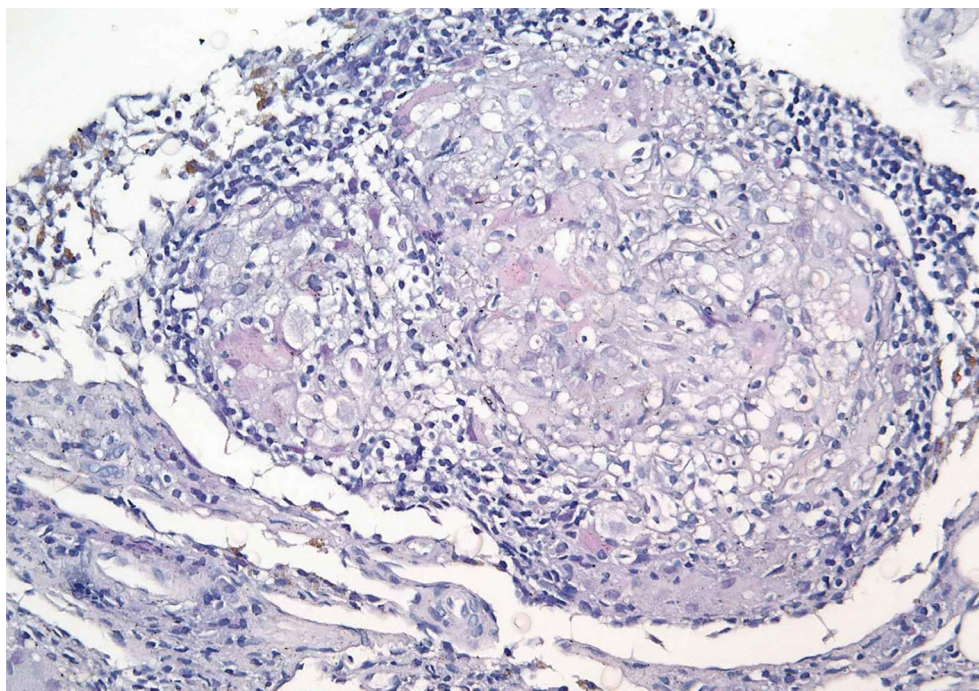


Рисунок 7. Фрагмент ткани лимфоузла с нарушенной гистоархитектурой за счет сливающихся мелких гранулем саркоидного типа. Окраска гематоксилин-эозин, $\times 200$.

постепенно начал снижаться. Стало улучшаться клиническое состояние: уменьшилась слабость, нормализовалась температура тела, появился аппетит, пациентка перестала задыхаться по ночам. Было зафиксировано снижение уровня СОЭ до 25 мм/час. Рекомендовали продолжить терапию метилпреднизолоном в амбулаторных условиях под наблюдением пульмонолога с постепенным уменьшением дозы до полной отмены.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае токсическая гиперкальциемия дебютировала у коморбидного пациента с длительно существующей нефропатией сочетанного генеза, с впервые выявленным ПГПТ, а также не диагностированным ранее саркоидозом в активной стадии и дефицитом витамина D. Наличие тяжелой гиперкальциемии при значимом повышении уровня ПТГ в сыворотке крови соответствовало диагностическим критериям ПГПТ.

Согласно существующим рекомендациям, паратиреоидэктомия (ПТЭ) является единственным радикальным и эффективным методом лечения ПГПТ [6, 10, 11]. Однако хирургическое лечение выявленного ПГПТ в нашем клиническом случае исходно не рассматривалось. При принятии решения о проведении консервативной терапии учитывали возраст пациентки, наличие СД2 без оптимальной метаболической компенсации, ИБС со стентированием коронарных артерий в анамнезе и постоянной формой фибрилляции предсердий. Немаловажным обстоятельством стало быстрое снижение значений кальциемии до отметки менее 3 ммоль/л, а также отсутствие выявленного очага гиперпродукции ПТГ по данным УЗИ и сцинтиграфии ОЦЖ. Пожилой возраст и тяжелые соматические заболевания рассматриваются как относительным противопоказанием к хирургиче-

скому лечению [6, 10, 11]. Пациентке был рекомендован достаточный питьевой режим и прием бисфосфонатов в таблетированной форме.

Следует отметить, что у пациентки был выявлен тяжелый дефицит витамина D, что согласуется с данными литературы, согласно которым распространенность дефицита витамина D среди пациентов с ПГПТ выше (более 80%), чем в общей популяции (около 60%) [12]. В литературе обсуждается возможный механизм ускоренного превращения 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D под воздействием высоких концентраций ПТГ [12]. Есть данные, что низкий уровень витамина D при ПГПТ ассоциирован с более высокими значениями ПТГ и, как следствие, более высоким содержанием кальция в сыворотке крови [12].

Для коррекции тяжелого дефицита витамина D пациентке был назначен колекальциферол в дозе 5000 МЕ ежедневно.

Причиной повторной госпитализации пациентки спустя короткое время после выписки из стационара явилась токсическая гиперкальциемия с развитием гиперкальциемического криза на фоне подтвержденного ПГПТ. Известно, что в пожилом возрасте возможны нарушения функционирования центра жажды и соответствующие несоблюдения пациентами питьевого режима, особенно в период жаркой погоды, что, вероятнее всего, и имело место в представленном клиническом случае. Терапией первой линии данного грозного осложнения при гиперкальциемии любого генеза является регидратация [13].

Проведенная коррекция волемического статуса нашей пациентки позволила снизить уровень кальция с 4,62 ммоль/л при поступлении до 3,76 ммоль/л в процессе лечения. Несмотря на проводимую терапию и некоторое снижение кальциемии, у пациентки начала прогрессировать мозговая симптоматика. Пациентка

становилась все более неадекватной, перестала ориентироваться во времени и пространстве.

При развитии гиперкальциемического криза ПГПТ наиболее оптимальным способом коррекции тяжелой гиперкальциемии является удаление очага гиперпродукции ПТГ [10, 11]. Возможность визуализировать аденому или несколько аденом ОЩЖ зависит от многих факторов: разрешающей способности ультразвуковых аппаратов, квалификации специалиста, особенностей экзогенной структуры и формы самого образования [6]. В обсуждаемом клиническом случае исходно УЗИ ОЩЖ не выявило патологических образований в местах локализации ОЩЖ. Сцинтиграфия ОЩЖ также не обнаружила очагов гиперфиксации РФП в областях типичного и атипичного расположения ОЩЖ.

При отсутствии визуализации образований в области шеи по данным УЗИ и сцинтиграфии ОЩЖ целесообразно выполнение КТ органов грудного пространства для исключения атипичного расположения аденом ОЩЖ [5, 10, 11]. В данном случае КТ органов грудной клетки и грудного пространства не позволила однозначно исключить грудную локализацию ОЩЖ, чтобы ограничить поле поиска очагов гиперпродукции ПТГ областью шеи. Этому препятствовали конгломераты лимфоузлов на шее и в грудном пространстве. Тщательное повторное УЗИ ЩЖ и ОЩЖ позволило выявить образование, подобное аденоме, в области расположения нижней правой ОЩЖ. Вместе с тем по данным УЗИ нельзя было исключить наличие аденомы ОЩЖ в толще левой доли ЩЖ.

Интраоперационная ревизия возможных мест расположения ОЩЖ рассматривается как важная опция в топической диагностике и лечении. Для оценки адекватности проведения хирургического лечения пациентам с ПГПТ рекомендуют интраоперационное определение ПТГ сыворотки крови до и через 15 минут после удаления образования [6]. Согласно проведенным исследованиям, снижение ПТГ в сыворотке крови на 50% отмечается через 15–20 минут [14]. При поражении почек период полувыведения ПТГ может увеличиваться и иметь свои индивидуальные колебания. Такая ситуация, по-видимому, имела место и в нашем случае.

В сыворотке крови, забранной через 15 мин после удаления нижней правой ОЩЖ, снижение ПТГ оказалось незначительным. Учитывая неопределенные данные УЗИ ОЩЖ, а также отсутствие снижения ПТГ после первого этапа операции, было принято решение о гемитиреоидэктомии левой доли с возможным интраоперационным расположением еще одной аденомы ОЩЖ.

В послеоперационном периоде был продолжен мониторинг уровня кальция и ПТГ в сыворотке крови. Первоначальное снижение кальциемии до 2,36 ммоль/л сменилось постепенным подъемом ее уровня. Значения кальциемии, соответствующие токсическим, были зарегистрированы уже через 10 дней после операции. Между тем величины ПТГ в сыворотке крови продолжили постепенно снижаться и достигли средней отметки референсного интервала.

На 3–5-й день ожидалось развитие синдрома «голодных костей», представляющего собой выраженную и длительную гипокальциемию, которая возникает после ПТЭ у пациентов с тяжелым ПГПТ. Считается, что

тяжелая гипокальциемия, как правило, обусловлена повышенным поступлением кальция в костную ткань вследствие внезапного прекращения влияния высоких концентраций циркулирующего ПТГ на процессы резорбции костной ткани [15]. Риск развития синдрома «голодных костей» особенно ожидаем при исходно очень высоких значениях кальциемии, как в приведенном случае [14, 15, 16]. В этой связи вопрос об использовании антирезорбтивных средств, таких как бисфосфонаты, для снижения острой кальциемии при ПГПТ перед операцией является актуальным. Представленные в литературе данные ограничены ретроспективными исследованиями и описаниями серий клинических случаев, результаты которых носят противоположный характер. В ряде публикаций показана протективная роль бисфосфонатов на развитие синдрома «голодных костей» [16, 17], в других, напротив, сообщается об усугублении гипокальциемии после использования антирезорбтивных препаратов вследствие снижения резорбции кости, что препятствует компенсаторному выходу кальция в кровоток [18]. Последнее обстоятельство, наряду с функцией почек, является важным аргументом при принятии решения о назначении или неназначении бисфосфонатов для снижения кальциемии при ПГПТ в случаях развития гиперкальциемического криза в качестве предоперационной подготовки у пациентов с факторами риска развития синдрома «голодных костей». Было принято решение не использовать золендроновую кислоту в данной ситуации. Роль бисфосфонатов в терапии токсической гиперкальциемии при ПГПТ неоднозначна. Следует помнить о том, что их действие является отсроченным. Препараты начинают действовать через 24–48 часов [2, 19].

Необъяснимый рост кальциемии у нашей пациентки в послеоперационном периоде при неуклонном снижении уровня ПТГ определил необходимость поиска других возможных причин гиперкальциемии, среди которых особое место отводилось гранулематозным заболеваниям.

В рассматриваемом клиническом случае на первый план отчетливо выступала лимфаденопатия неустановленного генеза. Было высказано предположение, что возврату токсической гиперкальциемии после успешно проведенной аденомэктомии способствовало наличие гранулематозного заболевания в виде саркоидоза. Данный диагноз был выставлен консилиумом с участием пульмонологов и фтизиатров на основании анализа представленных клинических, лабораторных, рентгенологических данных и результатов трепан-биопсии лимфоузла на шее, проведенной год назад, и недооцененной онкологом.

Как неинфекционные, так и инфекционные гранулематозные заболевания могут вызывать гиперкальциемию, опосредованную повышенной активностью 1 α -гидроксилазы активированных макрофагов гранулемы. Среди них наиболее частой причиной гиперкальциемии является саркоидоз и туберкулез. По данным Gianella F. и соавт., гиперкальциемия встречается у 5,2–7,7% пациентов с саркоидозом [20].

В гомогенатах узлов при саркоидозе выявляют повышенную экспрессию гена 1 α -гидроксилазы CYP27B1. Кроме того, при гранулематозных заболеваниях описаны инактивирующие мутации в гене CYP24A1, который

кодирует 24-гидроксилазу, играющую важную роль в инактивации 1,25-дигидроксивитамина D и его превращении в неактивную форму 24,25-дигидроксивитамина D [21]. Сочетание повышенной экспрессии *CYP27B1* и сниженной экспрессии *CYP24A1* способствует избыточной продукции 1,25-дигидроксивитамина D макрофагами, что, в свою очередь, приводит к гиперкальциемии.

При бессимптомном стабильном течении саркоидоза лечение не требуется. Гиперкальциемия при саркоидозе рассматривают как проявление активности процесса, что диктует необходимость рассмотрения вопроса о назначении глюкокортикоидов. Этот класс препаратов используют при развитии среднетяжелой и тяжелой гиперкальциемии. Назначают преднизолон в дозе 40 мг или метилпреднизолон 32 мг ежедневно в течение 4-х недель с последующим снижением дозы под контролем уровня кальция в сыворотке крови [22, 23]. В приведенном клиническом случае назначение метилпреднизолона привело к регрессу гиперкальциемии, снижению СОЭ и значительному улучшению общего состояния пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном клиническом случае анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных позволил выявить редкое сочетание ПТГ-зависимой и ПТГ-независимой форм гиперкальциемии. У пациентки Д., 74

года, был диагностирован ПГПТ и саркоидоз с поражением медиастинальных и шейных лимфатических узлов. Обсуждаемый случай демонстрирует возможные сложности ведения пациентов с впервые выявленной гиперкальциемией. Пациенты с верифицированным диагнозом ПГПТ в случае принятия решения о консервативной тактике ведения нуждаются в динамическом наблюдении и контроле параметров кальциемии. Сохранение гиперкальциемии после хирургического лечения определяет целесообразность исключения как полигландулярного варианта ПГПТ, так и иных причин.

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. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022;328(16):1624–1636. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18331>
- Corin H. Hypercalcemia – clinical diagnosis and management. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(1):138. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2022.138>
- Bentana Y, Benabdelhak M, Haddiya I, et al. Severe hypercalcemia requiring acute hemodialysis: A retrospective cohort study with increased incidence during the Covid-19 pandemic. *Am J Emerg Med*. 2022;51:374–377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.11.013>
- Chouhani B, Allata Y, Chouhani W, et al. Hypercalcemia: Is Dialysis Still an Option? *Open J Endocr Metab Dis*. 2022;12:103–111. doi: <https://doi.org/10.4236/ojemd.2022.124008>
- Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122–1129. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
- Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94–124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94–124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
- Roodman DG, Silbermann R. Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. *Bonekey Rep*. 2015;4:753. doi: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2015.122>
- Ayyad M, Khaleel M, Albandak M, et al. Concurrent Primary Hyperparathyroidism and Sarcoidosis in a Patient With Severe Hypercalcemia. *Cureus*. 2023;15(9):e44669. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.44669>
- Arribas M., Santor A., Ernesto J. Sarcoidosis and Primary Hyperparathyroidism. *AMU*. 2015;3:24–27 URL: <http://hdl.handle.net/10481/69322>
- Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293–2314. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>
- Bollerslev J, Rejnmark L, Zahm A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE educational program of parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33–R63. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1044>
- Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):506–513. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x>
- Мкртумян А.М. Неотложная эндокринология: уч. пос. / А.М. Мкртумян, А.А. Нелаева. — 3-е изд., испр. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 128 с. [Mkrtyunyan AM. Emergency endocrinology: textbook / A.M. Mkrtyunyan, A.A. Nelaeva. 3rd ed., rev. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. — 128 p. (In Russ.)]
- Кузнецов Н., Ким И.В., Кузнецов С.Н. Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза // *Эндокринная хирургия*. — 2011. — № 2. — С. 18–25. [Kuznetsov NS, Kim IV, Kuznetsov SN. Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyreosis. *Endocrine Surgery*. 2011;5(2):18–25. (In Russian)] doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2011-2-18-25>
- Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):R45–R53. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
- Carsote M, Nistor C. Forestalling hungry bone syndrome after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1953. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111953>
- Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2006;24(3):255–258. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-005-0680-x>

18. Corsello SM, Paragliola RM, Locantore P, et al. Post-surgery severe hypocalcemia in primary hyperparathyroidism preoperatively treated with zoledronic acid. *Hormones (Athens)*. 2010;9(4):338–342. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1286>
19. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med*. 2015;30(5):235–252. doi: <https://doi.org/10.1177/0885066613507530>
20. Gianella F, Hsia CC, Sakhaee K. The role of vitamin D in sarcoidosis. *Fac Rev*. 2020;9:14. doi: <https://doi.org/10.12703/b/9-14>
21. Ren S, Nguyen L, Wu S, Encinas C, Adams JS, Hewison M. Alternative splicing of vitamin D-24-hydroxylase: a novel mechanism for the regulation of extrarenal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis. *J Biol Chem*. 2005;280(21):20604–20611. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M414522200>
22. Kuchay MS, Mishra SK, Bansal B, et al. Glucocorticoid sparing effect of zoledronic acid in sarcoid hypercalcemia. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):68. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0360-1>
23. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. // *Пульмонология*. — 2022. — Т.32. — №6. — С.806–833. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pul'monologiya*. 2022;32(6):806–833 (in Russian).] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>

Рукопись получена: 25.12.2024. Одобрена к публикации: 22.03.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Короленко Галина Георгиевна**, к.м.н. [**Galina G. Korolenko**, MD, PhD]; адрес: Респ. Беларусь, 220096, Минск, ул. Уборевича, д. 73 [address: Uborevich street, 220096 Minsk, Belarus]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7679-0032>; SPIN-код: 5733-5455; e-mail: korolenko.g@gmail.com

Данилова Лариса Ивановна, д.м.н., профессор [Larisa I. Danilova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-8843>; SPIN-код: 1760-7167; e-mail: Larisa.dan@gmail.com

Лущик Максим Леонидович, к.м.н., доцент [Maxim L. Lushchyk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5258-9182>; SPIN-код: 5733-5455; e-mail: maxim.lushchyk@gmail.com

Бурко Ирина Ивановна, к.м.н., доцент [Irina I. Bourko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5063-3786>; SPIN-код: 6614-1194; e-mail: bourko@mail.ru

Романовский Алексей Антонович, к.м.н., доцент [Aliaksei A. Ramanouski, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3356-6668>; SPIN-код: 6536-2127; e-mail: aar@gmail.com

Якубовский Сергей Владимирович, к.м.н., доцент [Siarhei V. Yakubouski, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3759-7050>; SPIN-код: 3160-6647; e-mail: yakub-2003@yandex.by

Исачкина Ольга Николаевна [Olga N. Isachkina]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8438-970X>;

e-mail: isachkina_olga@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Данилова Л.И., Короленко Г.Г., Лущик М.Л., Бурко И.И., Романовский А.А., Якубовский С.В., Исачкина О.Н. Сочетание первичного гиперпаратиреоза и саркоидоза у пациентки с гиперкальциемией // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.22-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13550>

TO CITE THIS ARTICLE:

Danilova LI, Korolenko GG, Lushchyk ML, Bourko II, Ramanouski AA, Yakubouski SV, Isachkina ON. Coexistence of primary hyperparathyroidism and sarcoidosis in a hypercalcemic patient. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):22-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13550>

ПРИМЕНЕНИЕ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ С ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ, РЕФРАКТЕРНОЙ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ, В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© Н.Ю. Свириденко¹, Е.В. Ананичева^{2,5*}, В.М. Гершевич³, Я.О. Груша⁴, К.А. Чепилев⁵, А.В. Суров^{3,5}, В.В. Юргель², К.С. Щукин⁵, Е.Г. Бессмертная¹, О.А. Билевич^{2,3}

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

²Городская клиническая больница №1 им. А.Н. Кабанова, Омск, Россия

³Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

⁴Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова, Москва, Россия

⁵Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева, Омск, Россия

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — аутоиммунная патология тканей орбиты, ассоциированная с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Наиболее часто она сочетается с болезнью Грейвса. Клиническая картина ЭОП чрезвычайно разнообразна, варьирует от легкого поражения орбиты до потенциально угрожающей зрению оптической нейропатии. Ранняя диагностика активной фазы ЭОП имеет важное значение, поскольку иммуносупрессивная терапия оказывает свое действие только в активной фазе, в то время как лечение пациентов в неактивной фазе включает только реабилитационную хирургию. Высокодозные внутривенные глюкокортикоиды являются первой линией лечения пациентов с умеренной и тяжелой активной ЭОП. Глюкокортикоиды широко используются и обладают противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью, но около 20–30% пациентов остаются резистентными к введению глюкокортикоидов. Одним из перспективных направлений в лечении ЭОП, резистентной к глюкокортикоидам, являются моноклональные антитела, направленные против определенных эпитопов антигена. Нами представлен клинический случай применения тоцилизумаба при тяжелой ЭОП с оптической нейропатией, рефрактерной к глюкокортикоидам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндокринная офтальмопатия; оптическая нейропатия; метилпреднизолон; рефрактерность к глюкокортикоидам; тоцилизумаб.

THE USE OF TOCILIZUMAB IN SEVERE GLUCOCORTICOID-RESISTANT ENDOCRINE OPHTHALMOPATHY WITH OPTIC NEUROPATHY IN CLINICAL PRACTICE

© Natalya Yu. Sviridenko¹, Elena V. Ananicheva^{2,5*}, Vadim M. Gershevich³, Yaroslav O. Grusha⁴, Konstantin A. Chepilev⁵, Alexander V. Surov^{3,5}, Vera V. Yurgel², Konstantin S. Shchukin⁵, Elena G. Bessmertnaya¹, Olga A. Bilevich^{2,3}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 1 Named After A.N. Kabanov, Omsk, Russia

³Omsk State Medical University, Omsk, Russia

⁴Research Institute of Eye Diseases Named After M.M. Krasnov, Moscow, Russia

⁵Clinical Ophthalmologic Hospital named after V.P. Vykhotsev, Omsk, Russia

Thyroid eye disease (TED) is an autoimmune pathology of the orbital tissues associated with autoimmune thyroid disease, most commonly occurring with Graves' disease. The clinical presentation of TED is extremely diverse, ranging from mild orbital involvement to potentially vision-threatening optical neuropathy. Early diagnosis of the active phase of TED is crucial, as immunosuppressive therapy is effective only during this phase, while treatment for patients in the inactive phase consists only of rehabilitative surgery. High-dose intravenous glucocorticoids are the first-line treatment for patients with moderate to severe active TED. Glucocorticoids are widely used due to their anti-inflammatory and immunosuppressive properties, but about 20–30% of patients remain resistant to glucocorticoid treatment. One promising direction in the treatment of glucocorticoid-resistant TED is the use of monoclonal antibodies targeting specific antigen epitopes. We present a clinical case of tocilizumab treatment in severe glucocorticoid-resistant TED complicated by optic neuropathy.

KEYWORDS: Graves' orbitopathy; thyroid eye disease; optic neuropathy, methylprednisolone; glucocorticoid resistance; tocilizumab.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП; орбитопатия Грейвса) — аутоиммунное заболевание, поражающее орбитальные ткани: ретробульбарную клетчатку (РБК) и глазодвигательные мышцы (ГДМ) [1, 2]. ЭОП возникает примерно у 25% пациентов с болезнью Грейвса (БГ) и является самым частым сопутствующим ей экстраатреоидным заболеванием [1–4]. Значительно реже она развивается при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) и эутиреозе.

В основе патогенеза ЭОП лежат перекрестные иммунные реакции между антигенами щитовидной железы (ЩЖ) и орбитальных тканей, обусловленные распознаванием рецептора тиреотропного гормона (рТТГ) и рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рИФР 1) в качестве аутоантигенов на поверхности фибробластов. В результате активации рецепторного комплекса происходит дифференцировка фибробластов в миофибробласты или адипоциты, что приводит к увеличению в объеме мягких тканей орбиты [5, 6]. Воспалительные реакции, возникающие при ЭОП, являются результатом сложного взаимодействия между клеточными и гуморальными иммунными механизмами. Активация Т- и В-лимфоцитов приводит к нарушению баланса цитокинов, что усиливает секрецию гиалуроновой кислоты, мукополисахаридов, гликозаминогликанов и вызывает отек РБК и ГДМ. В результате сдавления зрительного нерва (ЗН) и нарушения кровообращения развивается оптическая нейропатия (ОН) — осложнение, угрожающее зрению, которое возникает примерно у 3–8% пациентов с ЭОП [2, 7, 8]. Диагностируется ОН на основании клинических, офтальмологических и инструментальных исследований. Снижение остроты зрения, нарушение цветовосприятия, дефекты поля зрения, отек/бледность диска ЗН и афферентный зрачковый дефект указывают на ОН [2, 7, 9]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или компьютерная томография (КТ) используются для оценки компрессии ЗН увеличенными ГДМ (апикальный синдром) или для визуализации натяжения ЗН [2, 7, 9, 10].

Согласно рекомендациям Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса (EUGOGO) в 2021 г., а также Американской (ATA) и Европейской (ETA) тиреоидных ассоциаций в 2023 г., первой линией терапии ЭОП, осложненной ОН, является проведение пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона (МП). В случае отсутствия эффекта в течение 1–2 недель или прогрессирования клиники ОН рекомендуется срочная декомпрессия орбиты [11, 12, 13, 14]. Отсутствие реакции на системные глюкокортикоиды (ГК) (20–30%), рецидив после отмены терапии ГК (10–20%), противопоказания или нежелательные реакции во время лечения, клиническое ухудшение на фоне терапии первой линии требуют применения терапии второй линии [6, 11, 12]. Однако при ОН альтернативные стратегии лечения отсутствуют, и лишь ограниченное число исследований было посвящено терапии ОН, в основном ретроспективных, с небольшим размером выборки. Так как оптимальная терапия должна применяться незамедлительно из-за риска атрофии ЗН, лечение пациентов с ОН остается серьезной проблемой.

При рефрактерной ЭОП с переменным успехом применяются разные подходы к лечению. В последние годы

растет интерес к таргетной терапии моноклональными антителами. Одним из перспективных препаратов для пациентов с ЭОП, резистентных к ГК, является моноклональное рекомбинантное гуманизированное антитело к рецепторам интерлейкина-6 (ИЛ-6) тоцилизумаб (ТЦЗ). ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, концентрация которого повышается у пациентов в активной фазе ЭОП. Благодаря активации Т- и В-клеток ИЛ-6 стимулирует адипогенез и синтез гликозаминогликанов, способствуя увеличению объема тканей орбиты [1–4, 8, 9, 15]. ТЦЗ, согласно рекомендациям EUGOGO 2021 г. и ATA/ETA 2023 г., может рассматриваться как препарат второй линии для лечения активной ЭОП средней и тяжелой степени [11, 12].

Опубликовано семь отчетов о 14 пациентах с ЭОП и ОН (16 орбит), которые получали терапию ТЦЗ [8, 16–20]. Также недавно представлены результаты проспективного когортного исследования среди 13 пациентов с ЭОП и ОН с компрессией ЗН, где применение ТЦЗ оказалось весьма эффективным [21]. Наш клинический случай описывает успешное применение ТЦЗ у пациентки с тяжелой ЭОП и ОН, резистентной к ГК.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка К., 41 г., в апреле 2023 г. обратилась к офтальмологу «Клинической офтальмологической больницы им. В.П. Выходцева» с жалобами на дискомфорт в глазах, выраженный отек век, постоянное двоение, ограничение подвижности глаз, слезотечение, нечеткость, снижение остроты зрения, утомляемость. Из анамнеза: осенью 2022 г. похудела на 10 кг за 4 месяца при хорошем аппетите, появились эпизоды учащенного сердцебиения, утомляемость. С декабря 2022 г. — отек век, спонтанные боли в глазах эпизодически; с января 2023 г. — ограничение подвижности глаз, двоение. Обратилась к офтальмологу поликлиники, диагностирована ЭОП, детально не обследована. Острота зрения (далее везде — максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ)): правый глаз = 1,0, левый глаз = 1,0. Тогда же выявлены БГ, манифестный тиреотоксикоз, претибиальная микседема. Не курит; наследственность отягощена по заболеваниям ЩЖ. Исходно антитела к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) >40,00 МЕ/л. Объем ЩЖ — 18,41 мл. Консервативная терапия тиамазолом по схеме «блокируй», с мая 2023 г. в эутиреозе (ТТГ — 0,45 мМЕ/л). Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит вне обострения, хроническая железодефицитная анемия легкой степени, дислипидемия, фиброаденома молочной железы. В связи с сохраняющимися глазными симптомами в марте 2023 г. амбулаторно назначен преднизолон per os с 35 мг в сутки по убывающей схеме. В апреле 2023 г. пациентка консультирована офтальмологом «Клинической офтальмологической больницы им. В.П. Выходцева». МКОЗ: правый глаз = 0,9, левый глаз = 0,8. Экзофтальмометрия: OD = 26 мм, OS = 26 мм, p = 122 мм. Ширина глазной щели (ШГЩ) OU 13 мм. Аппланационная тонометрия OD Po = 22, ВГД OS Po = 22. ЗН (МСКТ): OD/OS = 4,5 мм. Диагноз: «ЭОП тяжелой степени, активная (правый глаз CAS = 5, левый глаз CAS = 7). Оптическая нейропатия. Вторичное рестриктивное косоглазие. Бинокулярное двоение» (рис. 1).



Рисунок 1. Внешний вид пациентки до начала пульс-терапии метилпреднизолоном.

Начат цикл пульс-терапии метилпреднизолоном (МП): 500 мг 2 раза в неделю — 2 недели, 750 мг в неделю — 4 недели. Исходно и далее неоднократно проведены телемедицинские консультации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На 7-й неделе после снижения дозы МП до 500 мг в неделю по достижении суммарной дозы МП 5250 мг пациентка направлена на контрольное обследование к офтальмологу. В связи со снижением остроты зрения на фоне снижения дозы МП интенсифицирована схема пульс-терапии до 500 мг МП 3 раза в неделю в течение двух недель. По улучшении доза МП снижена до 250 мг в неделю. Однако при офталь-

мологическом осмотре на 12-й неделе цикла отмечено резкое снижение зрения обоих глаз до 0,5. При контрольном обследовании через неделю (суммарная доза МП 8500 мг) — дальнейшее ухудшение зрения правого глаза до 0,3, левого глаза до 0,2, ВГД OD Po=35,0 ВГД OS Po=24,0. Экзофтальмометрия: правый глаз — 23 мм, левый глаз — 25 мм. Активность ЭОП обоих глаз по шкале CAS=5. Компьютерная периметрия (КП) OD: относительная центральная скотома, единичные относительные парацентральные скотомы; незначительное изменение показателя MD (Mean Deviation): -2,86dB; показатель PSD (Pattern Standard Deviation) в пределах нормы :1,63dB (рис. 2).

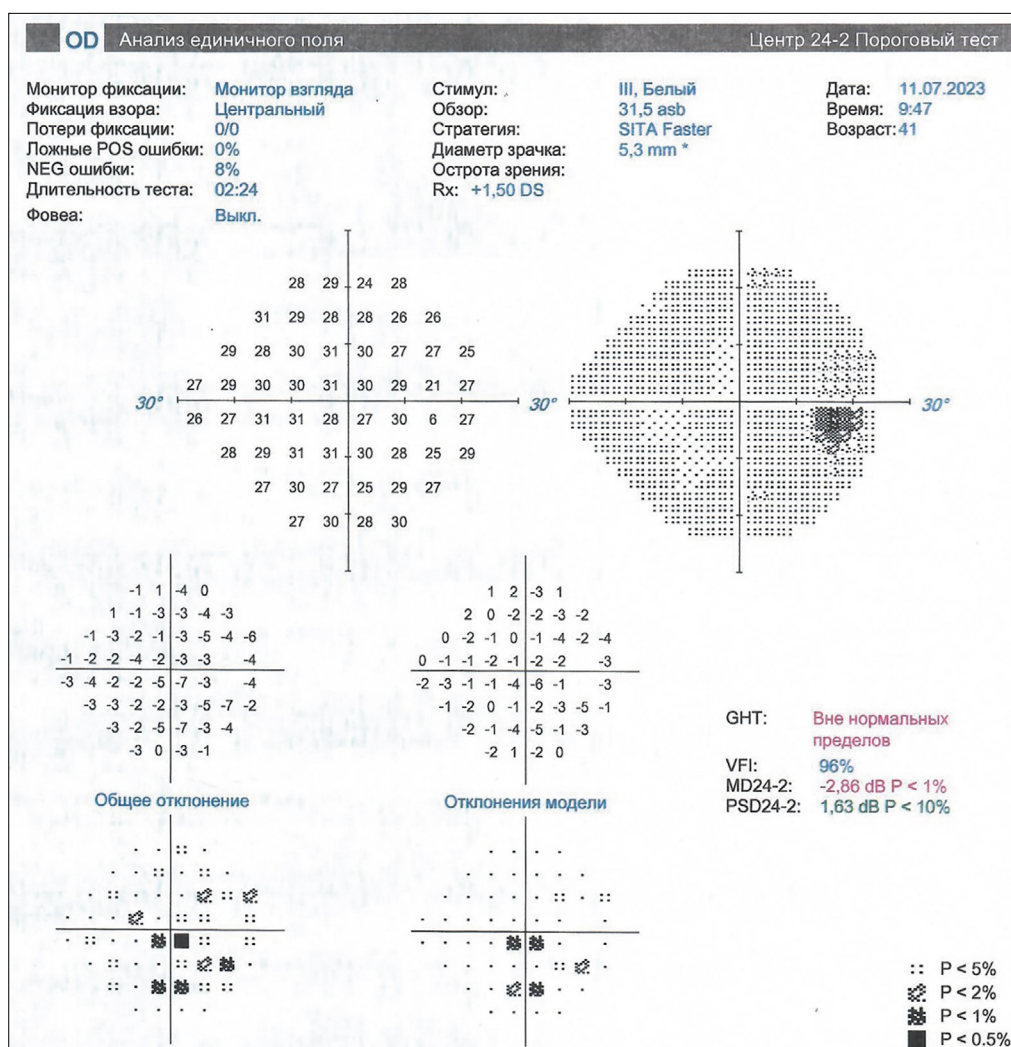


Рисунок 2. Компьютерная периметрия OD до начала терапии ТЛЗ; ZEISS Humphrey Field Analyzer.

КП OS: скотомы относительные и абсолютные центральная и парацентральные; умеренное изменение показателя MD (Mean Deviation): -4,23dB; показателя PSD (Pattern Standard Deviation): 2,24 dB (рис. 3).

MPT орбит до начала терапии ТЦЗ: стрелками указаны увеличенные внутренние и наружные прямые мышцы: справа — 8,5 мм, 8,1 мм; слева — 7,5 мм, 7,5 мм соответственно (рис. 4).

В связи с угрозой потери зрения, высокой дозой МП (8500 мг), резистентностью к ГК получены рекомендации ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по введению ТЦЗ в соответствии с «The 2021 EUGOGO clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy» и «Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the ATA and the ETA» в дозе 8 мг/кг внутривенно. 1-я доза ТЦЗ введена на 13-й неделе от начала введения МП. Суммарная доза МП составила 10 000 мг. Через 10 дней от введения 1-й дозы пациентка госпитализирована в ЭНЦ. При контрольном осмотре офтальмологом МКОЗ правого глаза — 0,9, левого глаза — 0,9. АТ-рТТГ — 10,0 МЕ/л, ТТГ — 0,34 мМЕ/л, АлАТ — 15,3 Е/л; АсАТ — 15,5 Е/л; ГГТ — 14 Е/л, общий объем ЩЖ — 22,4 мл. 2-я доза ТЦЗ введена с интервалом 4 недели. При контроле через неделю МКОЗ правого глаза — 0,5, левого глаза — 0,3, однако с некоторой положительной динамикой компьютерной периметрии. В начале сентября на правом глазу развился кератит вне оптической зоны,

разрешившийся в течение 2-х недель. По разрешении кератита значительно улучшились показатели OS vis до 0,9, однако снизилась показатели OD vis до 0,3. Ввиду снижения остроты зрения на правом глазу до 0,3 пациентка направлена на декомпрессию орбиты. 19.09.2023 г. выполнена глубокая костная декомпрессия латеральной стенки OD в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова». Через месяц МКОЗ правого глаза — 0,9, левого глаза — 1,0. Экзофтальм OD=19 мм, OS=22 мм, р=116 мм. ШГЩ OD=10 мм, OS=11 мм. Тонometрия по Маклакову ВГД OD Po=23,7 мм рт.ст, ВГД OS Po=23,0 мм рт.ст. ЗН (MPT): OD=4,2 мм, OS=4,3 мм. Активность ЭОП по шкале CAS правый глаз=3, левый глаз=2. Поскольку сохранялись признаки активности ЭОП, подтвержденные данными MPT орбит, введение ТЦЗ продолжено через 1,5 месяца после декомпрессии (через 2,5 мес от введения 2-й дозы). MPT орбит после глубокой костной декомпрессии латеральной стенки OD, размеры внутренних и наружных прямых мышц: справа — 9,2 мм; 6,0 мм, слева — 8,8 мм; 5,5 мм соответственно (рис. 5).

С интервалом 4 недели введены 3-я и 4-я дозы ТЦЗ. Нежелательных реакций не зарегистрировано. Показатели печеночных трансаминаз и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) при проведении системной терапии находились в референсном диапазоне: АлАТ — 9–15,3 Е/л; АсАТ — 14–15,5 Е/л; ГГТ — 13–14 Е/л. Весь период активного лечения составил около 8 месяцев. По завершении пульс-терапии в период лечения ТЦЗ мы также дважды

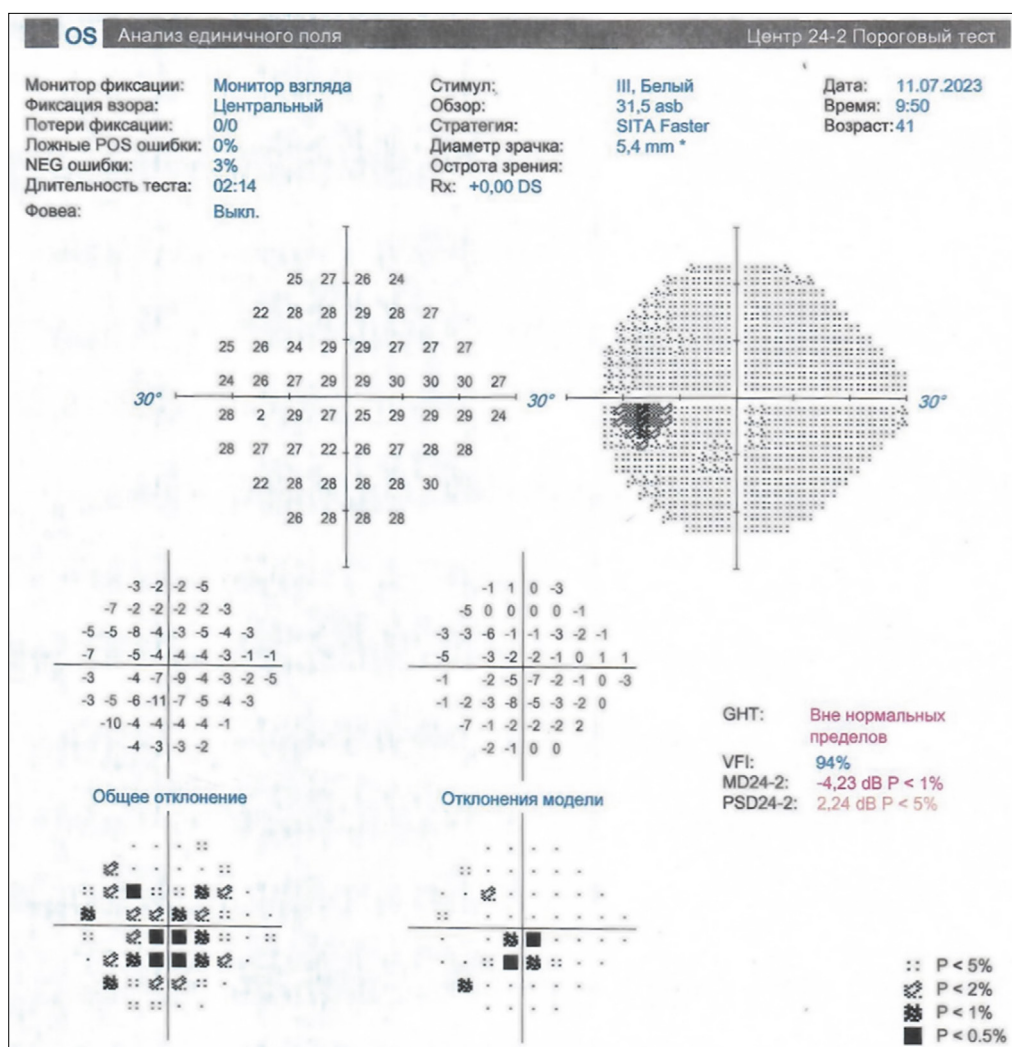


Рисунок 3. Компьютерная периметрия OS до начала терапии ТЦЗ; ZEISS Humphrey Field Analyzer.



Рисунок 4. МРТ орбит до начала терапии ТЦЗ, доза МП 8500 мг.

Стрелками указаны увеличенные внутренние и наружные прямые мышцы. Ах T2 FRFSE. Обращает внимание увеличение размеров прямых мышц (стрелки) и характерная для тяжелой ЭОП деформация медиальных стенок орбиты.

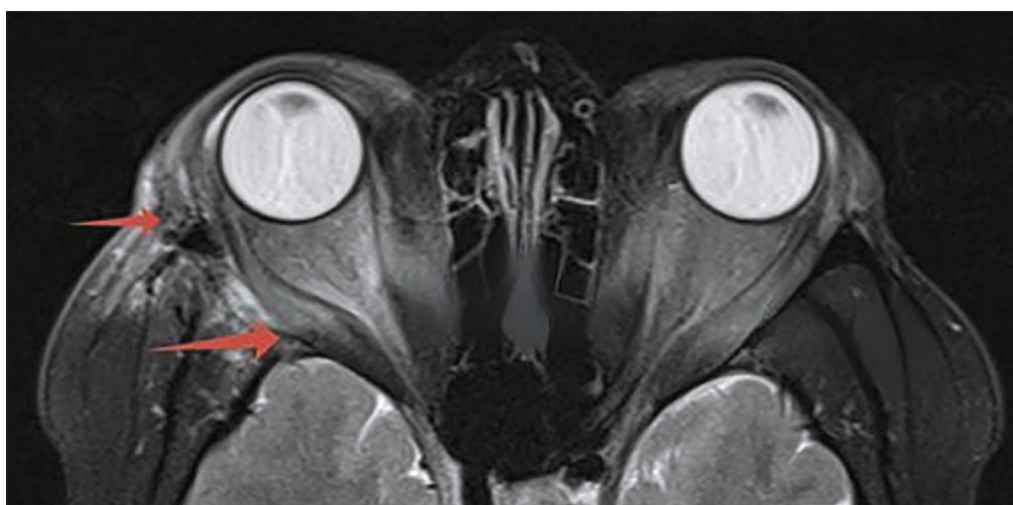


Рисунок 5. МРТ орбит после двух доз ТЦЗ и латеральной костной декомпрессии правой орбиты, доза МП 10000 мг. Ах T2 FRFSE.

Стрелками показаны границы послеоперационного костного окна в наружной стенке справа, визуализируется выход наружной прямой мышцы в сформированное пространство.

применяли преднизолон per os до 15–20 мг/сутки, сроком до трех недель.

При контроле через 6 мес от начала терапии ТЦЗ МКОЗ правого глаза — 0,9 н/к, левого глаза — 1,0. Экзофтальмометрия $p=116$, OD=17 мм, OS=21 мм. ШГЩ OD=9 мм, OS=10 мм. Активность ЭОП обоих глаз по шкале CAS=1.

Через 9 мес МКОЗ правого глаза — 0,8, левого глаза — 1,0, ВГД OD Po=23,0 мм рт.ст., ВГД OS Po=23,0 мм рт.ст. Экзофтальмометрия $p=116$, OD=17 мм, OS=20 мм. ШГЩ OD=9 мм, OS=10 мм. Активность ЭОП обоих глаз по шкале CAS=1. АТ-рТТГ — 1,8 МЕ/л, ТТГ — 2,8 мМЕ/л. Рекомендованы гипотензивные капли постоянно.

Препарат ТЦЗ относится к категории «off label», перед каждой инфузией получены рекомендации ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, проведены

консилиум и врачебная комиссия, оформлено информированное согласие пациентки. При данной нозологии на территории РФ препарат применен впервые.

Исход и результаты последующего наблюдения

Мы продолжаем динамическое наблюдение пациентки. При офтальмологическом контроле через 15 мес от начала терапии ТЦЗ МКОЗ правого глаза — 0,8, левого глаза — 1,0. Активность ЭОП обоих глаз по шкале CAS=0. Экзофтальмометрия $p=116$, OD=18 мм, OS=21 мм. ШГЩ OD=7 мм, OS=10 мм (рис. 6).

Сохраняется легкая диплопия при взгляде вдаль. Медикаментозный эутиреоз на фоне терапии тиамазолом. Пациентка вернулась к обычной жизни по завершении иммуносупрессивной терапии, трудоспособна. Планируется проведение радиойодтерапии болезни Грейвса.



Рисунок 6. Внешний вид пациентки через 15 мес от начала терапии ТЦЗ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резистентность к ГК — особый аспект ведения пациентов с ЭОП. В настоящее время не разработаны четкие общепризнанные критерии резистентности к ГК при этом заболевании. Имеющиеся в литературе данные определяют резистентность посредством таких опорных точек как изменение $CAS \leq 2$ при введении трех последовательных доз МП 500 мг и рецидив по завершении курса пульс-терапии [16]. Однако известные ограничения шкалы CAS [11, 12, 21] не позволяют адекватно оценить ответ на ГК у некоторых категорий пациентов. При ведении пациентов с ОН оценка эффективности противовоспалительной терапии должна включать прежде всего показатели зрительных функций. Отсутствие динамики или снижение остроты зрения у этих пациентов является одним из критериев резистентности к ГК.

В рекомендациях EUGOGO акцентирован контроль ответа на терапию первой линии через 6 недель от начала пульс-терапии ГК [11]. У нашей пациентки отмечались отчетливые признаки резистентности к ГК уже на 7-й неделе пульс-терапии. Однако известные риски и сложности в применении препаратов "off label" привели к вынужденно отсроченному началу второй линии терапии.

В нашем случае невозможно четко разграничить эффекты ГК и ТЦЗ, поскольку максимальный период полезного действия МП составляет до 6–12 недель [11, 12, 18]. При наличии угрозы потери зрения клинической целью была не оценка изолированного ответа на ТЦЗ, а максимально быстрое терапевтическое воздействие. Однако резко отрицательная динамика по достижении высокой суммарной дозы МП, вынужденно превышающей рекомендованную безопасную дозу, предположительно минимизирует вклад ГК в полученные результаты.

Влияние тиреоидного статуса и антитиреоидной терапии (тиамазол) в данном случае вероятно также было минимальным, так как весь указанный период пациентка находилась в эутиреозе.

Имеющиеся в литературе критерии абсолютного ответа на терапию ТЦЗ — достижение $CAS \leq 1$ и $AT-pTTG \leq 10$ МЕ/л [18].

Улучшение остроты зрения. На фоне лечения у нашей пациентки достигнуто полное восстановление $vis OS$ до 1,0 с повышением на 0,7 от начала терапии ТЦЗ. Значительные риски необратимого нарушения зрительных функций вследствие длительной компрессии ЗН OD мы сочли поводом для приостановления консервативной

терапии в пользу неотложной глубокой декомпрессии наружной стенки орбиты. Возможно, более раннее начало терапии второй линии позволило бы избежать хирургического вмешательства. Продолжение консервативной терапии после костной декомпрессии справа способствовало стабилизации результатов оперативного лечения OD без ухудшения. Результаты ранее представленного проспективного когортного исследования продемонстрировали высокую эффективность ТЦЗ при компрессии ЗН без применения декомпрессии орбит с улучшением остроты зрения в среднем на 0,4 [21]. В других исследованиях с ТЦЗ также участвовали пациенты с ОН [15–20]. ТЦЗ применялся в случаях рефрактерной к ГК ЭОП, в сочетании с лучевой терапией орбит или без нее, после применения ГК и декомпрессии и даже в качестве терапии первой линии, когда другие варианты не были рекомендованы.

Снижение CAS . Мы получили значительное снижение CAS : через 3 мес от начала терапии ТЦЗ на 2–3 балла, через 6–9 мес. на 4 балла, через 15 мес на 5 баллов. По результатам представленных отчетов, в исследованиях со статистическим анализом после лечения ТЦЗ наблюдалось снижение показателя CAS по крайней мере на 3 балла [15–22].

Уменьшение экзофтальма. В ходе лечения нами отмечено значимое уменьшение экзофтальма: через 3 мес. от начала терапии ТЦЗ на 3 мм, через 6 мес на 4 мм, через 15 мес на 5 мм в отношении неоперированного глаза. По имеющимся данным, в исследованиях наблюдалось снижение степени экзофтальма не менее чем на 3 мм [15–22]. Недавний метаанализ предполагает, что ТЦЗ может быть наиболее эффективен в отношении экзофтальма, превосходя по эффекту тепротумаб и ритуксимаб [22]. Однако результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования не показали статистически значимого уменьшения экзофтальма [18].

Уменьшение диплопии. Мы не оценивали диплопию как критерий ответа на ТЦЗ, однако через 1,5 мес. от начала терапии пациентка отметила отсутствие диплопии при взгляде вблизи, имевшуюся ранее. По имеющимся данным, эффективность ТЦЗ в отношении диплопии весьма неоднозначна. Результаты метаанализа демонстрируют, что ТЦЗ не является оптимальным средством для устранения диплопии [22].

Снижение $AT-pTTG$. Мы не определяли $AT-pTTG$ с достаточной для оценки динамики частотой по экономическим причинам, однако через 9 мес от начала терапии ТЦЗ этот показатель снизился до 1,8 МЕ/л от 10,0 МЕ/л.

Нежелательные реакции

Исходно до начала цикла пульс-терапии и весь период лечения проводился стандартный рекомендованный общеклинический лабораторно-инструментальный контроль. По достижении суммарной дозы МП 8000 мг было проведено дополнительное обследование с целью тщательного мониторинга нежелательных реакций (ЭхоКГ, УЗИ абдоминальное, расширенная коагулограмма).

В период терапии ТЦЗ накануне введения препарата и ежедневно после в течение недели проводился контроль общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ. Прокальцитонин определяли исходно и через неделю от введения препарата. Также после принятия решения о продолжении терапии ТЦЗ в плановом порядке по результатам введения первой дозы пациентка была детально обследована в соответствии с инструкцией к препарату. Проведено обследование с целью исключения латентной туберкулезной инфекции, получено разрешение профильной врачебной комиссии. Также проведена ТАБ образования молочной железы, получено разрешение онколога на проведение терапии ТЦЗ. Перед введением первой дозы указанные обследования не выполнены ввиду неотложной ситуации, угрозы потери зрения. Через год от начала терапии по результатам УЗИ молочных желез образований не выявлено.

После введения первой дозы ТЦЗ на следующий день зафиксировано снижение гемоглобина на 22 г/л от исходного с соответствующим снижением количества эритроцитов. При дальнейшем контроле показатели вернулись к исходным в течение нескольких дней. Лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза не зафиксировано. Также исключены возможные источники кровотечения, в т.ч. при ЭФГДС. Стоит учесть, что в день введения первой дозы ТЦЗ и на следующий также введено 2 дозы МП по 500 мг, с соответствующим объемом инфузий. Введение 2, 3, 4 доз ТЦЗ проводилось без сопровождения МП, и далее подобных реакций со стороны эритроцитарного звена не отмечалось. Учитывая изложенное, мы не расценили данный эпизод как нежелательную реакцию, связанную с ТЦЗ.

Гиперхолестеринемия, как один из вероятных побочных эффектов ТЦЗ, имела у пациентки до начала введения и при контроле динамики в липидном спектре мы не выявили. Статины не назначались в связи с низким риском по шкале SCORE2.

Стоит учесть, что в представленных ранее отчетах альтернативное лечение ТЦЗ оказалось неэффективным у 8 пациентов (8 орбит), резистентных к внутривенному введению МП. Группа из семи таких пациентов (7 орбит) была проанализирована в рамках одного ретроспективного исследования, которое не выявило значительного улучшения остроты зрения после 1 года лечения ТЦЗ [8, 14]. Кроме того, отсутствие лабораторных предикторов ответа на терапию ТЦЗ весьма осложняет более точный отбор среди пациентов, нуждающихся в терапии 2-й линии [5, 6, 8, 9, 18, 21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен впервые в РФ клинический случай применения тоцилизумаба при тяжелой ЭОП с оптической нейропатией, рефрактерной к глюкокортикоидам. Несмотря на эффективность препарата, потребовалось выполнение глубокой латеральной костной декомпрессии орбиты в кратчайшие сроки после верификации отрицательной динамики оптической нейропатии. Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует практическую потребность в альтернативных препаратах для пациентов с ЭОП. Тоцилизумаб может быть эффективным во второй линии терапии при тяжелой ЭОП с ОН, резистентной к ГК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

Благодарности. Авторы выражают признательность В.В. Клишину, Д.В. Дячек и Д.Р. Мингулову за консультации и техническую помощь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101388>
2. Свириденко Н.Ю. Глава 4. Эндокринная офтальмопатия - аутоиммунная патология глаз / Н. Ю. Свириденко // Аутоиммунная патология щитовидной железы и эндокринная офтальмопатия. — Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Типография «Печатных Дел Мастер», 2020. — С. 68-73. [Sviridenko NYu. Glava 4. Endokrinная oftal'mopatiya - autoimunnaya patologiya glaz / N. Yu. Sviridenko // Autoimunnaya patologiya shchitovidnoj zhelezy i endokrinная oftal'mopatiya. — Moskva : Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu. «Tipografiya «Pечатnyh Del Master», 2020. S. 68-73. (In Russ.)]
3. Yoon JS, Kikkawa DO. Thyroid eye disease: From pathogenesis to targeted therapies. *Taiwan J Ophthalmol.* 2022;12(1):3-11. doi: https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_51_21
4. Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021;13:25158414211027760. doi: <https://doi.org/10.1177/25158414211027760>
5. Hodgson NM, Rajaii F. Current Understanding of the Progression and Management of Thyroid Associated Orbitopathy: A Systematic Review. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(1):21-33. doi: <https://doi.org/10.1007/s40123-019-00226-9>
6. Moi L, Hamedani M, Ribi C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(3):363-370. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14655>

7. Бровкина А.Ф. Оптическая нейропатия и отёчный экзофтальм: симптом или осложнение? // *Офтальмол. ведомости*. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opticheskaya-neyropatiya-i-otyochnyy-ekzofthalm-simptom-ili-oslozhnenie> Brovkina A.F. Optikuseuropathie und ödematöser Exophthalmus: Symptom oder Komplikation? // *Oftalmol. vedomosti*. 2020. Nr. 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opticheskaya-neyropatiya-i-otyochnyy-ekzofthalm-simptom-ili-oslozhnenie>
8. Pelewicz-Sowa M, Miśkiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(7):1305-1316. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02036-0>
9. Dolman PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(3):421-429. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01361-y>.
10. Воронцов А.В., Свириденко Н.Ю., Ремизов О.В. Глава 9. Визуализирующие методы исследования орбит в диагностике эндокринной офтальмопатии. – 2020. [Vorontsov AV, Sviridenko NYu, Remizov OV. Glava 9. Vizualiziruyushchie metody issledovaniya orbit v diagnostike endokrinnoj oftalmopatii. – 2020. (In Russ.)]
11. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2021;185(4):G43–G67. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
12. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, Mombaerts I, Salvi M, Stan MN. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022;32(12):1439-1470. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0251>
13. Груша Я.О., Кочетков П.А., Свириденко Н.Ю., Колодина А.С., Дзамихов И.К. Костная декомпрессия орбиты при эндокринной офтальмопатии. // *Вестник офтальмологии*. — 2024. — Т.140. — №1. — С.103-108. [Grusha YaO, Kochetkov PA, Sviridenko NYu, Kolodina AS, Dzamikhov IK. Knochendekompression der Augenhöhle bei endokriner Ophthalmopathie. *Bulletin der Augenheilkunde*. 2024;140(1):103-108 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma202414001103>
14. Бессмертная Е.Г., Михеенков А.А., Колодина А.С., Аксенова Т.Н., Бабаева Д.М., Груша Я.О., Свириденко Н.Ю. Этапность и преемственность лечения эндокринной офтальмопатии при болезни Грейвса. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2024. — Т.70. — №3. — С.46-54. [Bessmertnaya EG, Mikheenkova AA, Kolodina AS, Aksenova TN, Babaeva DM, Grusha YaO, Sviridenko NYu. Phasing and continuity of the treatment of thyroid eye disease in patients with Graves' disease. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):46-54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13307>
15. Moi L, Hamedani M, Ribi C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(3):363-370. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14655>
16. Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, López-Vázquez Á, Valls-Pascual E, et al. Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in Refractory Graves' Orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(9):2816. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9092816>
17. Mehmet A, Panagiotopoulou EK, Konstantinidis A, Papagoras C, Skendros P, Dardabounis D, Mikropoulou AM, Labiris G. A Case of Severe Thyroid Eye Disease Treated with Tocilizumab. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2021;64(1):64-69. doi: <https://doi.org/10.14712/18059694.2021.12>
18. Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med*. 2021;10(4):706. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10040706>
19. Pascual-Camps I, Molina-Pallete R, Bort-Martí MA, Todolí J, España-Gregori E. Tocilizumab as first treatment option in optic neuropathy secondary to Graves' orbitopathy. *Orbit*. 2018;37(6):450-453. doi: <https://doi.org/10.1080/01676830.2018.1435694>
20. Maldiney T, Deschasse C, Bielefeld P. Tocilizumab for the Management of Corticosteroid-Resistant Mild to Severe Graves' Ophthalmopathy, a Report of Three Cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):281-284. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1545914>
21. Habroosh FA, Albrashdi SS, Alsaadi AH, Eatamadi H. Tocilizumab use for optic nerve compression in thyroid eye disease: a prospective longitudinal cohort. *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):222. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-024-03143-4>
22. Duarte AF, Xavier NF, Sales Sanz M, Cruz AAV. Efficiency and Safety of Tocilizumab for the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2024;40(4):367-373. doi: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002573>

Рукопись получена: 18.03.2025. Одобрена к публикации: 07.05.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ананичева Елена Викторовна** [Elena V. Ananicheva]; адрес: Россия, 644092, Омск, ул. Перелёта, д. 7 [address: 7 Pereleta street, 644092 Omsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3085-8919>; e-mail: e.ananicheva@yandex.ru

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор [Natalya Yu. Sviridenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8538-5354>; SPIN-код: 5889-6484; e-mail: natsvir@inbox.ru

Гершевич Вадим Михайлович, к.м.н., доцент [Vadim M. Gershevich, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6007-457X>; e-mail: vgershevich@mail.ru

Чепилев Константин Андреевич [Konstantin A. Chepilev]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8957-1622>;

e-mail: chepilev119@gmail.com

Суров Александр Владимирович, к.м.н., доцент [Alexander V. Surov, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-1529>; SPIN-код: 9211-8362; e-mail: abc55.79@mail.ru

Юргель Вера Владимировна [Vera V. Yurgel]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6152-9156>;

e-mail: vv.yurgel@gmail.com

Щукин Константин Сергеевич [Konstantin S. Shchukin]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1063-7699>;

e-mail: shykin@ookob.ru

Груша Ярослав Олегович, д.м.н., профессор [Yaroslav O. Grusha, MD, ScD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6461-8243>; SPIN-код: 6595-4029; e-mail: grusha-y@mail.ru

Бессмертная Елена Григорьевна, к.м.н. [Elena G. Bessmertnaya, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5910-6502>;

SPIN-код: 1273-3426; e-mail: bessmertnaya.eg@gmail.com

Билевич Ольга Анатольевна, к.м.н., доцент [Olga A. Bilevich, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2583-5648>; SPIN-код: 8290-0245; e-mail: bilevich@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Свириденко Н.Ю., Ананичева Е.В., Гершевич В.М., Чепилев К.А., Суров А.В., Юргель В.В., Щукин К.С., Груша Я.О., Бессмертная Е.Г., Билевич О.А. Применение тоцилизумаба при тяжелой эндокринной офтальмопатии с оптической нейропатией, рефрактерной к глюкокортикоидам, в клинической практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13580>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sviridenko NY, Ananicheva EV, Gershevich VM, Grusha YO, Chepilev KA, Surov AV, Yurgel VV, Shchukin KS, Bessmertnaya EG, Bilevich OA. The use of tocilizumab in severe glucocorticoid-resistant endocrine ophthalmopathy with optic neuropathy in clinical practice. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):31-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13580>

ОПТИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ 25(OH)D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В АСПЕКТЕ АССОЦИИ С ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫМИ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ, НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ, АУТОИММУННЫМИ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



© Е.А. Трошина¹, Е.А. Пигарова^{1*}, Т.Л. Каронова², Ф.Х. Дзгоева¹, В.Е. Радзинский³, И.И. Баранов⁴, О.М. Лесняк⁵, Ю.Э. Доброхотова⁶, И.В. Кузнецова⁷, Н.В. Зароченцева⁸, Г.Р. Байрамова⁴, О.А. Радаева⁹, Е.В. Екушева¹⁰, Л.А. Суплотова¹¹, Е.В. Матушевская¹⁰

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

²НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

⁷Международная ассоциация гинекологов, эндокринологов и терапевтов (МАГЭТ), Москва, Россия

⁸ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁹ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

¹⁰Академия постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

¹¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

В данной статье представлен обзор современных исследований, посвященных определению целевых уровней витамина D в крови. В ней рассматриваются биохимические и метаболические свойства витамина D, а также сложности стандартизации измерений 25(OH)D и вариабельность пороговых значений в разных популяциях. В ней обсуждается неоднозначность научных данных и необходимость учета индивидуальных факторов при интерпретации уровня витамина D. Этот обзор уникален комплексным подходом к анализу влияния витамина D не только на здоровье костей, но и на иммунную и метаболическую функции, что расширяет постоянно развивающееся понимание клинической значимости витамина D. В данной работе подчеркивается важность персонализированных рекомендаций в назначении и дозировании витамина D, основанных на современных клинических данных и научных стандартах. Проведенный анализ подчеркивает необходимость персонализированного подхода к назначению препаратов витамина D для достижения и поддержания его уровня в крови от 30 до 60 нг/мл, при этом отмечается, что более высокие уровни могут потребоваться для людей с генетической или приобретенной резистентностью к нутриенту. Полученные данные обосновывают разработку основанных на фактических данных персонализированных клинических стратегий профилактики и лечения заболеваний, связанных с дефицитом витамина D. Синтезированные данные имеют важное значение для развития исследований и клинической практики в области эндокринологии, акушерства, дерматологии, неврологии и иммунологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; дефицит витамина D; 25-гидроксивитамин D; метаболизм витамина D; колекальциферол; эргокальциферол; эндокринология.

OPTIMAL SERUM 25(OH)D LEVELS IN RELATION TO MUSCULOSKELETAL, METABOLIC, NEUROLOGICAL, AUTOIMMUNE AND INFECTIOUS DISEASES

© Ekaterina A. Troshina¹, Ekaterina A. Pigarova^{1*}, Tatiana L. Karonova², Fatima K. Dzgoeva¹, Victor E. Radzinskiy³, Igor I. Baranov⁴, Olga M. Lesnyak⁵, Yulia E. Dobrokhotova⁶, Irina V. Kuznetsova⁷, Nina V. Zarochentseva⁸, Gyuldana R. Bayramova⁴, Olga A. Radaeva⁹, Evgeniya V. Ekusheva¹⁰, Lyudmila A. Suplotova¹¹, Elena V. Matushevskaya¹⁰

¹Federal State Budgetary Institution «I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology» of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center of Endocrinology» of the Russian Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia

³Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴Federal State Budgetary Institution «Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology» of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

⁵State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

⁶Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

⁷International Association of Gynecologists, Endocrinologists, and Therapists (IAGET), Moscow, Russia

⁸Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

⁹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

¹⁰ Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

¹¹Tyumen State Medical University of the Russian Ministry of Health, Tyumen, Russia

This article presents an overview of current research on determining target blood levels of vitamin D. It examines the biochemical and metabolic properties of vitamin D, as well as the challenges of standardizing 25(OH)D measurements and the variability of threshold values across populations. It discusses ambiguities in scientific data and the need to consider individual factors when interpreting vitamin D levels. This review is unique in its comprehensive approach to analyzing the effects of vitamin D not only on bone health but also on immune and metabolic functions, which broadens ever evolving understanding of the clinical significance of vitamin D. This work emphasizes the importance of personalized recommendations for vitamin D dosing and prescription based on current clinical data and scientific standards. Performed analysis highlights the need for personalized vitamin D supplementation to reach and maintain blood levels between 30 and 60 ng/mL, noting that higher levels might be necessary for people with genetic or acquired resistance. These insights substantiate the development of evidence-based, personalized clinical strategies for the prevention and treatment of vitamin D deficiency-related disorders. The synthesized data offer significant implications for advancing research and clinical practice in endocrinology, obstetrics, dermatology, neurology and immunology.

KEYWORDS: vitamin D; vitamin D Deficiency; 25-Hydroxyvitamin D; vitamin D metabolism; cholecalciferol; ergocalciferol; endocrinology.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витамина D является одним из наиболее распространенных в мире дефицитов нутриентов, затрагивающим, по данным эпидемиологических исследований, около 1 млрд человек [1]. Известно, что основной биологической ролью витамина D в организме человека является регуляция метаболизма кальция и фосфора. Так, витамин D оказывает положительное влияние на всасывание кальция в кишечнике, увеличивает реабсорбцию кальция в почках, а также поддерживает минерализацию костей путем регуляции дифференцировки хондроцитов и остеобластов [2].

Результаты проведенных исследований продемонстрировали связь низкого уровня обеспеченности витамином D с повышенным риском развития различных социально-значимых заболеваний, включая заболевания опорно-двигательного аппарата, метаболические, сердечно-сосудистые, злокачественные и инфекционные заболевания. Также установлен вклад дефицита витамина D в патогенез неврологических, аутоиммунных и эндокринных заболеваний [3].

Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D, исследований, демонстрирующих плеiotропные и мультимодальные эффекты витамина D в зависимости от уровня 25(OH)D в крови, по-прежнему крайне мало. Это, вероятно, связано с тем фактом, что любые иные эффекты витамина D, не связанные с фосфорно-кальциевым обменом, стали объектом внимания исследователей относительно недавно, и большинство работ сосредоточены на изучении скелетных эффектов витамина D.

Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D, наличие экспериментальных исследований, посвященных плеiotропным и мультимодальным эффектам витамина D, гипотезы по применению этого

витамина-прогормона для профилактики целого ряда социально-значимых заболеваний активно обсуждаются во всем мире. В рамках этого экспертного совета выполнен анализ и обобщен материал по существующим экспериментальным и клиническим данным, касательно эффектов витамина D на различные органы и системы [4, 5] и предложены возможные пути реализации классических и плеiotропных эффектов витамина D для здоровья населения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дефицит витамина D — это состояние, характеризующееся снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений, которое может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов, особенно у пожилых лиц [2].

Дефицит и недостаточность витамина D определяется как уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл и от 20 до 30 нг/мл соответственно [2]. Анализ 14 популяционных исследований, оценивающий распространенность дефицита витамина D в странах Европы, продемонстрировал, что среди 55 844 европейских жителей различного возраста уровень 25(OH)D крови ниже 12 нг/мл наблюдался у 13% обследованных, с выраженными сезонными отличиями (доля уровня 25(OH)D ниже 12 нг/мл составила 18% в период с октября по март и 8% с апреля по ноябрь). Уровень ниже 20 нг/мл был выявлен у 40% обследованных [6, 7].

Результаты, полученные в рамках исследования распространенности дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации, согласуются с мировыми данными в отношении сезонных колебаний, но значительно превосходят по своему масштабу значения

распространенности дефицита и недостаточности витамина D в других странах во многом из-за географического расположения Российской Федерации, а также отсутствия централизованного обогащения продуктов питания данным нутриентом. Так, уровень 25(OH)D крови менее 30 нг/мл диагностирован у 70–95% обследованных лиц взрослой популяции [8–14].

Следует отметить, что первое многоцентровое регистрационное исследование, проведенное в Российской Федерации, продемонстрировало наличие уровня 25(OH)D крови ниже 20 нг/мл у 56% обследованных лиц в весенний период (март–май) и у 26% — в осенний период (октябрь–ноябрь) наблюдения, а уровня ниже 30 нг/мл — у 84% и 62% соответственно [15]. Приведенные данные согласуются с результатами когортного проспективного исследования по оценке уровня 25(OH)D у беременных женщин, продемонстрировавшими наличие низкого уровня витамина D в I триместре беременности в 84,3% случаев независимо от времени года проведения обследования [16]. Схожие данные по распространенности дефицита данного нутриента в Российской Федерации были представлены и в начале пандемии COVID-19 [17].

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

Известно, что витамин D поступает в организм двумя путями: посредством синтеза колекальциферола (D_3) из предшественника 7-дегидрохолестерина в коже под воздействием ультрафиолетового (УФ) излучения В типа, а также с пищей в виде витамина D животного происхождения — колекальциферола (D_3 , МНН лекарственного препарата — колекальциферол) и растительного происхождения — эргокальциферола (D_2).

Этапы метаболизма для обеих форм витамина D (D_2 и D_3) являются общими и включают первый этап гидроксилирования ферментами CYP2R1 и CYP27A1 в печени с образованием кальцидиола (25(OH)D) и второй этап — при помощи фермента CYP27B1, главным образом в почках, до активного метаболита кальцитриола — $1,25(OH)_2D$. Основная функция $1,25(OH)_2D$ заключается в поддержании гомеостаза кальция и фосфора. Однако связываясь с внутриклеточными специфическими рецепторами витамина D (VDR) в тканях, $1,25(OH)_2D$ запускает множество метаболических внеклеточных процессов.

В отличие от почечной CYP27B1, экстраклеточные формы фермента, которые опосредуют многочисленные плеiotропные эффекты, регулируются не посредством передачи сигналов от паратиреоидного гормона (ПТГ), фактора роста фибробластов (FGF-23), кальция или фосфатов, а с помощью регуляторных факторов, зависящих от конкретной функции. Следует также отметить, что регуляция экстраклеточной CYP27B1 зависит от концентрации циркулирующего 25(OH)D в крови [3, 18, 19].

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали, что витамин D регулирует клеточный цикл и, таким образом, оказывает существенное влияние на функционирование органов и систем человека. Связываясь с рецепторами VDR на клетках иммунной, нервной, пищеварительной, репродуктивной и сердечно-

сосудистой систем, витамин D оказывает регулирующее, противовоспалительное, антипролиферативное, а также антифибротическое действия [20].

В литературе имеются многочисленные сведения об оптимальных пороговых значениях концентрации 25(OH)D в сыворотке крови для реализации плеiotропных эффектов, которые варьируют от 25 нг/мл до 60 нг/мл [21–23]. Эти концентрации 25(OH)D согласуются с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов, где целевые уровни прописаны как 30–60 нг/мл [2].

Необходимо признать, что в отличие от воздействия витамина D на обмен кальция, его внеклеточные плеiotропные эффекты намного сложнее оценить в клинической практике. На основании когортных исследований была выдвинута гипотеза о том, что для реализации плеiotропных эффектов нужны более высокие уровни 25(OH)D в сыворотке крови. Так, например, были выявлены ассоциации меньшей частоты онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний, развития сахарного диабета (СД), падений, переломов даже летальности с более высокими значениями 25(OH)D в сыворотке крови [24, 25]. Вместе с тем, все эти различия были получены на основании анализа клинических исходов в больших когортах населения. Однако в подобных исследованиях может быть сложно доказать причинно-следственную связь между одним фактором, например, уровнем обеспеченности витамином D и клиническим исходом, в частности — развитием онкологических или иных заболеваний.

Для понимания дополнительной пользы, ассоциированной именно с приемом витамина D, были проведены широкомасштабные рандомизированные контролируемые исследования с оценкой эффективности при достижении уровня 25(OH)D 40 нг/мл и 50 нг/мл, и конечными точками в виде летальности, развития онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД2), падений, переломов, а также сердечно-сосудистых событий. В упомянутых исследованиях не удалось получить существенных различий по основным исходам для групп пациентов, принимавших препараты витамина D [26–31]. Все эти исследования полностью соответствовали критериям проведения рандомизированных клинических исследований медицинских препаратов. Однако имелся ряд ограничений: популяции, включенные в большинство протоколов, не были ограничены только пациентами с исходным дефицитом витамина D; в некоторых из них, в группах плацебо, допускался прием профилактических доз колекальциферола (≤ 800 МЕ в сутки); в некоторых работах не учитывались индивидуальные особенности метаболизма витамина D у включенных пациентов [32].

Таким образом, принимая во внимание результаты проведенных клинических, эпидемиологических и когортных исследований, можно говорить о потенциальной пользе приема витамина D с целью улучшения показателей здоровья и качества жизни, в частности для снижения риска СД2, острых респираторных вирусных инфекций, влияния на репродуктивные исходы и т.д. Следует подчеркнуть, что потребность в дозах витамина D и «оптимальный уровень 25(OH)D» могут различаться в зависимости от поставленных целей (табл. 1). Проведение дальнейших крупных исследований требует

Таблица 1. Плейотропные эффекты витамина D и связанные с ними механизмы и нозологии

Влияние на различные системы организма	Механизм развития и клинические эффекты	Предполагаемый оптимальный уровень 25(OH)D (нг/мл)
Опорно-двигательная система [33]	1,25(OH)₂D взаимодействует с ядерным рецептором витамина D (VDR) в тонком кишечнике, увеличивая экспрессию эпителиального кальциевого канала и связывающего кальций белка, что приводит к повышению усвоения кальция из рациона. Позитивный клинический эффект — эффективное всасывание кальция в кишечнике, благоприятный ответ на терапию бисфосфонатами	>30
Клетки и ткани иммунной системы [22, 33–38]	Влияние на дифференцировку активных CD4⁺ Т-клеток; усиление ингибирующей функции Т-клеток; дифференцировка моноцитов в макрофаги с повышением антибактериальной и противовирусной активности; подавление IL-12, γ-интерферона, иммунных ответов Th₁; подавление TGF-β/Smad3. Позитивный клинический эффект — снижение частоты рецидивирующих инфекций, респираторных заболеваний (грипп, туберкулез, ХОБЛ), синдрома хронической усталости, болезни Бехчета, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита	>50
Антипролиферативное, антифибротическое действие [37, 39–42]	Индукция апоптоза в злокачественных клетках (взаимодействие Bcl2/Bax); влияние на нейротрофические факторы; ингибирование цикла роста TGF-α/EGFR, снижение пролиферации кератиноцитов. Позитивный клинический эффект — снижение частоты представленности/заболеваемости рака простаты, молочной железы, толстой кишки, миелопролиферативных заболеваний и смертности от всех причин	≥40
Сердечно-сосудистая система [37, 43–45]	Обратная связь с ренин-ангиотензиновой системой, регуляция артериального давления и электролитного баланса; регуляция процесса гипертрофии клеток миокарда; подавление воспалительных цитокинов, ангиогенеза и кальцификации сосудов. Позитивный клинический эффект — снижение представленности и выраженности артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, атеросклероза	≥40
Нервная система [46–54]	Нейротрофическое (влияние на фактор роста нервов NGF), нейропротективное (влияние на процессы синаптической пластичности), противовоспалительное, антиоксидантное (подавление окислительного стресса в нейронах и микроглии), антиноцицептивное действие, регуляция дофаминовой и серотониновой передачи; оптимальное функционирование нейронов коры головного мозга. Позитивный клинический эффект — улучшение когнитивного функционирования; снижение риска развития нейродегенеративных, аутоиммунных неврологических заболеваний, нейропсихологических расстройств; нарушений сна; уменьшение частоты и интенсивности первичной головной боли (мигрени)	>40

Продолжение таблицы 1

Влияние на различные системы организма	Механизм развития и клинические эффекты	Предполагаемый оптимальный уровень 25(ОН)D (нг/мл)
Репродуктивная система [55– 57]	Регуляция экспрессии генов, участвующих в синтезе и метаболизме эстрогена; повышение выработки ароматазы; регуляция высвобождения ГнРГ, ЛГ, ФСГ; усиление функции желтого тела и прогестерона. Позитивный клинический эффект — нормализация менструального цикла, снижение представленности и выраженности СПКЯ, гестационного сахарного диабета, преэклампсии и преждевременных родов	>40
β-клетки поджелудочной железы [58]	Защита и предотвращение разрушения β-клеток, снижение аутоиммунного поражения за счет ингибирования провоспалительных цитокинов (ФНО-α). Позитивный клинический эффект — снижение риска более раннего возникновения и более тяжелого течения сахарного диабета 1 и 2 типов	>50
Резистентность к витамину D [36– 38]	Генетически обусловленная или приобретенная резистентность к витамину D является ключевым патогенетическим механизмом аутоиммунных заболеваний, включая псориаз. Витамин D регулирует функцию кератиноцитов, ключевых клеток в патогенезе псориаза. Позитивный клинический эффект — снижение представленности и выраженности аутоиммунных заболеваний, рассеянного склероза, псориаза	≥80

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ФНО-α — Фактор некроза опухоли-альфа.

персонализированного подхода с акцентом на оценку эффектов терапии витамином D в группах с различной степенью выраженности дефицита.

КОРРЕКЦИЯ СТАТУСА ВИТАМИНА D

Диапазон концентрации 25(ОН)D 30–40 нг/мл обычно может быть достигнут приемом витамина D в дозах 2000–4000 МЕ/день. Для достижения значений выше 40 нг/мл в большинстве случаев требуются более высокие дозы колекальциферола [59].

Результаты исследований продемонстрировали, что под воздействием на все тело одной минимальной эритематозной дозы имитируемого солнечного света в коже может вырабатываться от 10 000 до 25 000 МЕ витамина D [60]. Таким образом, логично предположить, что такие дозы витамина D можно считать безопасными. Подтверждением этому факту могут служить данные опубликованных работ, в которых сообщалось о безопасности приема высоких доз витамина D. В частности, результаты наблюдения за 3882 участниками, включенными в исследование в Канаде в период с 2013 по 2015 гг., находятся в открытом доступе и свидетельствуют об эффектах приема витамина D3 в дозе до 15 000 МЕ/день в течение 6–18 месяцев. Целью данного исследования было определение доз витамина D, необходимых для достижения концентрации 25(ОН)D >40 нг/мл. Было обнаружено, что для достижения целевой концентрации 25(ОН)D участники с нормальным ИМТ должны

принимать не менее 6000 МЕ витамина D в день, тогда как участники с избыточным весом и ожирением — 7000 МЕ/день и 8000 МЕ/день соответственно. Важно отметить тот факт, что достижение в редких случаях концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови до 120 нг/мл не были ассоциированы ни с нарушением гомеостаза кальция, ни с проявлением токсичности [61].

Интересны также результаты другого исследования, в котором 777 длительно госпитализированных пациентов, принимали от 5000 до 50 000 МЕ/день витамина D. В ходе наблюдения было установлено, что подгруппа больных, принимавших витамин D в дозе 5000 МЕ/день, достигла средних концентраций 25(ОН)D 65±20 нг/мл через 12 месяцев терапии, тогда как пациенты, принимавшие 10 000 МЕ/день, достигли уровня 25(ОН)D 100±20 нг/мл. Необходимо отметить, что ни у одного из пациентов, достигших концентрации 25(ОН)D в диапазоне 40–155 нг/мл, не развилась гиперкальциемия, нефролитиаз или какие-либо другие симптомы, характерные для клинических проявлений передозировки витамина D [62].

Необходимо также остановиться на результатах единственного, проведенного на территории Российской Федерации открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования III фазы, целью которого была оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Фортедетрим, в сравнении с терапией препаратом Вигантол®, у пациентов с дефицитом витамина D [63]. В исследовании приняли участие 150 па-

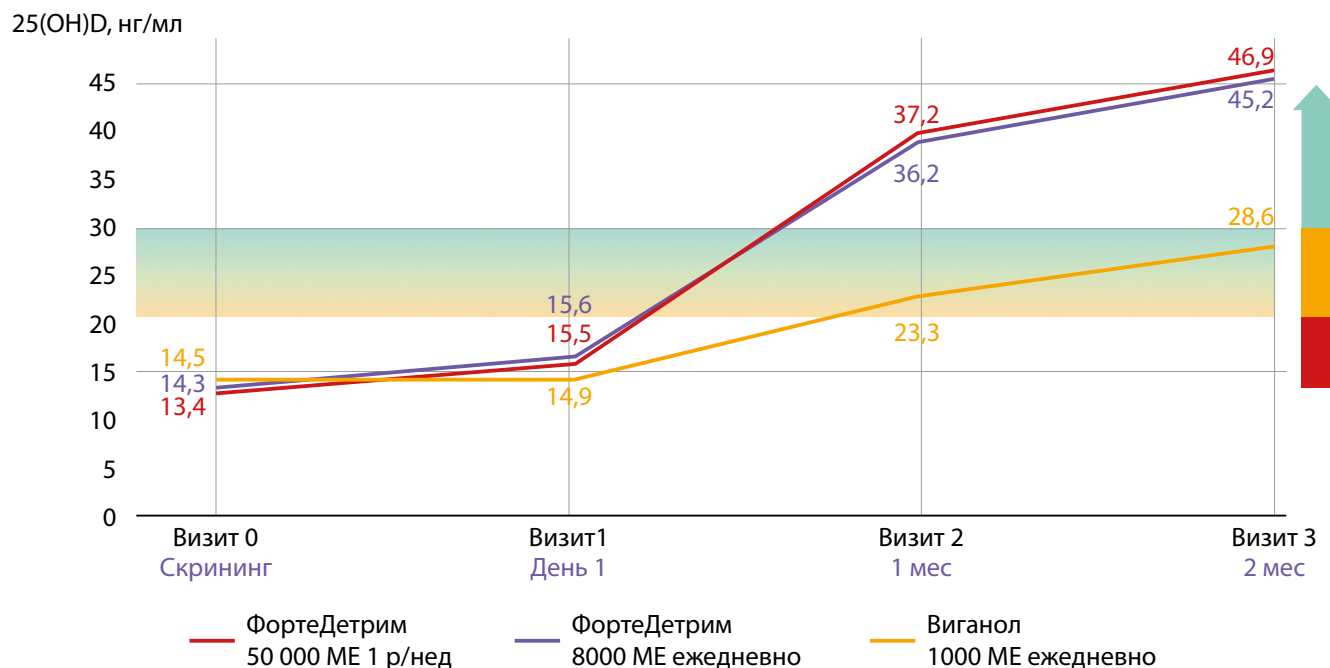


Рисунок 1. Изменение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови после 2-месячного лечения дефицита витамина D [63].

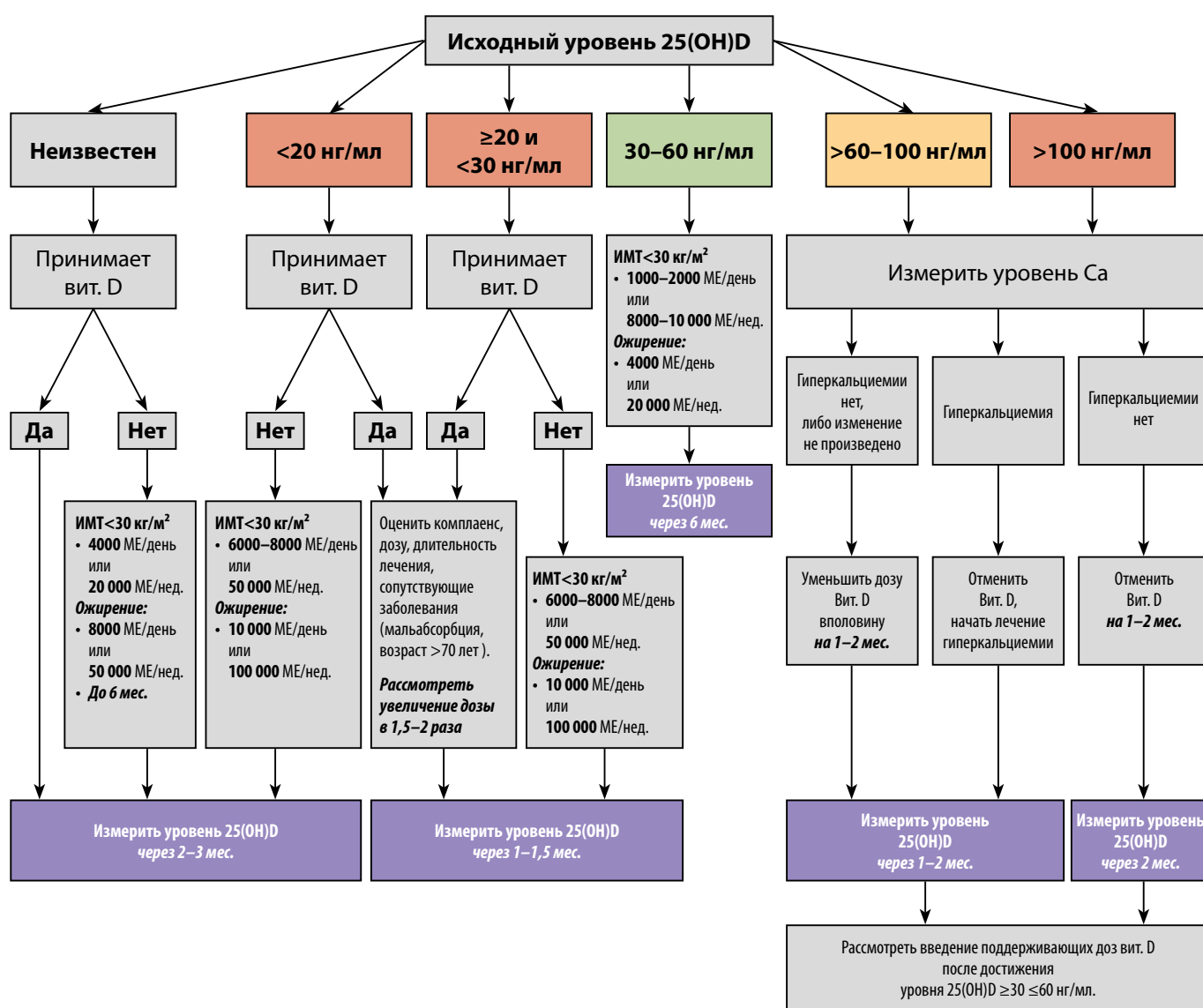


Рисунок 2. Алгоритм назначения препаратов витамина D для достижения оптимальных значений 25(OH)D в сыворотке крови [2, 64].

циентов, рандомизированных на 3 группы (по 50 человек в каждой), в которых для насыщающих доз в группах 1(T) и 2(R) использовали капсулы Фортедетрим соответственно 50 000 МЕ 1 раз в неделю (5 капсул по 10 000 МЕ) и 8000 МЕ ежедневно (2 капсулы по 4000 МЕ), а в группе сравнения 3(X) — Вигантол® по 1000 МЕ ежедневно (2 капли). Сравнительные результаты лечения наглядно продемонстрированы на графике (рис. 1).

Как видно из представленных на графике данных, терапия препаратом Фортедетрим в дозах 8000 МЕ ежедневно или 50 000 МЕ 1 раз в неделю в 1-й и 2-й группах соответственно, по сравнению с группой сравнения, принимавшей витамин D в дозе 1000 МЕ, не только приводила к быстрому повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови через месяц терапии, но и не ассоциировалась с различием в количестве и выраженности нежелательных и побочных явлений [63].

Наконец, хотелось бы отметить, что на сегодняшний день актуальной для здравоохранения остается необходимость устранения дефицита витамина D в популяции, с достижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови не ниже 20 нг/мл. Для этого, помимо здорового образа жизни, включающего правильное питание и физическую активность, необходим прием адекватных доз препаратов витамина D. Алгоритм назначения препаратов витамина D в зависимости от исходного уровня 25(OH)D представлен на рисунке 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая многочисленные данные о значительной пользе достижения уровня 25(OH)D в сыворотке крови выше 30–40 нг/мл для здоровья и отсутствии побочных эффектов при этом, целесообразно подходить к применению препаратов витамина D с должной ответственностью. Установление индивидуальных пороговых зна-

чений 25(OH)D для плеiotропных и мультимодальных эффектов витамина D должно учитывать нозологию, возраст, вес, пол и этническую принадлежность пациентов.

Оптимальными значениями 25(OH)D в сыворотке крови считается диапазон от ≥ 30 нг/мл до ≤ 60 нг/мл, однако для лиц с генетически обусловленной или приобретенной резистентностью к витамину D, возможно, потребуется превышение верхней границы. Также необходимо учитывать, что пациентам с определенными патологическими состояниями, такими как ожирение и сахарный диабет, а также принимающим препараты, влияющие на метаболизм витамина D, могут потребоваться дозы, превышающие общепопуляционные лечебные, поддерживающие и профилактические.

Таким образом, определение методов достижения и поддержания оптимальных уровней витамина D в крови должно базироваться на индивидуальном подходе с учетом комплекса факторов и клинических данных. Эти выводы имеют важное практическое значение для эндокринологии и смежных дисциплин, способствуют развитию персонализированной медицины и обеспечивают повышение эффективности профилактики и лечения заболеваний, связанных с дефицитом витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке компании «Акрихин».

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. Lips P, de Jongh RT, van Schoor NM. Trends in Vitamin D Status Around the World. *JBMJ Plus*. 2021;5(12):e10585. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10585>
2. Дефицит витамина D у взрослых. Клинические рекомендации. — ПАЭ, 2021. [Deficit vitamina D u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii. RAE, 2021 (In Russ.)]. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf
3. Grant WB, Al Anouti F, Boucher BJ, Dursun E, Gezen-Ak D, et al. A Narrative Review of the Evidence for Variations in Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Thresholds for Optimal Health. *Nutrients*. 2022;14(3):639. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14030639>
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med*. 2008;29:361–8
5. Cashman KD, Kiely M. Towards prevention of vitamin D deficiency and beyond—knowledge gaps and research needs in vitamin D nutrition and public health. *Br J Nutr*. 2011;106:1617–27
6. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM; Vitamin D Standardization Program (VDSPP). Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:32–40. doi: <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.681935>
7. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033–44. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
8. Каронова Т.Л. и соавт. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — № 3. — С. 3–7. [Karonova TL, et al. the prevalence of vitamin d deficiency in the northwestern region of the russian federation among the residents of st. petersburg and petrozavodsk. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(3):3-7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
9. Маркова Т.Н. и соавт. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // *Вестник Чувашского Университета*. — 2012. — Т. 234. — № 3. — С. 441–446 [Markova TN, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and risk factors for osteoporosis in young adults. *Bulletin of the Chuvash University*. 2012;234(3):441-446 (In Russ.)]
10. Агуреева О.В. и соавт. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 47. [Agureeva OV, et al. Analiz urovnya vitamina D v syvorotke krovi patsientov v Rostovskoy oblasti. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):47-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016247-47>
11. Борисенко Е.П., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Обеспеченность витамином D детского и взрослого населения Амурской области. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016;(60):57–61. [Borisenko EP, Romantsova EB, Babtseva AF. Vitamin D duration in children and adults in the Amur region. *Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology*. 2016;(60):57–61.] doi: <https://doi.org/10.12737/20121>

12. Малявская С.И. и соавт. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска // *Экология человека*. — 2018. — Т. 25. — №1. — С. 60–64. [Malyavskaya SI, et al. 25(OH)D levels in the population of Arkhangelsk city in different age groups. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2018;25(1):60–64. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-1-60-64>
13. Нурлыгаянов Р.З. и соавт. Уровень витамина D у лиц старше 50 лет, постоянно проживающих в республике Башкортостан, в период максимальной инсоляции // *Остеопороз и остеонемии*. — 2015. — №1. — С. 7–9. [Nurlygayanov RZ, et al. The level of vitamin D in people older than 50 years residing in the republic of Bashkortostan in the period of maximum insolation. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2015;18(1):7–9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201517-9>
14. Спасич Т.А. и соавт. Гигиеническое значение дефицита витамина D у населения Иркутской области и пути его профилактики // *Acta Biomedica Scientifica*. 2014. №6 (100). [Spasich TA, et al. Hygienic significance of vitamin D deficiency in the population of the Irkutsk region and ways of its prevention. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6:100 (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gigienicheskoe-znachenie-defitsita-vitamina-d-u-naseleniya-irkutskoy-oblasti-i-puti-ego-profilaktiki> (дата обращения: 14.11.2025).
15. Суплотова Л.А. и соавт. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1209–1216. [Suplotova LA, et al. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(10):1209–1216. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>
16. Хазова Е.Л. и соавт. Сезонные колебания уровня 25-гидроксиколекальциферола у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге // *Гинекология*. — 2015. — Т. 17. — №4. — С. 38–42. [Khazova EL, et al. Season fluctuations of level of 25-hydroxycholecalciferol in pregnant women living in Saint Petersburg. *Gynecology*. 2015;17(4):38–42 (In Russ.)]
17. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А., Быкова Е.С., Скибо И.И., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №5. — С. 20–28. [Karonova TL, Andreeva AT, Golovatyuk KA, Bykova ES, Skibo II, Grineva EN, Shlyakhto EV. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):20–28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820>
18. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6573. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21186573>
19. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D₂, vitamin D₃, and vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:23–44. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161203>
20. Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin d. *ISRN Nephrol*. 2013; 2013:898125. doi: <https://doi.org/10.5402/2013/898125>
21. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
22. Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(17):3842. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15173842>
23. Dragomir RE, Toader OD, Gheoca Mutu DE, Stănculescu RV. The Key Role of Vitamin D in Female Reproductive Health: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(7):e65560. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.65560>
24. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18–28. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18>
25. McDonnell SL, Baggerly LL, French CB, Heaney RP, Gorham ED, Holick MF, Scragg R, Garland CF. Incidence rate of type 2 diabetes is >50% lower in GrassrootsHealth cohort with median serum 25-hydroxyvitamin D of 41 ng/ml than in NHANES cohort with median of 22 ng/ml. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;155(Pt B):239–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.06.013>
26. Scragg R, et al. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):608–616. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
27. Khaw KT, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):438–447. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
28. Manson JE et al; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33–44. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
29. Lappe J et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(12):1234–1243. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2115>
30. Pittas AG et al; D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520–530. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>
31. Bischoff-Ferrari HA, et al; DO-HEALTH Research Group. DO-HEALTH: Vitamin D3 - Omega-3 - Home exercise - Healthy aging and longevity trial - Design of a multinational clinical trial on healthy aging among European seniors. *Contemp Clin Trials*. 2021; 100:106124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106124>
32. Pilz S, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Grübler MR, Verheyen ND, et al. Critical Appraisal of Large Vitamin D Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(2):303. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14020303>
33. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH) D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥33 ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2479–87. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1868-7>
34. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239252. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
35. Seal KH, Bertenthal D, Carey E, Grunfeld C, Bikle DD, Lu CM. Association of Vitamin D Status and COVID-19-Related Hospitalization and Mortality. *J Gen Intern Med*. 2022;37(4):853–861. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07170-0>
36. Lemke D, Klement RJ, Schweiger F, Schweiger B, Spitz J. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Front Immunol*. 2021;12:655739. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655739>
37. Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(17):3842. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15173842>
38. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:60–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.016>
39. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutr Neurosci*. 2019;22(11):750–759. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1436639>
40. McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, Hollis BW, Trump DL, Lappe JM. Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥60 vs <20 ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199265. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265>
41. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(2):158–169. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy087>
42. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):17685. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53864-1>
43. Li Y, Tong CH, Rowland CM, Radcliff J, Bare LA, McPhaul MJ, Devlin JJ. Association of changes in lipid levels with changes in vitamin D levels in a real-world setting. *Sci Rep*. 2021;11(1):21536. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01064-1>
44. Dai L, Liu M, Chen L. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Adult Patients With Existing Cardiovascular Disease. *Front Nutr*. 2021;8:740855. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.740855>

45. Mirhosseini N, Vatanparast H, Kimball SM. The Association between Serum 25(OH)D Status and Blood Pressure in Participants of a Community-Based Program Taking Vitamin D Supplements. *Nutrients*. 2017;9:1244. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9111244>
46. Новотный Д.А., Жукова Н.Г., Шперлинг Л.П., Столярова В.А., Жукова И.А., Агашева А.Е., Штаймец С.В., Дружинина О.А. Витамин D (стероидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы). // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2020. — Т. 40. — №5. — С. 24–37. [Novotny DA, Zhukova NG, Shperling LP, Stolyarova VA, Zhukova IA, Agasheva AE, Shtaymets SV, Druzhinina OA. Vitamin D (steroid hormone) and diseases of the nervous system (literature review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(5):24-37 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200503>
47. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(7): 415-27. PMID: 27676659.
48. Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya VV, Savastano S, Mele C, Scacchi M, Aimaretti G, Colao A, Marzullo P. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2482. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18112482>
49. Nerhus M, Berg AO, Simonsen C, Haram M, Haatveit B, et al. Vitamin D Deficiency Associated With Cognitive Functioning in Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(7):e750-e757. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.16m10880>
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Путилина М.В., Сардарян И.С., Федотова Л.Э., Лиманова О.А. Ноцицепция: роли витамина D. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. — Т. 13. — №1. — С. 145-153. [Gromova OA, Torshin IYu, Putilina MV, Sardaryan IS, Fedotova LE, Limanova OA. Nociception: the role of vitamin D. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(1):145-153 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-145-153>
51. Prono F, Bernardi K, Ferri R, Bruni O. The Role of Vitamin D in Sleep Disorders of Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1430. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031430>
52. Nowaczewska M, Wiciński M, Osiński S, Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache-from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients*. 2020;12(1):243. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010243>
53. Dell'Isola GB, Tulli E, Sica R, Vinti V, Mencaroni E. et al. The Vitamin D Role in Preventing Primary Headache in Adult and Pediatric Population. *J. Clin. Med*. 2021;10:5983. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10245983>
54. Hu C, Fan Y, Wu S, Zou Y, Qu X. Vitamin D supplementation for the treatment of migraine: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med*. 2021 Dec;50:784-788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.07.062>
55. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, et al. Maternal 25(OH)D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180483. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483>
56. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4702-4715. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI89031>
57. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. // *Практическая медицина*. — 2020. — Т.18. — № 2. — С. 12-20. [Maltseva LI, Vasilyeva EN, Denisova TG, Garifullova YuV. The influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women. *Practical medicine*. 2020;18(2):2-20 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-2-12-20>
58. Dawson-Hughes B, Staten MA, Knowler WC, Nelson J, Vickery EM, et al. Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults With Prediabetes: A Secondary Analysis From the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2916-2922. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-1765>
59. Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Головатюк К.А., Быкова Е.С., Скибо И.И., Гринева Е.Н., Шляхто Е.В. Инфицированность SARS-CoV-2 в зависимости от уровня обеспеченности витамином D. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №5. — С. 20-28. [Karonova TL, Andreeva AT, Golovatyuk KA, Bykova ES, Skibo II, Grineva EN, Shlyakhto EV. SARS-CoV-2 morbidity depending on vitamin D status. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):20-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12820>
60. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr*. 1995;61:638S-645S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.3.638S>
61. Kimball SM, Mirhosseini N, Holick MF. Evaluation of vitamin D3 intakes up to 15,000 international units/day and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations up to 300 nmol/L on calcium metabolism in a community setting. *Dermatoendocrinology*. 2017;9:e1300213. doi: <https://doi.org/10.1080/19381980.2017.1300213>
62. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven-year experience. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2019;189:228-239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>
63. Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Багратова А.А., Вербовой А.Ф., Кондратьева Н.Г., Василевская О.А., Василюк В.Б., Манько М.В., Шуньков В.Б., Гребенникова Т.А. Применение высокодозных препаратов колекальциферола для лечения дефицита витамина D: результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(3):4-16. [Rozhinskaya L.Y., Pigarova E.A., Bagretsova A.A., Verbovoy A.F., Kondratyeva N.G., Vasilevskaya O.A., Vasilyuk V.B., Manko M.V., Shunkov V.B., Grebennikova T.A. High-doses of cholecalciferol for vitamin D deficiency treatment: results of an open-label, multicenter, comparative, randomized trial. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(3):4-16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteol12697>
64. Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and a Brief Algorithm (2021 Update). *Nutrients*. 2021;13(12):4415. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13124415>

Рукопись получена: 14.11.2025. Одобрена к публикации: 03.12.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пигарова Екатерина Александровна**, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, Dr. Sc. (Med.)]; адрес: 117296, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117296 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: pigarova.ekaterina@endocrincentr.ru

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

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна, к.м.н., доцент [Fatima K. Dzgoeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., доцент [Tatiana L. Karonova, MD, Dr. Sc. (Med.)]; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; e-mail: karonova@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н. [Victor E. Radzinskiy, MD, Dr. Sc. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>; SPIN-код: 4507-7510; AuthorID: 88683; Scopus: 57210580986; e-mail: radzinsky@mail.ru

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор [Olga M. Lesnyak, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>; SPIN-код: 6432-4188; AuthorID: 553416; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор [Yulia E. Dobrokhotova, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-2290>; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор [Irina V. Kuznetsova, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор [Igor I. Baranov, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>; SPIN-код: 4224-0437; e-mail: l_baranov@oparina4.ru

Зароченцева Нина Викторовна, д.м.н., профессор РАН [Nina V. Zarochentseva, MD, Dr. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-788X>; SPIN-код: 4737-5826; e-mail: ninazar11@mail.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., профессор [Gyuldana R. Bayramova MD, Dr. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-661X>; SPIN-код: 3289-5181; e-mail: bayramova@mail.ru

Радаева Ольга Александровна, д.м.н., доцент [Olga A. Radaeva, Dr. Sci. (Medicine)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1383-2474>; e-mail: radaevamed@mail.ru

Екушева Евгения Викторовна, д.м.н., профессор [Evgeniya V. Ekusheva, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>; e-mail: ekushevaev@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; SPIN-код: 1212-5397; e-mail: suplotovala@mail.ru

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н. [Elena V. Matushevskaya, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>; SPIN-код: 7430-2112; e-mail: matushevskaya@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Пигарова Е.А., Каронова Т.Л., Дзгоева Ф.Х., Радзинский В.Е., Баранов И.И., Лесняк О.М., Доброхотова Ю.Э., Кузнецова И.В., Зароченцева Н.В., Байрамова Г.Р., Радаева О.А., Екушева Е.В., Суплотова Л.А., Матушевская Е.В. Оптимальный уровень 25(OH) D в сыворотке крови в аспекте ассоциации с опорно-двигательными, метаболическими, неврологическими, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.40-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13687>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Pigarova EA, Karonova TL, Dzgoeva FKh, Radzinsky VE, Baranov II, Lesnyak OM, Dobrokhotova YuE, Kuznetsova IV, Zarochentseva NV, Bayramova GR, Radaeva OA, Ekusheva EV, Suplotova LA, Matushevskaya EV. Optimal serum 25(OH)D levels in relation to musculoskeletal, metabolic, neurological, autoimmune and infectious diseases. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):40-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13687>

ВОЗОБНОВЛЯЮЩАЯСЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ И СТРУКТУРА СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ БОКОВЫХ ЖЕЛУДОЧКОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС



© О.А. Фоканова*, Т.В. Кораблева, Н.Б. Медведева, П.К. Телушкин

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Возобновляющаяся гипогликемия возникает при инсулинотерапии пациентов с сахарным диабетом и является существенной причиной нарушений функций мозга у этих больных. Большое значение в обеспечении деятельности головного мозга имеет функционирование гематоликворного барьера и производство спинномозговой жидкости (СМЖ). Основным объем СМЖ образуют сосудистые сплетения боковых желудочков (БЖ) головного мозга и лимфатическая система мозга. Роль сосудистых сплетений в развитии нарушений функций мозга при гипогликемии недостаточно изучена.

ЦЕЛЬ. Цель настоящей работы — определение структуры сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга при возобновляющейся гипогликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Объектом исследования были крысы, перенесшие 9 гипогликемических состояний после введения инсулина (с интервалом 3 дня, уровень глюкозы в крови 1,4–1,8 ммоль/л) и интактные животные. Оценивали объем БЖ и объемные фракции сосудистых сплетений в БЖ: относительный объем и общую фракцию сосудов, фракции клеток и соединительной ткани. Также регистрировали морфологические изменения эпителия сосудистого сплетения и нервной ткани перивентрикулярных пространств.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У животных, перенесших серию гипогликемий, увеличивается максимальная площадь сечения БЖ, относительный объем сосудистых сплетений БЖ и объемная фракция сосудов, приходящаяся на объем сосудистого сплетения БЖ. Объемная фракция клеток, приходящаяся на объем сосудистого сплетения БЖ у крыс с возобновляющейся гипогликемией, уменьшается. При морфологическом исследовании у этих животных регистрируются дистрофические изменения эпителиоцитов сосудистого сплетения и зоны дистрофических изменений в ткани головного мозга, окружающей желудочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, возобновляющаяся гипогликемия приводит к увеличению максимальной площади сечения БЖ и относительного объема сосудистых сплетений, а также дистрофическим изменениям клеток эпителия сосудистых сплетений и нейронов перивентрикулярных пространств. Поскольку гипогликемия наблюдается в ходе лечения пациентов с сахарным диабетом неоднократно, выявленные изменения могут стать причиной нарушения когнитивных функций и развития деменции у этих больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: возобновляющаяся гипогликемия; сосудистые сплетения мозга; боковые желудочки.

RECURRENT HYPOGLYCEMIA AND THE STRUCTURE OF THE CHOROID PLEXUS OF THE LATERAL VENTRICLES OF THE RAT BRAIN

© Olga A. Fokanova*, Tatyana V. Korableva, Natalya B. Medvedeva, Pavel K. Telushkin

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

BACKGROUND. Recurrent hypoglycemia occurs during insulin therapy in patients with diabetes mellitus and is a significant cause of brain dysfunction in these patients. The functioning of the hematocerebrospinal fluid barrier and the production of cerebrospinal fluid (CSF) are of great importance in ensuring brain activity. The main volume of CSF is formed by the choroid plexus of the lateral ventricles (LV) of the brain and the glymphatic system of the brain. The role of the choroid plexus in the development of brain dysfunction in hypoglycemia has not been sufficiently studied.

OBJECTIVE. The aim of this work was to determine the structure of the choroid plexuses of the lateral ventricles of the brain during recurrent hypoglycemia.

MATERIALS AND METHODS. The object of the study were rats that had undergone 9 hypoglycemic states after insulin administration (with an interval of 3 days, the blood glucose level of 1.4–1.8 mmol/L) and intact animals. The volume of the LV and volume fractions of the choroid plexuses in the LV were estimated: the relative volume and total fraction of vessels, fractions of cells and connective tissue. Morphological changes in the epithelium of the choroid plexus and nervous tissue of the periventricular spaces were also recorded.

RESULTS. In animals that had undergone a series of hypoglycemias, the maximum cross-sectional area of the LV, the relative volume of the choroid plexuses of the LV and the volume fraction of vessels per volume of the choroid plexus of the LV increase. The volume fraction of cells per volume of the choroid plexus of the ventricles decreases in rats with recurrent hypoglycemia. Morphological examination of these animals reveals dystrophic changes in the epithelial cells of the choroid plexus and zones of dystrophic changes in the brain tissue surrounding the ventricles.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSION. Thus, recurrent hypoglycemia leads to an increase in the maximum cross-sectional area of the LV and the relative volume of the choroid plexuses, as well as dystrophic changes in the epithelial cells of the choroid plexuses and neurons of the periventricular spaces. Since hypoglycemia is repeatedly observed during the treatment of patients with diabetes mellitus, the identified changes may cause cognitive impairment and the development of dementia in these patients.

KEYWORDS: recurrent hypoglycemia; choroid plexus; lateral ventricles.

ОБОСНОВАНИЕ

Возобновляющаяся гипогликемия (ВГ) возникает при инсулинотерапии сахарного диабета и является существенной причиной нарушений функций мозга у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов. При этом повторные эпизоды гипогликемии вызывают снижение контррегуляторного и вегетативного ответов, что ведет к нарушению распознавания пациентом гипогликемии и увеличивает риск развития последующих гипогликемий [1–5].

Мозг исключительно зависим от снабжения глюкозой. Гипогликемия приводит к нарушению функций нейронов, и в основе повреждения клеток мозга лежит глутаматная эксайтотоксичность [5–7].

Большое значение в обеспечении работы головного мозга имеет функционирование гематоликворного барьера и производство спинномозговой жидкости (СМЖ, ликвор). Основную часть СМЖ образуют сосудистые сплетения боковых желудочков (БЖ) головного мозга и лимфатическая система мозга [8, 9]. Эпителиальные клетки сосудистых сплетений секретируют в ликвор множество метаболитов, нейротрофических и ангиогенных факторов и участвуют в процессах восстановления нейронов после травмы или инсульта. Повреждение сосудистых сплетений наблюдаются при различных патологических состояниях — менингите, ишемическом инсульте, гипоксии и при первичных нейродегенеративных расстройствах [9]. Роль сосудистых сплетений в развитии нарушений функций мозга при гипогликемии недостаточно изучена.

ЦЕЛЬ

Цель настоящей работы — определение структуры сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга крыс при возобновляющейся гипогликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 15 белых крыс линии Вистар массой 200–220 г, разделенных на 2 группы: 1-я группа — контроль (интактные животные) — 5 крыс, 2-я группа — животные, перенесшие серию гипогликемических состояний (ВГ) — 15 крыс.

Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 351000.3-96 и 351000.4-96) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Все эксперименты проведены в соответствии с отечественными нормативами и современными международными биоэтическими стандартами по работе с лабораторными животными;

на эксперименты получено заключение локального этического комитета ЯГМУ, протокол №4 от 18.10.2016.

Перед опытом крысы были лишены пищи в течение 14–16 часов. Во все время эксперимента животные находились в состоянии свободного доступа к воде. Гипогликемические состояния вызывали внутримышечным введением инсулина (Actrapid MC, 40 ЕД/кг массы тела). Через 2–3 часа после инъекции инсулина у крыс наблюдалась связанная с гипогликемией неврологическая симптоматика: потеря постуральных рефлексов — достижение бокового положения без попыток поднять голову. При этом на протяжении эксперимента в каждый день опыта у пяти отдельных животных в состоянии гипогликемии определяли уровень глюкозы в крови из хвостовой вены, полученной после удаления небольшого участка хвоста, глюкозоксидазным методом (глюкоза-АГАТ). В условиях эксперимента уровень глюкозы в крови у крыс с гипогликемией составлял 1,4–1,8 ммоль/л.

Сразу после утраты постуральных рефлексов гипогликемическое состояние купировали введением 5 мл 40% раствора глюкозы в желудок через зонд. Эксперимент повторяли каждые 3 суток. Всего животные перенесли 9 гипогликемических состояний.

Крысы выводились из эксперимента во время последней гипогликемии путем декапитации. Головной мозг извлекали и переносили в фиксатор — 10% нейтральный формалин и заливали в гистомикс. Горизонтальные серийные срезы изготавливали на роторном микротоме (pfm Rotary 3003 — Rotation Microtome) толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином с последующим заключением в бальзам. Для анализа использовали не менее 50 срезов, в которых находились боковые желудочки (БЖ) головного мозга от каждого животного. Микрофотографии получали при помощи цифрового микроскопа со встроенной фотокамерой Motiс DM-1802-A. Для оценки объема БЖ выбирали срезы (×4), где площадь сечения желудочков была максимальной. Показатель определяли путем обведения границ БЖ и последующих расчетов в морфометрической компьютерной программе ImageJ. Определение объемных фракций сосудистых сплетений в БЖ: относительного объема и общей фракции сосудов, фракции клеток и соединительной ткани проводили стереологически на 50 серийных срезах с помощью окулярной сетки с 60 равноудаленными узлами пересечения на микроскопе Микромед при увеличении в 400 раз.

При статистической обработке для проверки однородности дисперсий полученных данных использовали критерий Фишера. В сравниваемых выборках условие гомоскедастичности выполнено. Распределение значений переменных в вариационных рядах первичных данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Распределение переменных было нормальным, поэтому проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрических методов t-критерия Стьюдента.

Данные представлены как среднеарифметическое значение и стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, перенесших серию гипогликемий, максимальная площадь сечения БЖ увеличивается на 23%, относительный объем сосудистых сплетений БЖ и объемная фракция сосудов в сплетениях увеличиваются соответственно на 14% и 18%, а объемная фракция клеток в сплетениях уменьшается на 15% (во всех случаях $p < 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, в БЖ мозга крыс при возобновляющейся гипогликемии зарегистрированы серьезные морфофункциональные преобразования: происходит увеличение объема желудочков, в желудочках наблюдается увеличение относительного объема сосудистых сплетений, в которых повышается объемная фракция сосудов и снижается объемная фракция клеток (табл. 1).

В сосудистых сплетениях наблюдаются дистрофические изменения эпителиоцитов: клетки увеличены в объеме, ядро смещено на периферию, обнаруживается гомогенизация и инкрустация цитоплазмы этих клеток. При этом в разных участках сосудистых сплетений видны спазмированные и переполненные капилляры, а также участки отслоения эпандимы от подлежащей ткани мозга и десквамация клеток эпителия сосудистого сплетения (рис. 1). Такие нарушения способны приводить к некрозу клеток, следствием чего может быть снижение объемной фракции клеток в сплетениях (табл. 1).

Зоны дистрофических изменений клеток и выраженные перичеселлярные и периваскулярные отеки регистрируются и в ткани головного мозга, окружающей желудочки (рис. 1). При этом более повреждены клетки, находящиеся вблизи цереброспинальной жидкости. Также по периферии желудочков головного мозга визуально наблюдается увеличение числа глиальных клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

У животных, перенесших серию гипогликемических состояний, наблюдается увеличение максимальной площади сечения БЖ и относительного объема сосудистых сплетений (табл. 1).

Увеличение сосудистых сплетений обнаруживается при множестве заболеваний, связанных с нарушением функций мозга, таких как менингит, депрессия, психоз, шизофрения, комплексный регионарный болевой синдром, эпилепсия, ишемический инсульт, гипоксия, ожирение, а также при первичных нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и нормальное старение [9]. Таким образом, увеличение объема сосудистых сплетений не является специфичным для возобновляющейся гипогликемии, но служит свидетельством развития патологического процесса.

Поскольку объемная фракция клеток в сплетениях снижается, а объемная фракция соединительной ткани в сплетениях не изменяется (табл. 1.), то увеличение относительного объема сосудистых сплетений обусловлено, по-видимому, повышением объемной фракции сосудов. Такие изменения могут иметь компенсаторный характер и быть направлены на увеличение продукции СМЖ [10]. Снижение способности к продукции ликвора у животных с возобновляющейся гипогликемией представляется вероятным, поскольку количество клеток сосудистого сплетения уменьшается, и эпителиальные клетки обнаруживают явные дистрофические изменения (табл. 1, рис. 1).

Основным механизмом повреждения нейронов при гипогликемии, гипоксии/ишемии и нейродегенеративных заболеваниях является эксайтотоксичность, связанная с значительным увеличением уровня глутамата в межклеточных пространствах и избыточной активацией нейрональных N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов глутамата [5–7]. При гипогликемии в межклеточной среде, кроме увеличения уровня глутамата, значительно увеличивается количество аспартата [11], также лиганда NMDA рецепторов [12].

Гиперактивация NMDA-рецепторов, которые представляют собой Na^+Ca^{2+} лиганд-зависимые ионные каналы, приводит к увеличению входа Ca^{2+} в нейроны и в митохондрии. Увеличение концентрации Ca^{2+} в митохондриях вызывает открытие пор митохондриальной проницаемости (mPTP) и падение тем самым трансмембранного потенциала внутренней мембраны митохондрий. Это сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода (ROS) — супероксиданионрадикала ($O_2^{\cdot-}$), перекиси водорода (H_2O_2), которая легко проходит через клеточные мембраны, и гидроксильного

Таблица 1. Изменения количественных показателей структуры боковых желудочков головного мозга крыс при возобновляющейся гипогликемии (ВГ) ($M \pm m$)

Группа	Максимальная площадь сечения в расчете на один желудочек, мм ²	Относительный объем сосудистых сплетений, %	Объемная фракция сосудов в сплетениях, %	Объемная фракция соединительной ткани в сплетениях, %	Объемная фракция клеток в сплетениях, %
Контроль (n=5)	2,2±0,1	65±3	39±2	9,0±0,6	52±3
ВГ (n=15)	2,7±0,2*	74±2*	46±2*	10,0±1,0	44±1*

Примечание: n — количество животных в группе, * — $p < 0,05$.

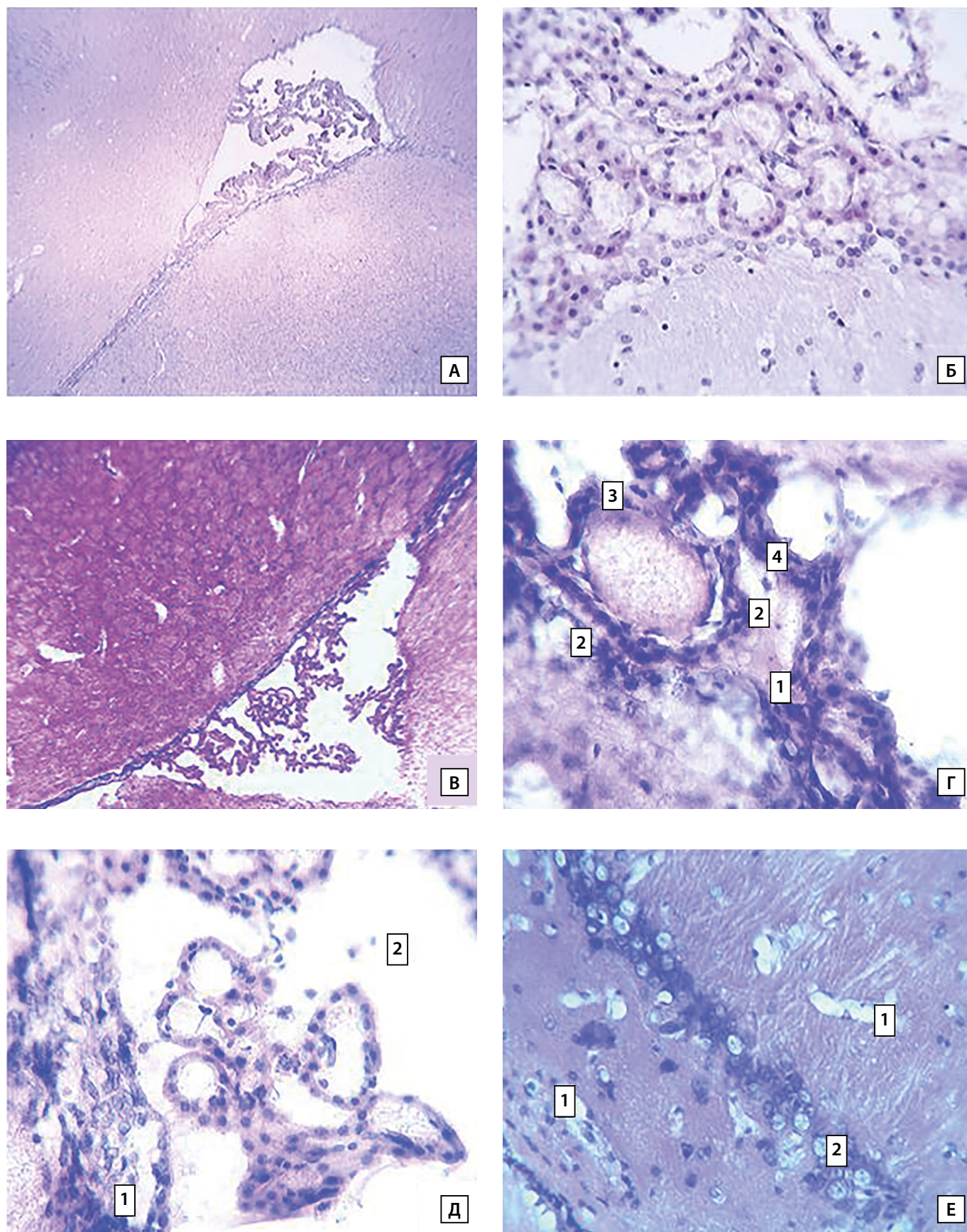


Рисунок 1. Структура боковых желудочков и перивентрикулярной ткани головного мозга крыс при возобновляющейся гипогликемии.

Обозначения: А. Боковой желудочек (общий вид) — контроль. Ув.:40; Б. Сосудистые сплетения — контроль. Ув.:400; В. Боковой желудочек (общий вид) в эксперименте. Ув.:40; Г. Сосудистые сплетения в эксперименте: 1 — выпадение нитей фибрина, 2 — набухшие эндотелиоциты, 3 — перерастянутый капилляр, 4 — спазмированный гемокапилляр. Ув.:400; Д. Сосудистые сплетения в эксперименте: 1 — отслоение эндодимы от подлежащей ткани мозга, 2 — экстррузия клеток эндотелия сосудистого сплетения. Ув.:400; Е. Перивентрикулярная ткань головного мозга в эксперименте: 1 — периваскулярный отек вен, 2 — перикелюлярный отек нейронов. Ув.:400.

Окр. гематоксилином и эозином.

радикала ($\cdot\text{OH}$). Накопление ROS приводит к повреждению ядерной ДНК и активации поли(АДФ-рибоза) полимеразы-1, стимулирует проапоптотические сигнальные пути и вызывает клеточное старение. Постоянное открытие mPTP сопровождается изменениями осмотического давления и набуханием митохондрий, что в итоге приводит к их лизису и гибели, регулируя некроз клеток [5–7, 13].

Удаление потенциально опасных метаболитов из межклеточных пространств мозга осуществляется глимфатической системой, которая представляет собой организованный поток СМЖ через периваскулярные пространства на уровне паренхиматозных капилляров мозга и внутри паренхиматозной интерстиция мозга и регулируется каналами аквапорина 4 [9]. В результате глимфатического потока осуществляется значительная часть продукции и абсорбции спинномозговой жидкости [8, 14]. Посредством глимфатической системы вещества из межклеточных пространств мозга попадают в желудочковую СМЖ. Таким образом аспартат, глутамат и перекись водорода, которые выделяются в межклеточные пространства при гипогликемии, поступают в СМЖ подобно тому, как это происходит при ишемии, когда уровень глутамата в ликворе увеличивается в 55 раз [15].

Эпителиоциты сосудистого сплетения и эпендимальные клетки желудочков экспрессируют NMDA рецепторы, которые сосредоточены в люменальной мембране [15]. Поэтому неоднократно возникающие при возобновляющейся гипогликемии увеличения концентрации аспартата и глутамата в СМЖ, приводя к активации NMDA-рецепторов и массивному поступлению Ca^{2+} в эпителиальные клетки сосудистых сплетений, способны вызывать их эксайтотоксическое повреждение. С этим, по-видимому, связаны повреждения эпителия сосудистого сплетения и уменьшение количества клеток сплетения (табл. 1, рис.1), выявленные в настоящем исследовании у крыс с возобновляющейся гипогликемией. Кроме того, при глутаматной эксайтотоксичности увеличение продукции активных форм кислорода повышает экспрессию и выделение клетками сосудистых сплетений матриксной металлопротеиназы 9 — внеклеточной цинк-зависимой эндопептидазы, способной разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, включая белки плотных контактов и базальные ламинарные белки, что может приводить к нарушению гематоликворного барьера [13].

Функцией сосудистого сплетения является и активная защита головного и спинного мозга путем секреции множества нейротрофических и ангиогенных факторов из эпителиальных клеток в спинномозговую жидкость. К этим факторам относятся инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), транстиретин и многие другие, включая инсулин [9, 16]. Таким образом, выявленные в настоящем исследовании дистрофические повреждения эпителия сосудистого сплетения могут иметь неблагоприятные последствия для мозга в целом.

Одной из причин, выраженных перичеселлярных и периваскулярных отеков и дистрофических изменений клеток в ткани головного мозга, окружающей желудочки (рис. 1) может быть эксайтотоксичность. Эпендимоциты желудочков мозга экспрессируют высокоэффектив-

ные переносчики глутамата, которые, вероятно, отвечают за поддержание низких концентраций глутамата в ликворе. При этом глутамат поступает в перивентрикулярную паренхиму мозга, и уровень его в нервной ткани, окружающей желудочки, может значительно превышать концентрацию в СМЖ [15]. Переходу глутамата, аспартата и активных форм кислорода в перивентрикулярные пространства способствует отсутствие плотных соединений между эпендимальными клетками [17] и ток жидкости в глимфатической системе в пространствах между волокнистыми путями в белом веществе, прилежащем к субэпендимальной паренхиме [18].

Преимущественное поражение перивентрикулярных нейронов и нейронов поверхностных слоев коры больших полушарий головного мозга наблюдается при тяжелой продолжительной гипогликемии (уровень глюкозы в крови менее 1,0 ммоль/л в течение 10–30 мин), сопровождающейся развитием «изоэлектрической» ЭЭГ [19]. Однако степень гипогликемии, индуцированной в этих исследованиях, является экстремальной и редко наблюдается у людей с сахарным диабетом [5]. В нашем эксперименте уровень глюкозы в крови животных при гипогликемии находился в пределах 1,4–1,8 ммоль/л и гипогликемическое состояние немедленно купировалось введением глюкозы. Таким образом, повторяющиеся эпизоды относительно умеренной кратковременной гипогликемии и долгосрочная тяжелая (претерминальная) гипергликемия приводят к сходным нарушениям в мозге. Кроме того, повреждение нейронов при ВГ может быть потенцировано нарушением синтеза различных факторов роста в эпителиальных клетках сосудистого сплетения, повреждение которых выявлено в настоящем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом возобновляющаяся гипогликемия приводит к увеличению максимальной площади сечения БЖ и относительного объема сосудистых сплетений, а также дистрофическим изменениям эпителия сосудистых сплетений и нервной ткани перивентрикулярных пространств. Поскольку гипогликемия наблюдается в ходе лечения пациентов с сахарным диабетом неоднократно, выявленные изменения могут явиться одной из причин нарушения когнитивных функций и развития деменции у этих больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Плановая НИР ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

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

Участие авторов. Фоканова О.А., Кораблёва Т.В., Медведева Н.Б. — отработка методики исследований, сбор и статистическая обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста; Телушкин П.К. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. - 2022. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AU, et al. Diabetes Mellitus 2 type in adults. Clinical guidelines Russian Association of Endocrinologists. 2022. (In Russ.)) https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_dm_ii_ad_2022.pdf
2. Антонова К.В., Лагода О.В., Танащян М.М. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа – церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты. // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т.25. — №3 — С.288-298. [Antonova KV, Lagoda OV, Tanashyan MM. Hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients — cerebral, cognitive, psychosocial and clinical aspects. *Diabetes mellitus*. 2022;25(3):288-298. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/DM12840>
3. Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. Взаимосвязь гипогликемии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский журнал гериатрической медицины*. // 2024. — №2 — С.108–116. [Bulgakova SV, Merzlova PYa, Kurmaev DP, Treneva EV. Correlation of hypoglycemia and cognitive impairment in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; (2):108-116. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2024-108-116>
4. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes: maladaptive, adaptive, or both? *Diabetes*. 2015; 64(7): 2322–2323. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0331>
5. McCrimmon RJ. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes. *Diabetologia*. 2021; 64(5):971-977. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05369-0>
6. Mattson MP. Excitotoxicity. In: *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*. Elsevier, 2019;12:125-134. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813146-6.00011-4>
7. D'Andrea T, Benedetti MC, Monaco L, et al. Selective reduction of Ca²⁺ entry through the human NMDA receptor: a quantitative study by simultaneous Ca²⁺ and Na⁺ imaging. *Mol Neurobiol*. 2024; 61(8):5841-5850. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03944-9>
8. McKnight CD, Rouleau RM, Donahue MJ, Claassen DO. The regulation of cerebral spinal fluid flow and its relevance to the glymphatic system. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020; 20(12):58. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01077-9>
9. Andravizou A, Stavropoulou De Lorenzo S, Kesidou E, et al. The time trajectory of choroid plexus enlargement in multiple sclerosis. *Healthcare*. 2024; 12(7):768. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare12070768>
10. Alisch JSR, Kiely M, Triebswetter C, et al. Characterization of age-related differences in the human choroid plexus volume, microstructural integrity, and blood perfusion using multiparameter magnetic resonance imaging. *Front Aging Neurosci*. 2021;(13):734992. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.734992>
11. Butcher SP, Sandberg M, Hagberg H, Hamberger A. Cellular origins of endogenous amino acids released into the extracellular fluid of the rat striatum during severe insulin-induced hypoglycemia. *J Neurochem*. 1987;48(3):722-728. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb05576.x>
12. Hansen KB, Wollmuth LP, Bowie D, et al. Structure, function, and pharmacology of glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 2021;73:298–487. doi: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000131>
13. Cong J, Li JY, Zou W. Mechanism and treatment of intracerebral hemorrhage focus on mitochondrial permeability transition pore. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1423132. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1423132>
14. Trillo-Contreras JL, Toledo-Aral JJ, Echevarría M, Villadiego J. AQP1 and AQP4 contribution to cerebrospinal fluid homeostasis. *Cells*. 2019; 8(2):197. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8020197>
15. Sharp CD, Fowler M, Jackson TH 4th, et al. Human neuroepithelial cells express NMDA receptors. *BMC Neurosci*. 2003; 4:28. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-4-28>
16. Mazucanti CH, Kennedy V Jr, Premathilake HU, et al. AAV5-mediated manipulation of insulin expression in choroid plexus has long-term metabolic and behavioral consequences. *Cell Rep*. 2023; 42(8):112903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112903>
17. Bryniarski MA, Ren T, Rizvi AR, et al. Targeting the choroid plexuses for protein drug delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(10):963. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100963>
18. Brinker T, Stopa E, Morrison J, et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:10. doi: <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-10>
19. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):169-175. doi: <https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043967.78763.5b>

Рукопись получена: 17.03.2025. Одобрена к публикации: 05.05.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Фоканова Ольга Анатольевна**, к.м.н., доцент [Olga A. Fokanova, MD]; адрес: 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5 [address: 5 Revolutionary street, 150000 Yaroslavl, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5387-4287>; SPIN-код: 3695-9930; e-mail: oafokanova-76@mail.ru

Кораблёва Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент [Tatiana V. Korableva, MD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2036>; SPIN-код: 4007-3400; e-mail: korablevat@mail.ru

Медведева Наталия Борисовна, к.б.н., доцент [Natalia B. Medvedeva, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0684-9887>; SPIN-код: 6879-6598; e-mail: medvedeva.natalija@rambler.ru

Телушкин Павел Константинович, д.б.н., доцент [Pavel K. Telushkin, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6802-2850>; SPIN-код: 4532-1509; e-mail: teluschkin61@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Фоканова О.А., Кораблёва Т.В., Медведева Н.Б., Телушкин П.К. Возобновляющаяся гипогликемия и структура сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга крыс // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.50-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13579>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fokanova OA, Korableva TV, Medvedeva NB, Telushkin PK. Recurrent hypoglycemia and the structure of the choroid plexus of the lateral ventricles of the rat brain. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):50-55. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13579>

ОСОБЕННОСТИ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ: ФОКУС НА ОНКОГЕНЕЗ



© А.С. Жданова*, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

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

В основе жизнедеятельности каждой клетки организма лежит энергетический обмен, необходимый для реализации физиологических потребностей в норме и при патологии. Важнейшими путями синтеза аденозинтрифосфата являются гликолиз, цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование. В качестве субстрата для получения энергии могут быть использованы глюкоза, свободные жирные кислоты и аминокислоты. При развитии заболевания в клетках происходит перепрограммирование с возможностью переключения между путями получения энергии и выбором ее источников, формируя специфический метаболический фенотип, обеспечивающий выживание клеток и формирование клинических характеристик болезни. Наличие информации о патофизиологических изменениях на уровне метаболизма клеток представляет научно-практический интерес в отношении разработки методов для точной диагностики и выбора персонализированной тактики в каждом конкретном случае. В представленном обзоре охарактеризованы особенности энергетического метаболизма в норме и в опухолевых клетках. Собрана информация о современных методах оценки уровня энергообмена в организме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: энергообмен; клетка; гликолиз; окислительное фосфорилирование; опухоль; нейроэндокринные образования; диагностика.

FEATURES OF BIOENERGETIC METABOLISM IN PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS: FOCUS ON ONCOGENESIS

© Anastasiia S. Zhdanova*, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The basis of the vital activity of each cell of the body is energy metabolism, necessary for the implementation of physiological needs in norm and pathology. The most important pathways for the synthesis of adenosine triphosphate are glycolysis, the tricarboxylic acid cycle and oxidative phosphorylation. Glucose, free fatty acids and amino acids can be used as a substrate for obtaining energy. As the disease develops, reprogramming occurs in cells with the ability to switch between energy pathways and the choice of its sources, forming a specific metabolic phenotype that ensures cell survival and the formation of clinical characteristics of the disease. The availability of information on pathophysiological changes at the level of cell metabolism is of scientific and practical interest in relation to the development of methods for accurate diagnosis and the choice of personalized tactics in each specific case. This review describes the characteristics of energy metabolism in normal and tumor cells. It also provides information on modern methods for assessing energy metabolism in the body.

KEYWORDS: energy metabolism; cell; glycolysis; oxidative phosphorylation; tumor; neuroendocrine neoplasms; diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Функционирование каждой живой клетки человека сопряжено и зависит от наличия энергии для обеспечения процессов жизнедеятельности, таких как рост, дифференцировка, поддержание целостной структуры, реагирование на внутри- и внеклеточные факторы. Процессы энергообеспечения организма представляют собой совокупность сложных биохимических реакций, в результате которых пищевые компоненты трансформируются в молекулу аденозинтрифосфата (АТФ) — главного источника энергии живых клеток. Для сохранения стабильности внутренней среды клетки и обеспечения эффективной работы органов и тканей в организме требуется адекватный контроль за протеканием всех метаболических этапов энергообмена. Перепрограммирование путей синтеза АТФ лежит в основе клеточной дисфунк-

ции, повреждения тканей и нарушения системного гомеостаза, что является краеугольным камнем в патогенезе широкого спектра заболеваний, включая эндокринную патологию [1]. При нарушении функции щитовидной железы, сахарном диабете, гиперкортицизме нарушение процессов энергетического обмена в каждой клетке становится ключевым звеном патогенеза заболевания на клеточном уровне [2]. При онкологической патологии также происходит изменение метаболизма опухолевых клеток, которое часто используется в том числе для функциональных методов визуализации [1]. Вместе с тем остаются открытыми множество вопросов относительно изменений энергетического обмена в клетках: механизмы преобразования энергии, регуляторные сигналы, межклеточное взаимодействие при передаче сигналов. Понимание патологических изменений энергообмена в клетках открывает новые стратегические направления

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

для разработки таргетной диагностики, прогнозирования течения болезни и персонализированных терапевтических вмешательств, нацеленных на коррекцию метаболических путей. В данном обзоре мы акцентируем внимание на изменении метаболического статуса клеток в опухолевой ткани, в том числе при нейроэндокринных образованиях.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ В ФИЗИОЛОГИИ

Биоэнергетический аппарат клетки представлен гликолитическим путем в цитоплазме и митохондриальным компартментом (включает цикл трикарбоновых кислот или «цикл Кребса» и окислительное фосфорилирование), конечным продуктом которых является обеспечение клетки аденозин-5'-трифосфатом (АТФ) [3].

В ходе гликолиза («glykys» + «lysis» = «разделение сладкого»), также известного как путь Эмбдена-Мейергофа-Парнаса в честь его первооткрывателей, в клетке происходит образование пирувата или пировиноградной кислоты, что обеспечивает клетку 2 молекулами АТФ [4].

Выделяют несколько важных аспектов гликолитического пути получения энергии: обратимость и возможность реакций идти в противоположном направлении (например, глюконеогенез), взаимосвязь гликолиза с пентозофосфатным путем, липогенезом, синтезом нуклеотидов и гликогенезом; ввиду быстроты реакции гликолиза данный путь эффективен для клеток с высокой скоростью пролиферации или клеток, подвергаемых экстремальным нагрузкам [3].

Кроме того, гликолиз используется в качестве основного способа выработки АТФ в условиях недостатка кислорода или в клетках, не имеющих в своем составе митохондрий, — в эритроцитах [1].

В случае аэробных условий конечный продукт гликолиза преобразуется в ацетил-коэнзим А с помощью пируватдегидрогеназы, что активирует цикл трикарбоновых кислот с образованием 2 молекул АТФ, после чего запускается процесс окислительного фосфорилирования с образованием 34 молекул АТФ. Конечным результатом окисления 1 молекулы глюкозы является синтез 38 молекул АТФ (рис. 1) [4].

В качестве субстрата для выработки энергии митохондрии в процессе цикла Кребса и окислительного фосфорилирования могут использовать глюкозу, глутамин, жирные кислоты, а также аминокислоты [4].

При завершении цикла жизнедеятельности процесс апоптоза клетки также является энергозатратным (расщепление ДНК, сжатие цитоплазмы), для чего клетка активирует гликолитический путь получения энергии, а митохондрии в свою очередь участвуют в регуляции апоптоза [1]. В отдельных ситуациях клетки используют альтернативный путь получения энергии — аутофагию (расщепление белков, органелл и других крупных молекул при помощи лизосом) [1].

В анаэробных условиях происходит преобразование пирувата в лактат с помощью лактатдегидрогеназы [4]. Однако лактат выступает в роли энергетического метаболита, а не является конечным продуктом жизнедеятельности клетки, что впервые проявилось в цикле Кори и стало прорывом в 1929 г. Позже было обнаружено, что лактат перерабатывается и накапливается в виде гликогена в печени, мышцах, почках и головном мозге [5]. В ряде случаев возможно превращение глюкозы в лактат и в аэробных условиях, так называемый «аэробный гликолиз», или «эффект Варбурга» [4]. Еще в 1923 г. Отто Варбург обнаружил, что многие типы раковых клеток постоянно используют гликолитическую ферментацию независимо от концентрации кислорода: то есть клетки

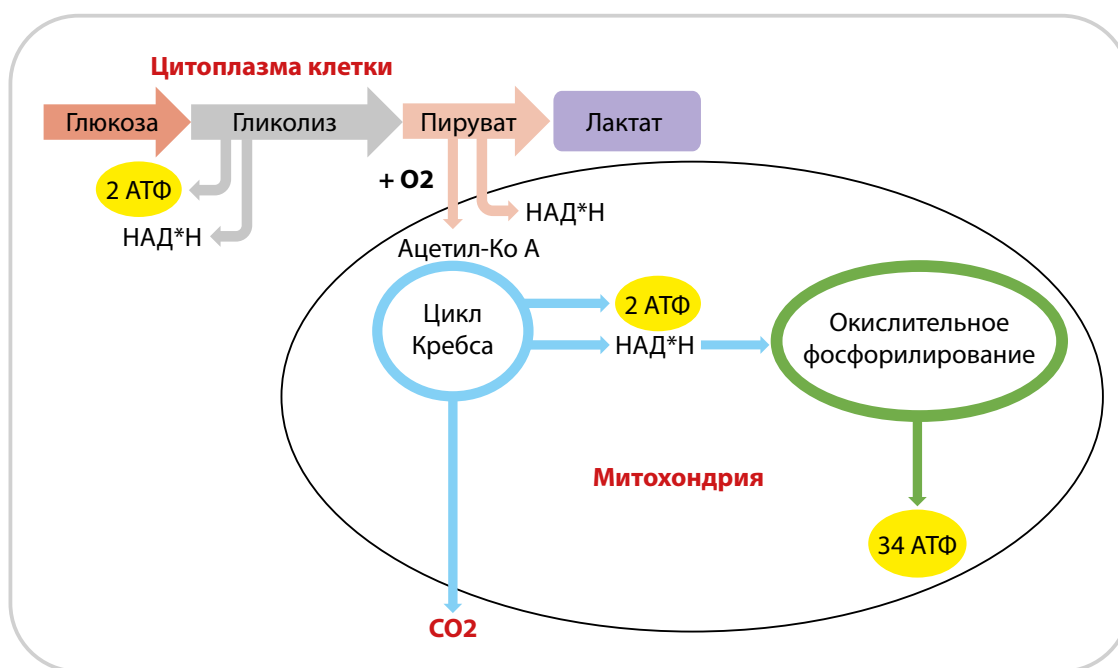


Рисунок 1. Физиология процесса синтеза аденозинтрифосфата.

Примечание. В ходе гликолиза в клетке происходит синтез 2 молекул АТФ с образованием пирувата. В аэробных условиях из пирувата синтезируется ацетил-коэнзим А с выработкой 2 молекул АТФ и последующим процессом окислительного фосфорилирования с образованием 34 молекул АТФ.

В анаэробных условиях пируват превращается в лактат. АТФ-аденозинтрифосфат; НАД*Н — никотинамидадениндинуклеотид плюс водород.

вырабатывают АТФ в основном посредством окислительного фосфорилирования в аэробных условиях и переключаются на гликолитическое брожение при гипоксии [3]. При этом в высокодифференцированных клетках этот процесс составляет около 1%, а в быстрорастущих низкодифференцированных клетках — 20% [3].

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ЭНЕРГООБМЕНА ПРИ ОПУХОЛЯХ

Метаболические изменения опухолевых клеток представляют собой трансформацию биохимических путей анаболизма и катаболизма, направленную на поддержание их пролиферации и выживания в условиях специфического микроокружения. Механизмы адаптации или так называемый «метаболический фенотип», обеспечивают раковые клетки необходимым энергетическим и биосинтетическим ресурсом для быстрого роста и метастазирования новообразования, а также влияют на процессы клеточной дифференцировки и взаимодействие с окружающими тканями, что способствует долгосрочной персистенции опухоли [6].

Pavlova N.N. и Thompson C.B. выделили основные характеристики метаболизма опухолевых клеток, объясняющих их выживание: 1) нарушение регуляции поглощения глюкозы и аминокислот; 2) использование промежуточных продуктов гликолиза/цикла трикарбоновых кислот для биосинтеза и производства восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН); 3) использование оппортунистических способов получения питательных веществ (например, аутофагия внутриклеточных белков или целых внутриклеточных структур, таких как рибосомы, митохондрии и части эндоплазматического ретикулаума); 4) повышенная потребность в азоте для синтеза макромолекул; 5) сложные взаимодействия между метаболизмом и микроокружением опухоли; 6) изменения в регуляции генов, зависящих от метаболитов; 7) потребность в защите от окислительного стресса; 8) гетерогенность метаболических адаптаций разных типов опухолей [7].

Ключевой патофизиологической характеристикой многих солидных новообразований является развитие гипоксии с уровнем оксигенации на 1–2% ниже, чем в здоровых тканях. Патогенез опухолевой гипоксии связан с тремя основными механизмами: аномальной архитектурой сосудистой сети, увеличенным расстоянием между клетками и сосудами, ограничивающими диффузию кислорода, и снижением кислородтранспортной функции крови при анемии. Снижение концентрации кислорода в опухолевых клетках активирует сигнальные пути, регулирующие ключевые клеточные процессы: пролиферацию, апоптоз, воспалительный ответ, миграцию, выживаемость и метаболическую адаптацию [8].

Фактор транскрипции HIF1 (Hypoxia-inducible factors — фактор, индуцирующий гипоксию) оказывает ключевое влияние на изменение метаболизма глюкозы при развитии гипоксии. Он индуцирует митохондриальную деградацию посредством BNIP3-зависимой (BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein3) аутофагии и подавляет биогенез митохондрий через ингибирование транскрипционного фактора MYC (avian myelocytomatosis viral oncogene homolog — ген, кодирующий ядерный фосфопротеин) [8].

В 1956 г. Варбург предположил, что причиной снижения окислительного фосфорилирования в опухолевых клетках является повреждение митохондрий, однако позже эта теория была опровергнута, поскольку аэробный гликолиз в ряде случаев может встречаться и в нормальных пролиферирующих клетках [9].

Митохондриальная дисфункция характерна лишь для ограниченного числа опухолевых линий. К числу таких нарушений относятся: сниженная экспрессия транспортных белков и ферментов окислительно-восстановительных реакций, укорочение цикла Кребса, уменьшение числа митохондрий, повышенная экспрессия ингибиторов АТФ-синтазы в митохондриях, а также повышенная чувствительность митохондриальной ДНК к окислительному повреждению [8].

Объяснение выбора опухолевыми клетками именно гликолитического пути синтеза энергии складывается из нескольких факторов [10].

Во-первых, несмотря на низкую продукцию АТФ при помощи гликолиза, скорость выработки АТФ в цитоплазме 100-кратно превышает скорость синтеза в митохондриях, в связи с чем клетка получает АТФ в процессе гликолиза за единицу времени больше, чем при окислительном фосфорилировании [10].

Во-вторых, в ходе гликолиза происходит накопление промежуточных продуктов, которые необходимы для биосинтеза макромолекул, таких как липиды, нуклеиновые кислоты и белки, тем самым поддерживая быстрый рост и пролиферацию опухоли [1].

В-третьих, в условиях активации гликолиза наблюдается редукция синтеза свободных радикалов, что минимизирует повреждение ДНК и других клеточных компонентов, обеспечивая ускользание от апоптотической гибели опухолевых клеток [8].

Немаловажную роль для создания условий функционирования опухолевых клеток играет лактат. Под действием лактатдегидрогеназы А из пирувата образуется молочная кислота, которая при помощи карбоксильного транспортера высвобождается за пределы клетки и модулирует кислотно-щелочной баланс, снижая pH среды опухолевых клеток [11].

Молочная кислота потенцирует супрессию врожденного иммунного ответа через ингибирование RIG-I-зависимой (retinoic acid-inducible gene I = ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой) продукции интерферона I типа (IFN). Сдвиг pH в кислую сторону в опухолевом микроокружении стимулирует экзоцитоз лизосомальных гидролаз и активирует внутриклеточные сигнальные пути, способствуя инвазии и метастазированию [11].

Усиление процессов аэробного гликолиза в опухолевых клетках приводит к ограничению поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот, в связи с чем активация глутаминолиза пополняет цикл Кребса промежуточными продуктами из глутамин и обеспечивает энергией при анаплерозе (пополнение, возмещение потраченных частей) (рис. 2) [12].

Считавшийся ранее заменимой аминокислотой глутамин был реклассифицирован после открытия Lacey J.M. и др. в 1990 г. Авторы продемонстрировали, что в состояниях катаболизма эндогенный синтез глутамин становится недостаточным для покрытия метаболических потребностей, что послужило основанием

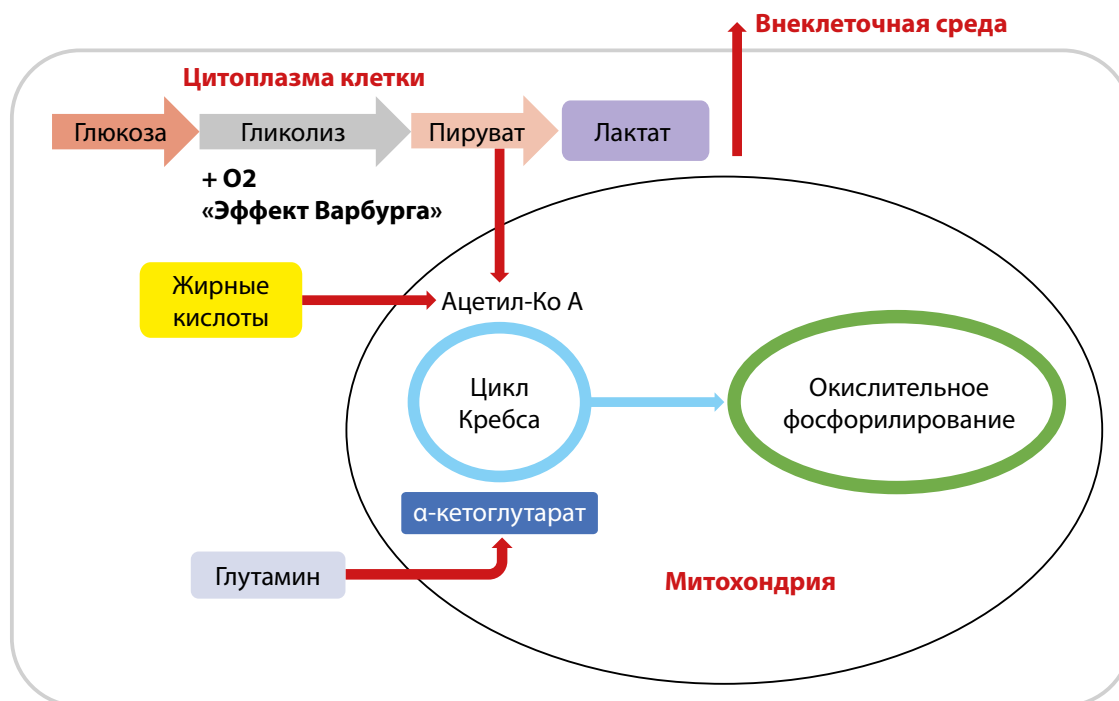


Рисунок 2. Изменение энергообмена в опухолевой ткани.

Примечание. Составляющие метаболической адаптации опухолевых клеток: 1) активация аэробного гликолиза — «Эффект Варбурга»; 2) снижение поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот; 3) активация глутаминолиза с пополнением цикл Кребса промежуточными продуктами (α-кетоглутарат); 4) увеличение продукции лактата с поступлением его во внеклеточную среду и снижением pH среды опухолевых клеток; 5) активация фосфорилирования жирных кислот с образованием Ацетил-КоА.

для отнесения его к категории условно незаменимых аминокислот [12].

После первоначального наблюдения Eagle и коллег, выявившего исключительно высокую скорость потребления глутамина опухолевыми клетками HeLa (на порядок превышающую таковую для других аминокислот), повышенный метаболизм глутамина стал ассоциироваться с процессами опухолевого роста, инвазии и метастазирования при различных злокачественных новообразованиях, включая рак яичников, молочной железы и поджелудочной железы [12].

После транспорта в клетку глутамин в митохондриях подвергается ферментативному дезаминированию под действием глутаминазы с образованием глутамата. Последующий катаболизм глутамата, опосредованный глутаматдегидрогеназой, приводит к синтезу α-кетоглутарата — ключевого интермедиата цикла трикарбоновых кислот. Инкорпорация α-кетоглутарата в цикл Кребса обеспечивает генерацию восстановленных коферментов (НАДН, ФАДН — флавинадениндуклеотид восстановленный), которые используются в процессе окислительного фосфорилирования для синтеза АТФ, тем самым удовлетворяя энергетические потребности клетки [10]. Дополнительно аминокислота может выступать в роли сигнальной молекулы, стимулирующей комплекс 1 мишени рапамицина (mTORC1) и способствуя росту опухолевых клеток [11].

Помимо этого, метаболиты глутамина вносят вклад в синтез жирных кислот в раковых клетках с дисфункцией цикла трикарбоновых кислот. Ключевым посредником в этом процессе выступает цитрат, образующийся посредством восстановительного карбоксилирования (присоединение CO₂ к предшественнику оксалоацетату с образованием цитрата). Данный механизм предпола-

ет конверсию α-кетоглутарата в цитрат, катализируемую изоцитратдегидрогеназами. Экспериментальные данные свидетельствуют об активности восстановительного карбоксилирования в условиях гипоксии *in vitro*, а также подтверждают его существенную роль в обеспечении липогенеза в процессе развития злокачественных новообразований *in vivo* [12].

Важным отличием метаболизма опухолевых клеток является аномальное фосфорилирование жирных кислот. Жирные кислоты являются не только основными компонентами мембран, но и источником энергии, а также могут выполнять роль вторичных посредников передачи сигналов в быстро пролиферирующих опухолевых клетках. Когда потребность клеток в энергии возрастает, жирные кислоты транспортируются в митохондрии для β-окисления, где они преобразуются в ацетил-КоА и впоследствии вступают в цикл трикарбоновых кислот для выработки АТФ [1, 10].

Нарушение липидного обмена выступает важным фактором риска развития нейроэндокринных образований, и его регулирование может быть потенциальной терапевтической мишенью.

Tianshun F. и соавт. опубликовали результаты работы по анализу данных 146 пациентов с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями гипофиза (NF-PitNET). Согласно клиническим данным и биоинформатическому анализу, гены, связанные с метаболизмом холестерина, могут способствовать обильной инфильтрации иммунных клеток при гормонально-неактивных-PitNET и инвазии кавернозных синусов гормонально-неактивных-PitNET через сигнальный путь mTOR. Данное исследование открывает новые перспективы для изучения патогенеза инвазии кавернозных синусов NF-PitNET [13].

Одним из ярких примеров гетерогенности метаболических адаптаций является предпочтение определенно-го анаплеротического субстрата для цикла трикарбоновых кислот [9].

В опухолевых клетках может преобладать одна из двух противоположных стратегий: 1) восполнение цикла трикарбоновых кислот происходит за счет α -кетоглутарата, образующегося в результате катаболизма глутамина; 2) пул промежуточного продукта цикла трикарбоновых кислот оксалоацетата пополняется за счет карбоксилирования пирувата в реакции, катализируемой пируват-карбоксилазой [9].

Зависимость от конкретного способа получения энергии может указывать на связь между метаболическим характером исходной ткани и возникающими из нее опухолями. Например, опухоли поджелудочной железы и легких преимущественно получают АТФ с использованием карбоксилирования пирувата, в то время как колоректальный рак использует глутамин в качестве основного субстрата [9].

Использование селективного воздействия на процессы гликолиза при гликолитическом фенотипе опухоли, влияние на метаболизм глутамина, а также фармакологическое модулирование синтеза жирных кислот становится эффективным способом в терапии онкологических заболеваний.

Перспективной мишенью для действия лекарственных препаратов выступает фермент гликолиза — гексокиназа-2, при блокировании которого наблюдается запуск апоптоза раковых клеток. Такие ингибиторы фермента, как 3-бромпируват, лонидамид, 2-дезоксиглюкоза, способны подавлять гликолиз в опухолевых клетках, дополнительно повышая цитотоксические эффекты противоопухолевых препаратов. Дополнительными точками воздействия являются ферменты лактатдегидрогеназы и пируватдегидрогеназы, воздействуя на которые можно снижать продукцию лактата и пирувата в раковых клетках, влияя на активность их пролиферации [14].

В зависимости от дифференцировки и происхождения опухолевых клеток, а также при наличии секреторной активности гормонов или других медиаторов клеточный метаболизм может принципиально отличаться, что в том числе положено в основу функциональных методов визуализации, в частности основного радиофармпрепарата ^{18}F -ФДГ (Фтордезоксиглюкоза 18) при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Принципиально иное изменение обмена энергии происходит в нейроэндокринных опухолях (НЭО), которые нередко обладают способностью секретировать биологически активные соединения.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГООБМЕНА ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют гетерогенную группу неоплазий, происходящих из пептидергических нейронов и диффузной нейроэндокринной системы, диссеминированной в различных органах и тканях. Наиболее частая локализация включает респираторный тракт и желудочно-кишечную систему, тогда как реже поражаются надпочечники, тимус и другие органы [15].

Согласно эпидемиологическим данным, до 0,5% всех впервые диагностированных злокачественных новообразований составляют НЭО [16].

По функциональной активности все нейроэндокринные образования разделяют на функционирующие и нефункционирующие [17].

Нефункционирующие НЭО могут длительно существовать бессимптомно, нередко являясь случайной находкой при обследовании по иному заболеванию, поскольку не имеют специфической симптоматики [17].

Примерно 20% НЭО являются функционирующими и обладают способностью к синтезу и секреции определенных вазоактивных пептидов, аминов, гормонов, приводя к появлению яркой клинической симптоматики, что позволяет врачам заподозрить наличие заболевания и провести диагностическую оценку биомаркеров, характерных для синдромального диагноза по результатам клиники [15, 17].

Среди неспецифических биомаркеров, характерных как для нефункционирующих, так и для функционирующих НЭО, выделяют: хромогранин А, панкреатический полипептид (НЭО поджелудочной железы), нейронспецифическая енолаза (НЭО легких и тимуса).

Среди специфических маркеров выделяют: серотонин, 5-гидроксииндолуксусная кислота (для карциноидного синдрома), гастрин (для гастриномы), глюкагон (для глюкагономы), инсулин и С-пептид (для инсулиномы) и др. [17].

Алгоритм выбора тактики ведения пациента зависит от типа и распространенности опухоли, а также от градации потенциала злокачественности НЭО по Grade (G1-3). Определение степени злокачественности для НЭО легких, поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта имеет различия в подходах, однако учитывает уровень пролиферативной активности клеток по митотическому индексу, индексу Ki-67 [17].

Высокодифференцированные НЭО составляют приблизительно 80% в структуре нейроэндокринной опухолевой патологии. Данная категория опухолей характеризуется низким пролиферативным потенциалом, более мягким/условно доброкачественным течением, а prognostические исходы варьируют от благоприятных до умеренных в зависимости от стадии заболевания, первичной локализации, уровня митотической активности [15].

К высокодифференцированным НЭО относят: НЭО пищеварительного тракта (митотический индекс для G1 < 2, Ki-67 ≤ 2%, для G2 митотический индекс = 2–20, Ki-67 = 3–20%), НЭО легких и тимуса (типичный карциноид, низкий митотический индекс < 2/10 ППЗ G1; атипичный карциноид, высокий митотический индекс 2–10/10 ППЗ G2). Также к этой группе можно отнести: карциноиды различного происхождения, опухоли из хромоафинных клеток (феохромоцитома, параганглиома), медуллярный рак щитовидной железы [18].

Низкодифференцированные нейроэндокринные образования включают градацию G3 с Ki-67 > 20% или с числом митозов > 20 в 10 полях зрения. Низкодифференцированные НЭО в свою очередь характеризуются агрессивным течением, выраженной ядерной атипией, мультифокальными некрозами и высокой частотой метастазирования. К G3 относят мелко- и крупноклеточный нейроэндокринный рак легких [18].

Таблица 1. Методы косвенной оценки энергетического метаболизма клеток

	Методы, используемые в рутинной практике		Методы, используемые в научных исследованиях			
	Биохимический анализ	МРТ и ПЭТ/КТ	Спектрометрия	Молекулярная диагностика	Хроматография	Масс-спектрометрия
Определение показателей	Глюкоза (кровь, моча)	Глюкоза — МРТ и ПЭТ/КТ (18-FDG)	Лактат-спектрометрия и колориметрия	Лактат-флуоресцирующий зонд	Лактат (слюна, плазма и моча) — ВЭЖХ	НАДН и НАД*-ЖХ и МС
	Липиды (кровь)	Липиды — МРТ	Пируват-колориметрия	GLUT-электрохимический зонд	Пируват — ВЭЖХ	Аминокислоты — ЖХ и МС, КЭ-МС, ГХ — МС
	Лактат (кровь, моча)	Лактат-МР спектроскопия	НАДН и НАД*-колориметрия	НАДН и НАД*-флуоресцирующий зонд	НАДН и НАД* — ВЭЖХ	Липиды-ГХ — МС
	GLUT (кровь)	GLUT — ПЭТ/КТ	Аминокислоты — спектрометрия и колориметрия	АТФ — флуоресцирующий зонд	Аминокислоты — ВЭЖХ	Пируват-ЖХ и МС
	Пируват (кровь)	Пируват-ЯМР-спектроскопия	ЛДГ-колориметрия		Липиды-ГХ	Глюкоза — ЖХ гидрофильного взаимодействия с тандемной МС
	ЛДГ — кровь, моча, слюна	Аминокислоты — ЯМР-спектроскопия			ЛДГ-ВЭЖХ, ГХ	

Примечание: НАД — никотинамидадениндинуклеотид; НАДН-восстановленный НАД; ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография, ГХ — газовая хроматография, МС — масс-спектрометрия, КЭ-МС — капиллярный электрофорез-масс-спектрометрия, GLUT — глюкозный транспортер (Glucose Transporter).

В последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к улучшению показателей общей выживаемости пациентов с нейроэндокринными новообразованиями. Тем не менее у 12–21% пациентов на момент диагностики заболевания имеются метастазы, что актуализирует необходимость идентификации новых высокоспецифичных биомаркеров, способных обеспечить своевременную диагностику и повышение эффективности радикального лечения [15].

НЭО имеют специфические характеристики, затрудняющие их диагностику с использованием стандартных методов: при НЭО клетки используют преимущественно глутаминолиз в митохондриях вместо гликолиза, в связи с чем не происходит захват ^{18}F -ФДГ во время проведения исследования ПЭТ-КТ. Высокодифференцированные НЭО имеют низкую гликолитическую активность (незначительное усиление эффекта Варбурга). Клетки активно используют альтернативные субстраты получения энергии (глутамин, жирные кислоты), а также могут иметь слабую экспрессию транспортеров глюкозы GLUT1 и GLUT3 [9].

Таким образом, метаболическая адаптация опухолевых клеток представляет собой сложный процесс в виде переключения между способами синтеза энергии, обеспечивающий адаптивное выживание раковых клеток, что требует применения персонализированных методов диагностики с учетом изменения энергообмена клеток.

СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЭНЕРГООБМЕНА КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С целью выявления аномального клеточного метаболизма перспективным направлением становится оценка промежуточных продуктов энергообмена, в частности глюкозы, лактата, НАДН, глутамата и АТФ, непосредственно участвующих в процессах гликолиза и окислительно-фосфорилирования [1].

Основные существующие лабораторно-инструментальные способы определения энергообмена в клетках перечислены в таблице 1.

Биохимический анализ в рамках лабораторной диагностики биологических жидкостей (крови, мочи, слюны) используется для определения следующих метаболитов: глюкоза, липиды, лактат, пируват, лактатдегидрогеназа, GLUT. Часть этих технологий используется для рутинной диагностики заболеваний, которые неизбежно приводят к нарушению обмена энергии, в частности при сахарном диабете, а также при различных видах органной недостаточности [1].

Наиболее активно изменения метаболизма клеток используются для функциональных методов визуализации опухолевых клеток или нарушений метаболизма. Функциональная визуализация позволяет неинвазивно охарактеризовать метаболический статус и гетерогенность опухоли на основе анализа интенсивности поглощения радиофармпрепаратов, а также обеспечить более точную прогностическую стратификацию [19].

Стратегия разработки радиофармпрепаратов (РФП) для диагностики НЭО основывалась на трех основных биологических мишенях: сверхэкспрессия опухолеспецифичных мембранных рецепторов, активный транспорт предшественников аминокислот клетками новообразования и усиленный гликолитический метаболизм в опухолевых клетках [19].

Позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -меченными аналогами соматостатина, в настоящее время представляют собой перспективное направление в диагностике нейроэндокринных опухолей. Благодаря фармакологическим характеристикам радиофармпрепаратов и техническим преимуществам метода ПЭТ-КТ, включающим высокое пространственное разрешение и чувствительность детекции, стало возможным визуализировать очаги малого размера, а также образования

с умеренной плотностью рецепторов соматостатина. Данное обстоятельство существенно повышает чувствительность и диагностическую точность метода [19].

На сегодняшний день пациентам с НЭО для оценки рецепторного статуса и уточнения распространенности процесса (особенно при высокодифференцированных и умереннодифференцированных НЭО) рекомендуется проводить ПЭТ-КТ с Ga-DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE, что также позволяет определиться с возможностью терапии аналогами соматостатина или таргетной радионуклидной терапии [17]. В практике врачи используют данные радиофармпрепараты для топической диагностики опухолей, продуцирующих соматолиберин, АКТГ-эктопированного синдрома, а также для мезенхимальных опухолей, продуцирующих фактор-роста фибробластов [20, 21].

Однако диагностическая интерпретация ПЭТ-исследования с аналогами соматостатина сопряжена с рядом диагностических препятствий. К наиболее распространенным из них относится гипердиагностика нейроэндокринных опухолей при выявлении физиологического захвата РФП в области головки поджелудочной железы и крючковидного отростка. Кроме того, очаговое накопление в структурах селезеночной ткани (добавочная селезенка, интрапанкреатическая селезенка, спленоз) может быть ошибочно расценено как метастатическое поражение. Ложноположительные результаты также возникают при интерпретации слабого или умеренного воспалительного накопления, например в лимфоузлах или суставах на фоне остеоартрита, как проявлений метастатического поражения. Для верификации находок необходима обязательная корреляция с анатомическими изображениями, полученными при КТ или МРТ в рамках гибридного исследования, что в большинстве случаев позволяет установить верный диагноз. Окончательная оценка также требует проведения дифференциального диагноза с другими соматостатин-позитивными новообразованиями, такими как менингиома, опухоли нервного гребня и почечно-клеточная карцинома [19].

Радиофармпрепарат ^{18}F -FDOPA (^{18}F -фтор-дигидроксифенилаланин) также находит успешное применение в оценке функциональной активности и визуализации НЭО. Его механизм действия основан на натрий-независимом транспорте в клетку с последующей декарбоксилированием до ^{18}F -дофамина, который накапливается в нейросекреторных гранулах [22].

Чувствительность ^{18}F -FDOPA ПЭТ/КТ является ограниченной (до 25%) для высокозлокачественных НЭО, а также для опухолей, происходящих из передних и задних отделов кишечника. В то же время метод демонстрирует высокую диагностическую эффективность в отношении низкоккачественных НЭО подвздошной кишки, что объясняется повышенной активностью декарбоксилазы ароматических L-аминокислот — ключевого фермента в биосинтезе серотонина в данных опухолях. В этой подгруппе пациентов ^{18}F -FDOPA ПЭТ/КТ представляет ценность для точной локализации первичного очага, определения стадии заболевания, а также в выявлении метастатического поражения органов [23, 24].

Ограничения применения РФП ^{18}F -FDOPA связаны с интенсивным физиологическим накоплением препарата в экзокринной паренхиме поджелудочной железы,

в связи с чем требуется дополнительная предмедикация карбидопой — периферическим ингибитором декарбоксилазы ароматических L-аминокислот [19].

В рамках эндокринологии использование ^{18}F -FDOPA ПЭТ/КТ зарекомендовало себя для диагностики медуллярного рака щитовидной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, нейроэндокринных образований [17].

Учитывая наличие высокого уровня поглощения глюкозы и гликолиза в раковых клетках, в клинической практике широко с целью топической диагностики используется технология позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтор-2-дезоксид-глюкозой (^{18}F -ФДГ) в качестве диагностического способа выявления опухолей, определения их активности и определения прогноза заболевания [11]. Принцип метода основан на том, что после транспорта в клетку посредством глюкозных транспортеров (преимущественно типов 1 и 3) ^{18}F -ФДГ подвергается фосфорилированию под действием гексокиназы. В отличие от глюкозы, образовавшийся ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не метаболизируется, а накапливается внутри клетки, что позволяет проводить его детекцию [19].

^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ признана методом выбора для визуализации низкодифференцированных НЭО (G3), а также высокоагрессивных опухолей грации G2. Клиническая целесообразность ее применения при новообразованиях G1 и низкоагрессивных опухолях G2 остается предметом дискуссий. При хорошо дифференцированных НЭО G2 пороговым значением индекса пролиферативной активности Ki-67 для целесообразности проведения исследования часто считается уровень $\geq 10\%$ [25, 26].

Интенсивное накопление ^{18}F -ФДГ ассоциировано с агрессивным фенотипом опухоли и является предиктором неблагоприятного исхода, что подтверждает корреляцию между повышенным уровнем гликолиза и худшим прогнозом заболевания [19].

Однако глюкоза служит основным энергетическим субстратом для многих тканей, поэтому активность ^{18}F -ФДГ может наблюдаться как в физиологических, так и в доброкачественных состояниях (ткани головного мозга, мочевыделительная система, печень и селезенка, нейтрофилы и активированные макрофаги, в очаге инфекции или воспаления активно накапливают ФДГ). Кроме того, не все опухоли поглощают ФДГ (головной мозг, предстательная железа, нейроэндокринные опухоли) [27].

Согласно данным современных клинических рекомендаций, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ рекомендуется использовать в качестве метода неспецифической метаболической визуализации при подозрении на низкодифференцированные НЭО или при отсутствии более специфических радиофармпрепаратов. Успешное применение метода описано для диагностики феохромоцитомы, параганглиомы, нейробластомы [17].

Таким образом, выбор способа функциональной визуализации может зависеть от клинической картины заболевания, от предположительного места нахождения опухоли, степени злокачественности и доступности радиофармпрепаратов.

Другим направлением функциональных исследований, которые основаны на оценке метаболических параметров тканей является метаболическое профилирование или метаболомика. Метаболомика предполагает комплексную детекцию низкомолекулярных соедине-

ний, формирует новое направление в биомедицинских исследованиях, обеспечивающее интеграцию данных о генетических, эпигенетических и фенотипических характеристиках новообразований [28].

В области метаболомики наиболее часто используются методы ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрии (МС).

Современные методические подходы включают применение высокоразрешающей ядерно-магнитно-резонансной-спектроскопии с вращением под углом (ЯМР-спектроскопии), позволяющей проводить *ex vivo* анализ нативных тканевых образцов. Ключевыми преимуществами технологии являются: минимальная потребность в пробоподготовке, высокая степень воспроизводимости, экономическая эффективность, а также доступ к аннотированным базам метаболитов [28, 29]. Однако методика требует более высоких концентраций метаболитов, что сказывается на ее чувствительности [1].

Пространственная метаболомика, использующая метод масс-спектрометрической визуализации, позволяет достигать субклеточного разрешения (до 2 мкм), обеспечивая детальную характеристику пространственного распределения метаболитов в тканях. Однако применение данного подхода ограничено исследованиями *ex vivo*, а технические сложности, связанные с криостатной нарезкой липофильных и минерализованных тканей (жировой и костной), могут снижать точность и воспроизводимость анализа [1].

В пилотном проспективном исследовании Kinross et al. в 2013 г. впервые был применен метод ЯМР-спектроскопии для анализа метаболомного профиля мочи у когорты из 28 пациентов с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО), включая исключительно серозно-интрамуральные новообразования. Результаты исследования идентифицировали потенциальные биомаркеры опухолевого процесса [30].

Последующие работы продемонстрировали гетерогенность метаболитических фенотипов ГЭП-НЭО, ассоциированную с первичной локализацией (тонкая кишка, поджелудочная железа) и функциональным статусом опухоли. Позднее углубленный анализ 46 образцов тканей НЭО тонкой кишки методами ЯМР-спектроскопии выявил специфические метаболомные изменения, отражающие активацию сложных метаболитических путей, потенциально определяющих опухолевую прогрессию и клинические исходы. Характерными метаболитическими особенностями солидных НЭО с агрессивным течением являлись: снижение концентраций глюкозы, серина и глицина на фоне повышенного уровня холинсодержащих соединений, таурина, лактата и аланина. Данный профиль отражает адаптацию энергетического метаболизма опухолевых клеток к условиям микроокружения и повышенным биосинтетическим потребностям [28].

Выявление специфического метаболомного профиля опухолевых образований потенциально может использоваться в качестве прогностического биомаркера для корректной стратификации пациентов и выбора подхода к лечению.

Salvia и соавт. опубликовали результаты метаболитического профиля пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) (77 пациентов с внепанкреатическими НЭО G1-2 и 68 человек контрольной группы). Авторы провели

анализ образцов плазмы крови пациентов при помощи газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ-МС), капиллярного электрофореза — масс-спектрометрии (КЭ-МС), жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Было выявлено 34 метаболита, достоверно влияющих на выживаемость пациентов, при этом 10 из них связаны с циклом трикарбоновых кислот. В исследовании были зафиксированы более высокие уровни глутамина, глюкозы и жирных кислот, которые ассоциировались с меньшей выживаемостью пациентов. Также были выявлены усиленные пути метаболизма альфа-линоленовой и линолевой кислот, порфирина, метионина и триптофана [31].

Метаболомика на основе газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС) идеально подходит для идентификации и количественного определения низкомолекулярных метаболитов (<650 Да), в том числе малых кислот, спиртов, гидроксикислот, аминокислот, сахаров, жирных кислот, стеролов, катехоламинов, лекарственных препаратов и токсинов. Но часто для того, чтобы сделать эти соединения достаточно летучими для газовой хроматографии, используется химическая дериватизация экстрактов метаболитов, что делает процесс очень сложным и непрактичным для клинических лабораторий [32].

В свою очередь высокоэффективная жидкостная хроматография, обладая преимуществами в виде высокой пропускной способности, специфичности и чувствительности, становится все более популярной для анализа метаболитов энергообмена (лактата, пирувата, НАДН, аминокислот, лактатдегидрогеназы) в биологических образцах, таких как слюна, плазма и моча [1].

Последние достижения показали, что проблемы, связанные с мониторингом метаболизма живых клеток, можно решить в рамках молекулярной диагностики с помощью генетически кодируемых флуоресцентных датчиков, которые связываются с определенными метаболитами, такими как АТФ, и реагируют на них или окисленный и восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (НАДФ(Н)). Эти сенсоры образуют собственные флуорофоры *in vivo*, как правило, способны избирательно воздействовать на клетки или субклеточные органеллы и обеспечивают точный пространственно-временной мониторинг метаболитов [33]. Zhao и коллеги разработали серию сверхчувствительных, логотметрических, генетически закодированных индикаторов лактата, получивших название FiLa (флуоресцентные индикаторы лактата) [1]. В своей работе авторы при помощи датчиков FiLa продемонстрировали накопление лактата в значительной степени в митохондриях и указали, что лактат является ключевым звеном, реагирующим на различные метаболитические процессы [33]. Исходно авторы применили технологию для быстрой диагностики сахарного диабета, однако данная технология позволяет определять концентрации не только лактата, но и GLUT, НАДН и НАД, АТФ и имеет перспективы использования и для диагностики опухолевого процесса.

Для регистрации физико-химических процессов, а именно теплового потока, используется метод калориметрии. Этапы диагностики состоят из улавливания теплового потока специальным датчиком, преобразования его в электрический сигнал с последующим анализом [34]. Важнейшим преимуществом изотермической

калориметрии выступает возможность количественной оценки термодинамических и кинетических характеристик в режиме реального времени. Такой динамический мониторинг обеспечивает непрерывное наблюдение за метаболической активностью, позволяя регистрировать даже незначительные ее изменения на различных стадиях канцерогенеза или в ответ на применение терапевтических вмешательств [34].

Универсальность технологии открывает широкую область применения метода: анализ кинетических параметров ферментативных реакций, изучение специфичности молекулярных взаимодействий «белок-лиганд», оценки характеристик связывания биологически активных соединений при изучении влияния лекарственного препарата на опухолевые клетки, мониторинг термодинамики фазовых превращений и процессов самоорганизации макромолекул [34].

Несмотря на свои преимущества, изотермическая калориметрия обладает рядом существенных ограничений при изучении метаболизма злокачественных новообразований. К числу основных недостатков метода относятся: низкая пропускная способность при анализе опухолевых клеток, присутствие неспецифических артефактов в многоканальных системах, а также относительно низкая скорость измерений, не всегда соответствующая динамике метаболических процессов в раковых клетках. Дополнительным фактором, ограничивающим применение метода, остается недостаточная изученность точных кинетических параметров теплового потока, характерных для метаболизма злокачественных клеток [34].

На сегодняшний день калориметрия нашла свое применение для оценки уровня следующих метаболитов: лактат, пируват, НАДН и НАД, аминокислоты, лактатдегидрогеназа [1].

Таким образом, все методы оценки метаболизма имеют свои ограничения по чувствительности и специфичности, остаются достаточно трудоемкими, а также имеют ограничения по возможности искажения результатов и влиянию на интерпретацию вследствие пересечения различных типов клеток и метаболических путей [1]. Вместе с тем, развитие и внедрение этих методов представляется наиболее точными трансляционными технологиями будущей медицины, позволяющими оценивать нарушения метаболизма на клеточном уровне и открывающим новые перспективы как в диагностике, так и возможно в лечении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляция процессов энергетического метаболизма представляет собой фундаментальный элемент обеспечения физиологического функционирования клеточных популяций. В условиях онкологического процесса ключевыми проявлениями метаболического перепрограммирования являются интенсификация аэробного гликолиза (эффекта Варбурга), активация глутаминолиза и метаболизма жирных кислот, а также рекрутирование механизмов аутофагии для обеспечения энергетических и пластических потребностей опухолевой клетки. Существующие особенности метаболизма в нейроэндокринных опухолях, такие как преобладание глутаминолиза в митохондриях вместо гликолиза, выступают препятствием для использования стандартных методов топической диагностики. Многообещающим направлением выступает оценка промежуточных продуктов метаболизма гликолиза и окислительного фосфорилирования при помощи ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, масс-спектрометрии и исследовании метаболического профиля. Несмотря на существующий методологический арсенал для оценки состояния энергообмена, в настоящее время отсутствует унифицированный подход, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью в отношении мониторинга отдельных этапов синтеза аденозинтрифосфата, что актуализирует необходимость разработок по комбинации этих методов в особенности для диагностики и мониторинга опухолей с плохой анатомической визуализацией, а также целого ряда заболеваний, характеризующихся нарушением метаболизма.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ №24-15-00283.

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. Liu H, Wang S, Wang J, et al. Energy metabolism in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):69. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x>
2. Lakhani A, Kang DH, Kang YE, et al. Toward Systems-Level Metabolic Analysis in Endocrine Disorders and Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2023;38(6):619-630. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1814>
3. Sautchuk R Jr, Eliseev RA. Cell energy metabolism and bone formation. *Bone Rep.* 2022; 27(16):101594. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101594>
4. Da W, Tao L, Zhu Y. The Role of Osteoclast Energy Metabolism in the Occurrence and Development of Osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:675385. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.675385>
5. Pouyssegur J, Marchiq I, Parks SK, et al. 'Warburg effect' controls tumor growth, bacterial, viral infections and immunity - Genetic deconstruction and therapeutic perspectives. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(2):334-346. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.07.004>
6. Hu C, Chen L, Ding Y, et al. Metabolic changes in neuroendocrine neoplasms. *Cell Mol Life Sci.* 2025;82(1):205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05656-2>
7. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab.* 2016;23(1):27-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.006>
8. Лукина М.М., Ширманова М.В., Сергеева Т.Ф. и др. Метаболический имиджинг в исследовании онкологических процессов (обзор). // *Современные технологии в медицине.* — 2016. — 8(4). — С.113-121. [Lukina MM, Shirmanova MV, Sergeeva TF, et al. Metabolical imaging for the study of oncological processes (review). *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2016;8(4):113-121 (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.16>

9. Pavlova NN, Zhu J, Thompson CB. The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging. *Cell Metab.* 2022;34(3):355-377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.01.007>
10. Liu Y, Gu R, Gao M, et al. Emerging role of substance and energy metabolism associated with neuroendocrine regulation in tumor cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1126271. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1126271>
11. Zhang H, Tang S. Metabolic reprogramming and cancer precision medicine: a narrative review. *Precis Cancer Med.* 2021;4:35. doi: <https://doi.org/10.21037/pcm-21-27>
12. Wang Z, Liu F, Fan N, et al. Targeting Glutaminolysis: New Perspectives to Understand Cancer Development and Novel Strategies for Potential Target Therapies. *Front. Oncol.* 2020;10:589508. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.589508>
13. Feng T, Hou P, Mu S, et al. Identification of cholesterol metabolism-related subtypes in nonfunctioning pituitary neuroendocrine tumors and analysis of immune infiltration. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):127. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01883-3>
14. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболизм раковой клетки как терапевтическая мишень. // *Вестник ВГМУ.* — 2016. — 15(6). — С. 7–20. [Kulikov VA, Belyaeva LE. Cancer cell metabolism as a therapeutic target. *Vestnik VGMU.* 2016;15(6):7-20 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.6.7>
15. Hu C, Chen L, Ding Y, et al. Metabolic changes in neuroendocrine neoplasms. *Cell. Mol. Life Sci.* 2025;82:205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05656-2>
16. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И. и др. Нейроэндокринные опухоли. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология.* 2021;11(2):174-182. [Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, et al. Neuroendocrine Tumours: a Literature Review. *Creative surgery and oncology.* 2021;11(2):174-182. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-2-174-182>
17. Артамонова Е.В., Бельцевич Д.Г., Бохан В.Ю. и др. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли». 2020;1-52. [Artamonova EV, Beltsevich DG, Bokhyan VYu, et al. Clinical guidelines «Neuroendocrine Tumors». 2020;1-52 (In Russ.)]
18. Кузьминов А.Е., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли: общая характеристика и особенности тактики ведения // *Фарматека.* — 2018. — 12. — С. 66-71. [Kuzminov AE, Gorbunova VA. Neuroendocrine Tumors: General Characteristics and Management Strategies. // *Farmateka.* 2018;12:66-71 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.12.66-71>
19. Deroose CM, Hindie E, Kebebew E, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1949-1956. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179234>
20. Гронская С.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ФGF23-индуцированная остеомалация опухолевого генеза. // *Проблемы Эндокринологии.* — 2022. — Т.68. — №5. — С.56-66. [Gronskaya SA, Belaya Zhe, Melnichenko GA. FGF23 tumor induced osteomalacia. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):56-66. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13130>
21. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКГТ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93. — №10. — С. 1171–1178. [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya Lya et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93 (10):1171–1178 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201102>
22. Minn H, Kauhanen S, Seppänen M, et al. 18F-FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1915-8. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065664>
23. Montravers F, Kerrou K, Nataf V et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1295-301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1349>
24. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):728-34. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70801-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70801-4)
25. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2017;58(1):91-96. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178095>
26. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, et al. Performance of (18) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 (≥10%) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):665-71. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2022>
27. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on 18F-PET/CT in oncologic imaging. *Insights Imaging.* 2011;2:679-698. doi: <https://doi.org/10.1007/s13244-010-0062-3>
28. Imperiale A, Poncet G, Addeo P, et al. Metabolomics of Small Intestine Neuroendocrine Tumors and Related Hepatic Metastases. *Metabolites.* 2019;11(9):300. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo9120300>
29. Begger RD, Dunn W, Schmidt MA, et al. A White Paper, Community Perspective. *Metabolomics.* 2016;12(10):149. doi: <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1094-6>
30. Kinross JM, Drymoussis P, Jiménez B, et al. Metabonomic profiling: a novel approach in neuroendocrine neoplasias. *Surgery.* 2013;154(6):1185-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.018>
31. La Salvia A, Lens-Pardo A, López-López A, et al. Metabolomic profile of neuroendocrine tumors identifies methionine, porphyrin, and tryptophan metabolisms as key dysregulated pathways associated with patient survival. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(1):62-74. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad160>
32. Fiehn O. Metabolomics by Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Combined Targeted and Untargeted Profiling. *Curr Protoc Mol Biol.* 2016;114:30.4.1-30.4.32. doi: <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb3004s114>
33. Li X, Zhang Y, Xu L et al. Ultrasensitive sensors reveal the spatiotemporal landscape of lactate metabolism in physiology and disease. *Cell Metab.* 2023;35(1):200-211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.10.002>
34. Bayode MT, Alabi MA, Ibisani TA, et al. Isothermal calorimetry calcreener in the metabolism gauge of human malignant neoplastic cells: a burgeoning nexus in cancer biochemical metrology and diagnostics. *Bull Natl Res Cent.* 2023;47(120). doi: <https://doi.org/10.1186/s42269-023-01097-8>

Рукопись получена: 06.08.2025. Одобрена к публикации: 26.10.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Жданова Анастасия Станиславовна**, аспирант [Anastasiia S. Zhdanova, PhD student]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address:117036, Russia, Moscow, Dmitria Uljanova street, 11]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; SPIN-код: 1996-5308; e-mail: zhdanova.a.doc@mail.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com
Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Жданова А.С., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Особенности биоэнергетического метаболизма в физиологических и патологических условиях: фокус на онкогенез. // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.56-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13648>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zhdanova AS, Belaya ZE, Melnichenko GA. Features of bioenergetic metabolism in physiological and pathological conditions: focus on oncogenesis. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):56-66. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13648>

ИЗУЧЕНИЕ ТОЧНОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ДЖИМЕЙТ ЛАЙФ



© В.А. Быбин^{1*}, Н.М. Быкова², Е.А. Харитонов¹

¹Общество с ограниченной ответственностью «ДИАТЕК», Иркутск, Россия

²Иркутская городская клиническая больница №10, Иркутск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В настоящее время сахарный диабет изучают как актуальную социальную проблему. Многие диабетогенные факторы, то есть воздействия, способные запустить развитие у человека сахарного диабета, имеют социальную природу или проистекают из социальных обстоятельств. Среди причин, способствующих развитию этого патологического состояния, можно выделить: неправильное питание, стресс, малоподвижный образ жизни, ухудшение экологической обстановки, вирусные инфекции и т.д. На данный момент существует множество систем мониторинга уровня глюкозы в крови, отличающихся по точности измерений, которая важна не только для ежедневного наблюдения, экстренного измерения при ухудшении самочувствия, но и для подбора адекватной дозы инсулина. С появлением нового продукта на потребительском рынке, в частности системы мониторинга глюкозы в крови Джимейт ЛАЙФ, к нему возникает много вопросов: настолько ли надежен и точен прибор, как об этом заявляет производитель? **ЦЕЛЬ.** Изучить соответствие точности измерения отечественной системы мониторинга глюкозы в крови Джимейт ЛАЙФ требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 «Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета» (идентичен Международному ISO 15197:2015).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для дизайна экспериментов по изучению точности измерения системы мониторинга уровня глюкозы Джимейт ЛАЙФ руководствовались требованиями ГОСТ Р ИСО 15197-2015.

Точность системы изучали на образцах капиллярной крови. Образцы капиллярной крови брали у здоровых людей, а также у амбулаторных пациентов с гипогликемическими и гипергликемическими состояниями в эндокринологическом отделении ОГАУЗ «ИГКБ № 10» г. Иркутска.

Исследования проводились в период с 05.03.2025 по 06.03.2025 гг. в эндокринологическом отделении ОГАУЗ «ИГКБ № 10» г. Иркутска.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для проведения оценки точности системы протестировали 600 образцов капиллярной крови, полученных от добровольцев, — в основном амбулаторных пациентов с сахарным диабетом или больных в стационаре. Результаты соответствовали минимальным критериям точности стандарта ГОСТ Р ИСО 15197-2015.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результат тестов на измерение уровня глюкозы в крови зависит от технологичности и качества глюкометра и тест-полосок. Система должна соответствовать минимальным требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тестирование системы Джимейт ЛАЙФ показало, что результаты по проверке точности системы мониторинга глюкозы Джимейт ЛАЙФ лучше, чем указано в требованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; система мониторинга уровня глюкозы в крови; глюкометр; тест-полоска; точность системы.

STUDY OF ACCURACY ASSESSMENT OF THE GMATE LIFE BLOOD GLUCOSE MONITORING SYSTEM

© Victor A. Bybin^{1*}, Natalia M. Bykova², Evgenia A. Kharitonova¹

¹Limited Liability Company «DIA TEK», Irkutsk, Russia

²Irkutsk City Clinical Hospital No. 10, Irkutsk, Russia

BACKGROUND. Currently, diabetes mellitus is studied as an urgent social problem. This is due to the fact that the number of identified cases is constantly growing, the course of the disease often becomes chronic, various complications develop, which lead to a deterioration in the quality of life and a reduction in its duration. At the moment, there are many blood glucose monitoring systems that differ in measurement accuracy, which is important not only for daily monitoring, emergency measurement when health deteriorates, but also for selecting an adequate dose of insulin. With the advent of a new product on the consumer market, in particular the Gmate LIFE blood glucose monitoring system, many questions arise — is the device as reliable and accurate as the manufacturer claims?

AIM. To evaluate whether the measurement accuracy of the domestic Gmate LIFE blood glucose monitoring system meets the requirements of GOST R ISO 15197-2015 «In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus» (identical to International ISO 15197:2013).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS. The design of experiments to study the measurement accuracy of the Gmate *LIFE* glucose monitoring system was guided by the requirements of GOST R ISO 15197-2015. The accuracy of the system was studied on capillary blood samples. Capillary blood samples were taken from healthy individuals, as well as from outpatients with hypoglycemic and hyperglycemic conditions in the endocrinology department of the Irkutsk Regional State Autonomous Healthcare Institution «Irkutsk City Clinical Hospital No. 10».

The studies were conducted from 05.03.2025 to 06.03.2025 in the endocrinology department of the Irkutsk Regional State Autonomous Healthcare Institution «Irkutsk City Clinical Hospital No. 10».

RESULTS. To evaluate the accuracy of the system, 600 capillary blood samples were tested, obtained from volunteers — mainly outpatients with diabetes mellitus or inpatients. The results met the minimum accuracy criteria of the GOST R ISO 15197-2015 standard.

CONCLUSION. The result of tests for measuring blood glucose levels depends on the technology and quality of the glucometer and test strips. The system must meet the minimum requirements of the GOST R ISO 15197-2015 standard. Testing of the Gmate *LIFE* system showed that the results of accuracy of the Gmate *LIFE* glucose monitoring system fully comply with the standard, and according to the system accuracy criterion, they show a result better than specified in the requirements.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; blood glucose self-monitoring; reproducibility of results.*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) входит в число самых распространенных в мире хронических заболеваний и занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний среди непосредственных причин смерти [1].

В настоящее время СД изучают как актуальную социальную проблему. Многие диабетогенные факторы, то есть воздействия, способные запустить развитие у человека СД, имеют социальную природу или проистекают из социальных обстоятельств. Социальные проблемы не только способствуют возникновению СД, но и сопровождают страдающих этим недугом людей на протяжении жизни. В свою очередь СД порождает новые медицинские и социальные проблемы [2].

Среди причин, способствующих развитию этого патологического состояния, можно выделить: неправильное питание, стресс, малоподвижный образ жизни, ухудшение экологической обстановки, вирусные инфекции и т.д. Перечисленные факторы влияют в основном на развитие СД 2 типа (СД2), при котором происходит нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Лечение в этом случае предусматривает соблюдение диеты, выполнение умеренных физических нагрузок, терапию лекарственными препаратами и постоянный самоконтроль гликемии. СД 1 типа (СД1) может развиваться с раннего возраста, в основе его лежит деструкция β -клеток поджелудочной железы, в результате развивается выраженный дефицит инсулина [3]. Помимо распространенных двух типов сахарного диабета существуют специфические формы, которые также клинически проявляются гипергликемией и мочеизнурением: диабет, индуцированный лекарствами или инфекциями; генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом и др.), и гестационный СД, возникающий на фоне беременности у некоторых женщин [4].

Несмотря на то, что в последнее время наблюдается тенденция к поддержанию здорового образа жизни, число заболевших и количество людей, попадающих в группу риска, растет. Рост идет преимущественно в странах со средним и низким уровнем доходов на-

селения. В Российской Федерации (РФ), как и в других странах мира, отмечается прирост распространенности СД эпидемического характера: с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) и Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ (ЦНИИОИЗ), прирост количества пациентов с СД за период 2009–2023 гг. составил 74,5%; общее количество пациентов с СД в РФ на 01.01.2024 г. насчитывает 5 547 879 человек, из них подавляющее большинство взрослые с СД2 — 5 168 374 и 349 338 — пациенты с СД1, из них взрослые — 288 020 человек и дети (до 18 лет) — 61 318 человек [5]. Поэтому очень важно на ранних этапах выявить заболевание, чтобы предотвратить его развитие и появление осложнений. Одним из важнейших средств для профилактики и лечения СД является система мониторинга уровня глюкозы в крови, которая состоит из глюкометра и тест-полосок. Глюкометр — это прибор, регистрирующий и обрабатывающий сигнал, поступающий от тест-полоски, которая, в свою очередь, является сенсором — индикатором уровня глюкозы.

По итогам января — августа 2022 г. лидерами рейтинга по стоимостному объему продаж стали тест-полоски для глюкометра (доля 39,9%) от объема реализации всех диагностических приборов и средств в рублях. По данным Ежемесячного розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого DSM Group (АО «Группа ДСМ»), в период с января по август 2022 г. в сегменте глюкометров лидируют зарубежные компании (Швейцария — удельный вес 47,6% в рублях, США — 21,4%), стоимость которых высока для среднестатистического потребителя. Приобретение тест-полосок к ним также достаточно затратно, так как тест-полоски часто производятся по технологии золотого напыления. Также заметную долю в данном сегменте занимает российская компания (14,3%) [6]. По многочисленным отзывам потребителей, российский производитель предлагает цены ниже, но в результате страдает качество — длительное ожидание результата, снижение точности определения уровня глюкозы и т.д., в то время как потребность в тест-полосках у пациентов, страдающих сахарным диабетом, и, соответственно, затраты на их приобретение,

достаточно высоки. Минздравом РФ рекомендовано людям с повышенным содержанием глюкозы в крови производить самоконтроль гликемии не менее четырех раз в день [7].

На сегодняшний день существует широкий спектр различных глюкометров. Однако в основе принципа их работы лежат только два главных метода. Это фотометрия и электрометрия. Ферменты тест-полосок в фотометрических глюкометрах вступают в реакцию с глюкозой исследуемого образца крови, в результате чего цвет тестовой зоны изменяется пропорционально значению гликемии [8]. Технология фотометрических глюкометров уходит в прошлое. Поэтому далее глубже рассмотрим особенности электрохимических приборов.

Работа электрохимических глюкометров основывается на регистрации электрического импульса, возникающего в результате биохимического превращения глюкозы под действием ферментов [9]. За точность измерения уровня глюкозы в крови электрохимическими глюкометрами отвечает ферментный компонент, используемый в качестве биосенсора в диабетических тест-полосках. Существуют различные ферментные препараты, уникальные по своим свойствам и обладающие разной степенью эффективности, а именно глюкозооксидаза (GOx), пирроло-хинолин-хинон-зависимая глюкозодегидрогеназа (GDH-PQQ), никотин-аденин-динуклеотид-зависимая глюкозодегидрогеназа (GDH-NAD) и флавино-аденин-динуклеотид-зависимая глюкозодегидрогеназа (GDH-FAD). На работу ферментов при измерении содержания глюкозы могут воздействовать другие вещества, к которым чувствителен фермент, и оказывать влияние кислород, растворенный в пробе, а также присутствующий во внешней среде [10].

В технологии, основанной на использовании в качестве биосенсора GOx, большую роль играет кислород: в реакции фермента и глюкозы трансфер электрона осуществляется посредством молекулярного кислорода, а реакция образования перекиси водорода лимитируется содержанием этого элемента в реакционной смеси. Таким образом, при анализе капиллярной, венозной и артериальной крови, обладающие разной степенью насыщенности кислородом, измеряемые значения количества глюкозы у одного человека будут различными [11].

Реакции глюкозодегидрогеназ с глюкозой не подвергаются влиянию кислорода, а перенос электронов происходит за счет естественных или искусственных акцепторов. Одним из представителей этой группы ферментов является GDH-PQQ. Обладая в 25 раз более высокой активностью, чем у GOx, нативный GDH-PQQ имеет некоторые ограничения для чувствительных к глюкозе применений. Наиболее существенным ограничением является его широкая субстратная специфичность, которая может привести к потенциально фатальным ошибкам в восприятии глюкозы в связи с чувствительностью фермента и к другим сахарам, веществам для диализа, некоторым иммуноглобулинам. Из-за такой особенности фермента теряется возможность вовремя диагностировать гипогликемию, что может привести к необратимым последствиям — гипогликемической коме, инсульту, инфаркту и даже летальному исходу [12, 13].

Фермент GDH-NAD катализирует окисление первой гидроксильной группы, используя NAD^+ или NADP^+ в качестве первичного акцептора электронов. В отличие

от GOx и других GDH, окислительно-восстановительный кофактор этого фермента NAD(P) не связан с ферментом, вследствие чего необходимо вводить дополнительный кофактор в электрохимическую реакцию для более полноценной работы фермента [14].

FAD-зависимые GDH получили большое внимание для их потенциального применения в производстве биосенсоров. Эта группа включает оксидоредуктазы, которые катализируют первую гидроксильную группу глюкозы и других молекул сахара, используя FAD в качестве первичного акцептора электронов. Уникальная способность прямого переноса электронов устраняет необходимость в токсичных искусственных электронных медиаторах и делает этот фермент идеальным для биосенсоров глюкозы третьего поколения. Данный фермент не восприимчив к искажающему измеряемые значения влиянию интерферирующих веществ и кислорода, что также является несравненным преимуществом перед его ферментами-предшественниками [15].

Среди наиболее популярных систем мониторинга глюкозы в крови у населения Российской Федерации выделяют такие марки, как Accu-Chek (Roche Diabetes Care GmbH, Германия), Contour Next (Ascensia Diabetes Care Holdings AG, Швейцария) и OneTouch (LifeScan Europe GmbH, Швейцария). Все перечисленные производители указывают в инструкциях к тест-полоскам, что системы соответствуют требованиям стандарта ISO 15197:2013. Также в период с марта по май 2022 г. в Институте исследований и разработок в области диабетических технологий в Германии была проведена оценка точности этих систем на основе ISO 15197-2013, пункт 6.3. Все системы достигли $\geq 95\%$ результатов в пределах $\pm 15\%$, как в руках неспециалистов, так и обученного персонала исследования [16].

Относительно недавно в нашей стране появилась отечественная система мониторинга глюкозы Джимейт ЛАЙФ, работающая на основе электрохимического принципа. Она производится в г. Иркутск с середины 2019 г. на заводе полного цикла, с помощью современных технологий, позволяющих производить дешевую, но не уступающую по качеству лучшим зарубежным брендам, продукцию.

При производстве тест-полосок Джимейт ЛАЙФ применяются инновационные технологии карбонового электрода и GDH-FAD. Использование технологии карбонового напыления значительно дешевле использования электродов из драгоценных металлов и, благодаря специфике нанесения, обеспечивает стабильность результатов измерений. Фермент последнего поколения — GDH-FAD не вступает в реакцию с веществами, которые могут попадать в кровь после приема лекарственных препаратов, сахарозаменителей и некоторых других веществ, а также кислородом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данной публикации является изучение соответствия точности измерений системы мониторинга глюкозы Джимейт ЛАЙФ требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 «Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе проведения экспериментов по изучению основных технических характеристик системы мониторинга уровня глюкозы Джимейт ЛАЙФ использовали 10 глюкометров Джимейт ЛАЙФ (серийные номера HIL1480001-HIL1480010), ланцеты, скарификаторы, тест-полоски GDH-FAD (лоты: Лот 1 (ТЗС117), Лот 2 (ЗТ2С221), Лот 3 (Т2С228)), выполненные по ТУ 26.60.12-001-87060442-2018 регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8725 от 23 мая 2022 (производитель ООО «МедТехСервис», г. Иркутск).

Все изделия, согласно инструкции по эксплуатации, входящие в комплект системы мониторинга Джимейт ЛАЙФ сделаны из нетоксичных материалов. Глюкометры Джимейт ЛАЙФ выполняются из АБС-пластика, что делает их ударопрочными, термостойкими и слабо чувствительными к влаге. Экран достаточно крупных размеров и выдает четкие цифры. Устройства работают от литиевой батареи 3 В. Время работы составляет не менее 35 ч или не менее 1000 измерений. Скарификатор имеет пять уровней глубины прокола. Тест-полоски на основе фермента GDH-FAD состоят из трех слоев, пластика, карбоновых электродов и ферментного слоя.

Система измеряет концентрацию глюкозы в крови посредством амперометрического биосенсора глюкозы, встроенного в тест-полоску, путем регистрации серии электрических сигналов, возникающих вследствие реакции глюкозы в пробе крови с метаболизирующей ферментной системой GDH-FAD биосенсора. Уровень электрического сигнала тест-полоски при проведении серии замеров глюкометром преобразуется в значение концентрации глюкозы посредством программного обеспечения устройства и затем отображается на ЖК-дисплее глюкометра. Биосенсорный электрод тест-полоски состоит из карбоновой пасты, основой которой является углерод и органические смолы.

Система Джимейт ЛАЙФ использует технологию «без кодирования». Это означает, что код партии «записан» на каждой тест-полоске и автоматически считывается при введении тест-полоски в прибор. Технология «без кодирования» сокращает риск ошибок в дозе инсулина, который может быть высок вследствие неправильно введенного кода и получением недостоверного результата измерения глюкозы в крови, экономит время для обучения пациентов [17].

Оценку точности системы проводили в период с 05.03.2025 по 06.03.2025 г. в эндокринологическом отделении ОГАУЗ «ИГКБ № 10» г. Иркутска.

Все эксперименты проводили при температуре 23±5 °С. Тестирование проводили на капиллярной крови.

В качестве референтной методики использовали биохимический анализатор YSI 2900D, производства YSI Incorporated, США. Свидетельство о поверке № С-В/12-09-2024/369911996 от 12.09.2024. Данный прибор был выбран в качестве эталонного, исходя из его технических характеристик (погрешность измерения 2%). Применение YSI 2900D для оценки эффективности использования системы мониторинга глюкозы Джимейт ЛАЙФ выполнено в соответствии с приказом Минздрава России от 09.01.2014 № 2н Приложение 5. п.53.7.

Референтная методика YSI 2900D обладает высокоточными функциональными характеристиками и может быть использована для измерения уровня глюкозы в капиллярной крови вне организма и для оценки медицинского изделия «Система контроля уровня глюкозы в крови Джимейт ЛАЙФ по ТУ 26.60.12-001-87060442-2018 регистрационное удостоверение №РЗН 2019/8725 от 23 мая 2022», производства ООО «МедТехСервис», Россия.

Для дизайна экспериментов по изучению точности измерения системы мониторинга уровня глюкозы Джимейт ЛАЙФ опирались на требования ГОСТ Р ИСО 15197-2015.

Оценка точности системы была проведена в актуальных условиях применения с использованием образцов капиллярной крови амбулаторных пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Этическая экспертиза

Согласно постановлению правительства РФ от 30.11.2024 №1684 п. 31 в) для медицинских изделий для диагностики *in vitro*, медицинских изделий, прошедших государственную регистрацию в соответствии с особенностями, установленными правительством Российской Федерации, и программного обеспечения, являющегося медицинским изделием, получение разрешения регистрирующего органа на проведение клинических испытаний, в том числе с участием человека, не требуется.

Статистическая обработка

Для проведения оценки точности системы протестировали 600 образцов капиллярной крови, подобранных по соотношению образцов (табл. 1).

В тех случаях, когда бин не содержал достаточного числа проб свежей капиллярной крови с очень низкими или очень высокими концентрациями глюкозы, они были замещены модифицированными пробами капиллярной крови, в которых концентрации глюкозы были повышены или понижены, чтобы достичь требуемого распределения. Согласно стандарту, критериями минимальных

Таблица 1. Концентрация глюкозы и соотношение образцов для оценки точности системы

Бин №	Соотношение образцов, %	Концентрация глюкозы, ммоль/л
1	5	≤2,77
2	15	>2,77–4,44
3	20	>4,44–6,66
4	30	>6,66–11,10
5	15	>11,10–16,65
6	10	>16,65–22,20
7	5	>22,20

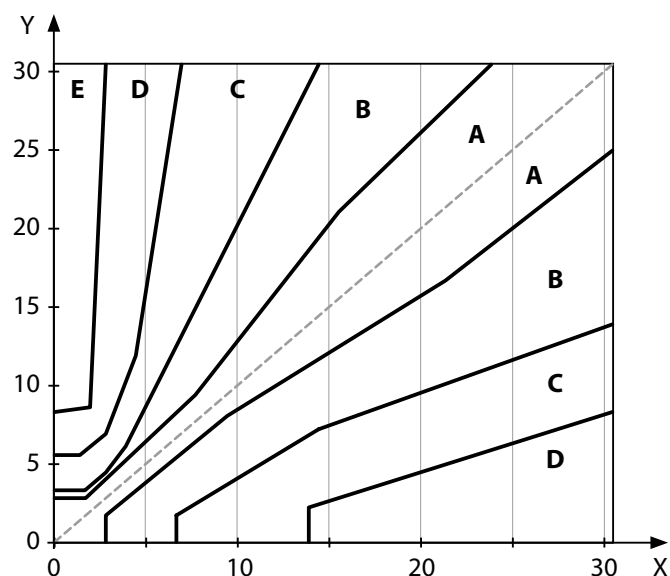


Рисунок 1. Согласованная сетка ошибок, ммоль/л.

функциональных характеристик точности системы контроля глюкозы являются:

- критерий а: 95% результатов всех измерений глюкозы, выполненных глюкометром, не должны отклоняться от референсных значений более чем на $\pm 15\%$ при концентрации глюкозы $\geq 5,55$ ммоль/л и не более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л при значениях $< 5,55$ ммоль/л;
- критерий б: не менее 99% результатов измерения должны попадать в зону А и В Согласованной сетки ошибок Паркса для СД1 (рис. 1).

Согласованная сетка ошибок Паркса представляет собой результаты опроса 100 эндокринологов, участвовавших в ежегодном совещании Американской диабетической ассоциации (ADA) в 1994 г. Консенсус указанных врачей привел к созданию координат Согласованной номограммы Паркса (рис. 1).

Согласованная сетка ошибок разделена на пять зон, которые определены путем оценки степени риска для пациента. Классификация уровней риска, определенных зонами Согласованной сетки ошибок, представлена в таблице 2 [18].

Точность системы определяли путем сравнения результатов, полученных с помощью глюкометров Джимейт ЛАЙФ и лабораторного (эталонного) прибора YSI 2900D.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ автоматизированной статистической обработки данных Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Точность системы. Оценка точности системы показала, что из 216 образцов крови с концентрацией глюкозы ниже 5,55 ммоль/л:

- 88 измерений (40,7%), произведенных с помощью Джимейт ЛАЙФ по сравнению с YSI 2900, находилось в пределах $\pm 0,28$ ммоль/л;
- 162 измерения (75%) находилось в пределах $\pm 0,56$ ммоль/л;
- 203 измерения (94%) находилось в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л (табл. 3).

Таблица 2. Определение зон сетки соответствующих ошибок

Уровень риска (зона Согласованной сетки ошибок)	Риск для больного диабетом
A	Не влияет на клинические меры.
B	Изменение клинических мер — незначительное влияние или его отсутствие на клинический результат.
C	Изменение клинических мер — существует вероятность оказания влияния на клинические результаты.
D	Изменение клинических мер — может вызвать серьезные медицинские риски.
E	Изменение клинических мер — может привести к опасным результатам.

Таблица 3. Результаты точности системы контроля уровня глюкозы в крови Джимейт ЛАЙФ

Результаты точности системы на концентрации глюкозы ниже 5,55 ммоль/л		
В пределах $\pm 0,28$ ммоль/л 88/216 (40,7%) (в пределах $\pm 0,28$ ммоль/л)	В пределах $\pm 0,56$ ммоль/л 162/216 (75%) (в пределах $\pm 0,56$ ммоль/л)	В пределах $\pm 0,83$ ммоль/л 203/216 (94%) (в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л)
Результаты точности системы на концентрации глюкозы выше 5,55 ммоль/л		
В пределах $\pm 5\%$ 244/384 (63,5%)	В пределах $\pm 10\%$ 352/384 (91,7%)	В пределах $\pm 15\%$ 380/384 (99,0%)
Обобщенные результаты точности системы		
В пределах $\pm 0,83$ ммоль/л или $\pm 15\%$		
583/600 (97,2%)		

Из 384 образцов крови с концентрацией глюкозы выше 5,55 ммоль/л:

- 244 измерения (63,5 %), произведенные с помощью Джимейт ЛАЙФ по сравнению с YSI 2900, находились в пределах $\pm 5\%$;
- 352 измерения (91,7%) находились в пределах $\pm 10\%$;
- 380 измерений (99 %) находилось в пределах $\pm 15\%$ (табл. 3).

Таким образом, из 600 измерений 583 (97,2 %) удовлетворяли критерию а минимальных функциональных характеристик точности системы п. 6.3.3 ГОСТ Р ИСО 15197-2015: (рис. 2, 3):

Все 600 измеренных значений (100%) вошли в зоны А и В Согласованной сетки ошибок (критерий b) (рис. 4).

Таким образом, в результате проведенных исследований выявили соответствие системы мониторинга глюкозы крови Джимейт ЛАЙФ минимальным функциональным требованиям, предъявляемым ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в разделе 6.3 «Точность системы»: точность системы составила 97,2% при минимальном требовании 95%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Репрезентативность выборки, валидность выводов исследования соответствовали требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015 «Тест-системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета».

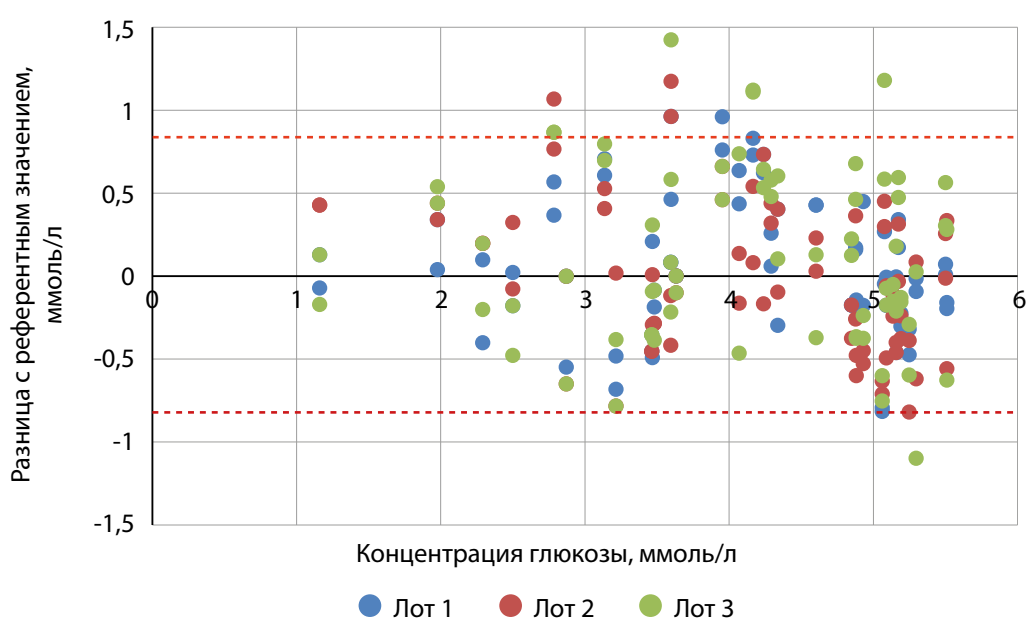


Рисунок 2. Точность системы Джимейт ЛАЙФ для образцов крови с концентрацией глюкозы ниже 5,55 ммоль/л.



Рисунок 3. Точность системы Джимейт ЛАЙФ для образцов крови с концентрацией глюкозы выше 5,55 ммоль/л.

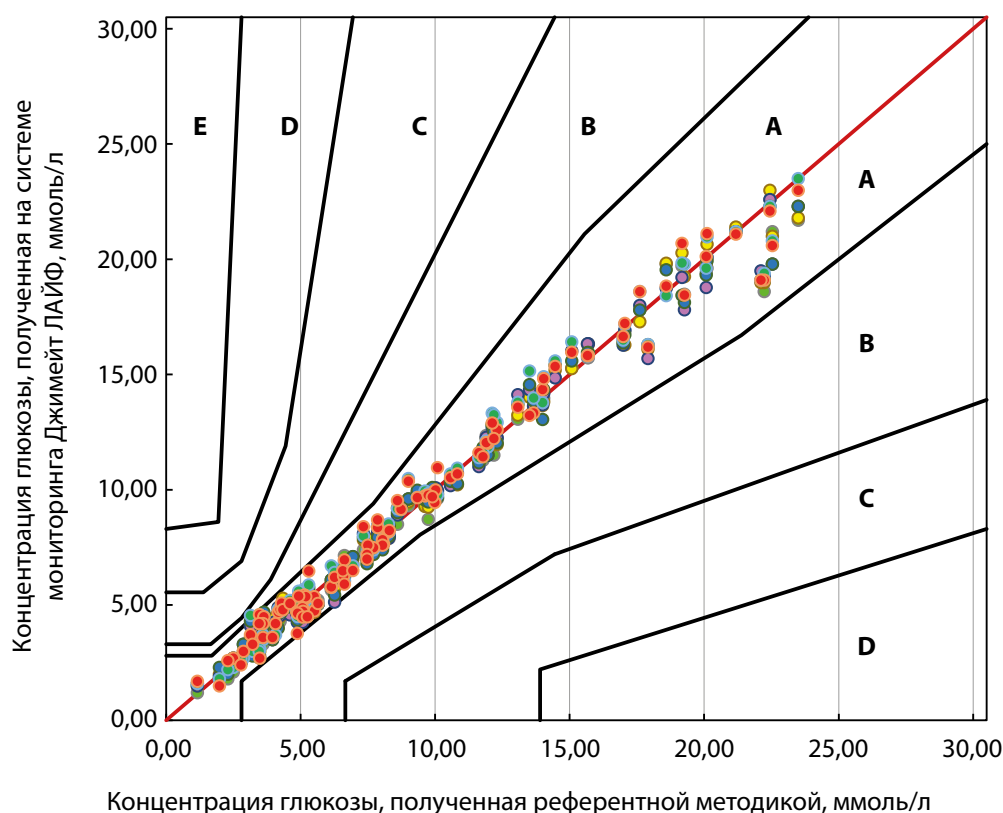


Рисунок 4. Согласованная сетка ошибок измерений, произведенных системой мониторинга глюкозы в крови Джимейт ЛАЙФ, по сравнению с референтной методикой.

Сопоставление с другими публикациями

На момент подготовки статьи к публикации другие независимые исследования точности системы мониторинга Джимейт ЛАЙФ найдены не были.

Подобное исследование проводилось для системы мониторинга глюкозы Сателлит, также широко используемой на территории РФ. Оно освещено в статье 2023 г. Дианова с соавт. «Точность измерения и интерференция при самоконтроле гликемии с помощью глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия»: пределы допустимой системной погрешности измерений глюкозы в крови соответствовали требованиям пункта 6.3 «Точность системы» ГОСТ Р ИСО 15197-2015 — 97,2% отклонений показаний от референтных значений соответствуют зонам клинически верных и безопасных отклонений. Также в публикации этого исследования приводились данные исследований по оценке интерференции влияющих величин и веществ, что также планируется в будущем изучить для системы Джимейт ЛАЙФ с более расширенным списком интерферентов [19].

Исследование точности измерений систем мониторинга глюкозы в крови Contour Next (Ascensia), Accu-Chek Instant (Roche), Medisafe Fit Smile (Terumo) и OneTouch Ultra Plus Reflect (LifeScan) освещено в статье 2022 г. Плеуса с соавт. «User Performance Evaluation and System Accuracy Assessment of Four Blood Glucose Monitoring Systems With Color Coding of Measurement Results»: все исследованные системы измерения уровня глюкозы в крови продемонстрировали достаточный уровень точности, с небольшими различиями между ними. Также в этой статье оценивалась точность измерений четырех систем при использовании их непрофессиональными

пользователями, для выявления возможных ошибок при использовании. Непрофессиональные пользователи заполняли анкеты, касающиеся четкости и уместности маркировки производителя, а также удобства использования системы, а также анкету, посвященную цветовой кодировке результатов измерения уровня глюкозы в крови в целом [16]. Такие исследования можно провести в отношении системы Джимейт ЛАЙФ для составления рекомендаций производителю в целях улучшения качества и безопасности при использовании их продукции пациентами.

Клиническая значимость результатов

Были проведены независимые исследования точности системы мониторинга глюкозы в крови Джимейт ЛАЙФ в реальных условиях использования. В результате было подтверждено соответствие систем Джимейт ЛАЙФ минимальным требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 15197-2015, предъявляемым к точности измерений. Пациенты могут получить достоверные результаты измерений концентрации глюкозы в рамках погрешности, допустимой стандартом ГОСТ Р ИСО 15197-2015, в своей крови при использовании системы Джимейт ЛАЙФ.

Ограничения исследования

Факторы, которые могли привести к систематическим и случайным смещениям результатов, связанные с проведением этого исследования системы Джимейт ЛАЙФ, сведены к минимуму. Исследование точности системы Джимейт ЛАЙФ, начиная с методов и завершая интерпретацией результатов, проводили согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 15197-2015.

Направления дальнейших исследований

В продолжении работы планируется изучение влияния объемной доли эритроцитов и интерферирующих веществ на точность системы мониторинга глюкозы Джимейт ЛАЙФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире технологии не стоят на месте, в том числе и в сфере разработки медицинских изделий. Системы мониторинга уровня глюкозы в крови прошли путь от бумажных индикаторных тест-полосок до высокоточных неинвазивных систем.

Неутешительная статистика по заболеваемости сахарным диабетом, а также технологические и экономические препятствия, влияющие на переход на не- и малоинвазивные измерители глюкозы и приборы непрерывного мониторинга глюкозы говорят о том, что приобретение обычных глюкометров и тест-полосок будет еще долгое время актуальной потребностью для населения. На данный момент глюкометры и тест-полоски занимают первое место по продажам среди диагностических приборов, и объемы продолжают расти.

Важно понимать, что точность измерения концентрации глюкозы в крови зависит от уровня технологии

и качества прибора и тест-полосок. Система должна соответствовать минимальным требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тестирование системы Джимейт ЛАЙФ показало, что точность системы мониторинга глюкозы Джимейт ЛАЙФ полностью соответствуют стандарту и превосходят минимальные требования.

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. В.А. Быбин — подготовка образцов глюкометров и тест-полосок и проведение тестирования, математическая обработка результатов тестирований; Н.М. Быкова — проведение тестов на капиллярной крови, сбор и обработка материала для публикации, математическая обработка результатов тестирований; Е.А. Харитонова — сбор и обработка теоретической части статьи, математическая обработка результатов тестирований.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Who.int/news-room [Internet]. World Health Organization [updated 2025 April 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Аметов А.С., Саямов Ю.Н. Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира. // *Доктор.Ру*. — 2022. — Т.21. — №2. — С.56–58. [Ametov AS, Sayamov YuN. Bioetika saharnogo diabeta kak global'naya problema sovremennogo mira. *Doktor.Ru*. 2022;21(2):56-58 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-2-56-58>
3. Куденцова Л.А., Давыдов Д.В., Чернавский С.В. и др. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему // *Лечащий врач*. — 2022. — №5-6 (25) — С. 84-90. [Kudencova LA, Davydov DV, Chernavskij SV. i dr. Klassifikaciya saharnogo diabeta: novyj vzglyad na problemu. *Lechashchij vrach*. 2022;5-6(25):84-90 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.015>
4. Мохорт Т.В., Шепелькевич А.П., Шишко Е.И. и др. Сахарный диабет: обновление классификации и особенности диагностики различных типов: учебно-методическое пособие. — Минск: БГМУ, 2021. — 31 с. [Mohort TV, Shepel'kevich AP, Shishko EI, i dr. Saharnyj diabet: obnovenie klassifikacii i osobennosti diagnostiki razlichnyh tipov: uchebno-metodicheskoe posobie. — Minsk: BGMU, 2021. — 31 s. (In Russ.)]
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиология и ключевые клинико-терапевтические показатели сахарного диабета в Российской Федерации в разрезе стратегических целей Всемирной организации здравоохранения. // *Сахарный диабет*. — 2025. — №28. — №1. — С.4-17. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiology and key clinical and therapeutic indicators of diabetes mellitus in Russian Federation according to the World Health Organization's strategy goals. *Diabetes mellitus*. 2025;28(1):4-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13292>
6. Нечаева Ю. Что из нелекарственного ассортимента лучше всего продавалось в аптеках в 2022 году. // *Фармацевтический вестник*. — 2022. Доступно по: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Chto-iz-nelekarstvennogo-assortimenta-luchshe-vsego-prodavalos-v-aptekah-v-2022-godu.html>. Ссылка активна на 11.04.2025. [Nechaeva Yu. Chto iz nelekarstvennogo assortimenta luchshe vsego prodavalos' v aptekah v 2022 godu. *Farmaceuticheskij vestnik*. — 2022. Dostupno po: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Chto-iz-nelekarstvennogo-assortimenta-luchshe-vsego-prodavalos-v-aptekah-v-2022-godu.html>. Ssylka aktivna na 11.04.2025. (In Russ.)]
7. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики. // *Терапевтический архив*. — 2023. — Т. 95. — №10. — С. 833-838. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, i dr. Saharnyj diabet 2-go tipa: klinicheskie rekomendacii protiv real'noj klinicheskoy praktiki. *Terapevticheskij arhiv*. 2023;95(10):833-838 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.10.202424>
8. Суплотова Л.А., Алиева О.О. Эволюция технологии самоконтроля гликемии. // *Сахарный диабет*. — 2023. — 26. — №6. — С.566-574. [Suplotova LA, Alieva OO. Evolution of blood glucose self-monitoring technology. *Diabetes mellitus*. 2023;26(6):566-574. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13063>
9. Huang Q, Chen J, Zhao Y, et al. Advancements in electrochemical glucose sensors. *Talanta*. 2025;281:126897. doi: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2024.126897>
10. Pullano SA, Greco M, Bianco MG, et al. Glucose biosensors in clinical practice: principles, limits and perspectives of currently used devices. *Theranostics*. 2022;12(2):493-511. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.64035>
11. Setford S, Phillips S, Cameron H, et al. Clinical Accuracy of a Glucose Oxidase-Based Blood Glucose Test-Strip Across Extremes of Oxygen Partial Pressure. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;18(6):1445-1451. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968231158663>
12. Xu NY, Nguyen KT, Mehta C, et al. Antioxidant-Induced Pseudohyperglycemia Due to Interference of Measurements by Blood Glucose Monitors. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(6):1404-1405. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968211041328>
13. Wijewickrama P, Williams J, Bain S, et al; Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and UK Kidney Association (UKKA) Diabetic Kidney Disease Clinical Speciality Group. Narrative Review of Glycemic Management in People with Diabetes on Peritoneal Dialysis. *Kidney Int Rep*. 2023;8(4):700-714. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.040>
14. Stolarczyk K, Rogalski J, Bilewicz R. NAD (P)-dependent glucose dehydrogenase: Applications for biosensors, bioelectrodes, and biofuel cells. *Bioelectrochemistry*. 2020; 135:107574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2020.107574>

15. Cohen R, Cohen Y, Mukha D, et al. Oxygen insensitive amperometric glucose biosensor based on FAD dependent glucose dehydrogenase co-entrapped with DCPIP or DCNQ in a polydopamine layer. *Electrochimica Acta*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.137477>
16. Pleus S, Baumstark A, Schauer S, et al. User Performance Evaluation and System Accuracy Assessment of Four Blood Glucose Monitoring Systems With Color Coding of Measurement Results. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;18(3):644-652. doi: <https://doi.org/10.1177/19322968221141926>
17. Джимейт Лайф. Инструкция по эксплуатации. Версия 1.6 // Джимейт Лайф, 2025. — 60 с. [Dzhimejt Lajf. Instrukciya po ekspluatácii. Versiya 1.6. Dzhimejt Lajf, 2025. — 60 s. (In Russ.)]
18. Parkes JL, Slatin SL, Pardos, et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of in accuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*. 2000; 23(8):1143–1148. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1143>
19. Дианов О.А., Майоров Р.В., Горшкова М.А., и др. Точность измерения и интерференция при самоконтроле гликемии с помощью глюкометра САТЕЛЛИТ® ONLINE у больных сахарным диабетом. // Эффективная фармакотерапия. — 2023. — № 19 (34). — С.24–30. [Dianov OA, Majorov RV, Gorshkova MA, i dr. Tochnost' izmereniya i interferenciya pri samokontrol'e glikemii s pomoshch'yu glyukometra SATELLIT® ONLINE u bol'nyh saharnym diabetom. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023;19(34):24-30 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-34-24-30>

Рукопись получена: 17.06.2025. Одобрена к публикации: 06.08.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Быбин Виктор Александрович**, к.б.н. [Victor A. Bybin, Ph.D. of Biological Sciences]; адрес: 664029, г. Иркутск, Свердловский р-н, ул. 4-я Железнодорожная, д. 26 [address: 664029, Irkutsk, Sverdlovsk district, 4th Zheleznodorozhnaya st., bldg. 26]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3825-9945>; SPIN-код: 8299-7924; e-mail: godolin@mail.ru

Быкова Наталья Михайловна, к.м.н. [Natalia M. Bykova, Ph.D. of Medical Sciences]; e-mail: godolin@mail.ru

Харитоновна Евгения Александровна [Evgeniya A. Kharitonova]; e-mail: e.haritonova@hilart.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Быбин В.А., Быкова Н.М., Харитоновна Е.А. Изучение точности измерения системы мониторинга уровня глюкозы в крови Джимейт ЛАЙФ // Проблемы эндокринологии. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.67-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13627>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bybin VA, Bykova NM, Kharitonova EA. Study of accuracy assessment of the Gmate LIFE blood glucose monitoring system. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):67-75. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13627>

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ АКТИВАЦИЕЙ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3, И СПОСОБЫ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ



© Н.И. Чепляева*, Д.А. Бабков, А.В. Лукьянов, Р.Д. Данилов, А.А. Спасов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Согласно последним исследованиям, хроническое системное воспаление, опосредованное активацией инфламماسомы NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3), является одним из ключевых факторов в патофизиологии сахарного диабета (СД) 2-го типа. Основные особенности активации сигнальных каскадов и регуляторных механизмов инфламماسомы NLRP3 при СД 2-го типа (СД2) связаны с тем, что глюкоза, насыщенные жирные кислоты, липотоксичные церамиды, окисленные ЛПНП и холестерин выступают в качестве основных молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением активирующих инфламмасому и запускающих каскад сигнальных механизмов, приводящих к выработке ИЛ-1 β и провоспалительных цитокинов. Ряд противодиабетических препаратов не только эффективно контролирует уровень глюкозы, но и корректирует иммунометаболические нарушения, связанные с активацией инфламماسомы NLRP3. Учитывая роль интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) в воспалении, связанном с СД2, препараты анти-ИЛ-1 терапии, такие как анакинра, канакинумаб, гевокизумаб, исследуются как в экспериментальных моделях СД, так и в клинических испытаниях. Однако применение данной группы ограничивается увеличенным риском инфекционных заболеваний. Среди ингибиторов активации инфламماسомы NLRP3 наиболее исследованными являются MCC950, OLT1177, CY-09, но ни одно из соединений данной группы в настоящее время не применяется в клинической практике. Целью настоящего обзора является оценка роли инфламماسомы NLRP3 в патогенезе СД2, а также потенциала ингибиторов инфламмасомного пути как перспективных средств его терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; инфламماسома; ингибитор NLRP3; интерлейкин-1 β ; воспаление.

IMMUNOMETABOLIC DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS MEDIATED BY NLRP3 INFLAMMASOME ACTIVATION AND METHODS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION THEREOF

© Natalia I. Cheplyaeva*, Denis A. Babkov, Andrey V. Lukyanov, Roman D. Danilov, Alexander A. Spasov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

According to recent studies, chronic systemic inflammation mediated by activation of the inflammasome NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) is a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus (DM). The main features of the activation of signalling cascades and regulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasome in type 2 DM are related to the fact that glucose, saturated fatty acids, lipotoxic ceramides, oxidised LDL and cholesterol act as the main molecular patterns associated with damage, activating the inflammasome and triggering a cascade of signalling mechanisms leading to the production of IL-1 β and pro-inflammatory cytokines. A number of antidiabetic drugs not only effectively control glucose levels, but also correct immunometabolic disorders associated with NLRP3 inflammasome activation. Given the role of interleukin-1 β (IL-1 β) in the inflammation associated with type 2 DM, anti-IL-1 therapies such as anakinra, canakinumab and gevokizumab are being investigated in both experimental models of DM and clinical trials. However, the use of this group is limited by the increased risk of infection. Among the inhibitors of NLRP3 inflammasome activation, MCC950, OLT1177, CY-09 are the most studied, but none of the compounds in this group are currently used in clinical practice. The aim of this review is to assess the role of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of type 2 diabetes, as well as the potential of inflammasome pathway inhibitors as promising therapeutic agents.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; inflammasome; NLRP3 inhibitor; interleukin-1 β ; inflammation.

Сахарный диабет (СД) является мультифакторным заболеванием с растущей распространенностью. По данным Международной федерации диабета, количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн, что опережает ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение до 783 млн человек [1]. Основными составляющими, играющими ведущую роль в патогенезе СД2, является прогрессирующее снижение массы и функционального резерва β -клеток и резистентность

периферических тканей к инсулину, ключевым фактором в развитии которых играет хроническое системное воспаление, опосредованное активацией инфламماسомы NLRP3. В последние годы достигнут значительный прогресс в исследовании механизмов активации инфламماسомы и их роли в патогенезе различных заболеваний, что способствует разработке терапевтических подходов, направленных на снижение системного хронического воспаления, опосредованного инфламмасомой NLRP3 [2].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

**ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ,
РЕГУЛИРУЕМЫЕ ИНФЛАММАСОЙ NLRP3**

Врожденный иммунитет обеспечивает быструю и консервативную защиту при повреждении клеток, вызванном патогенами, травмами и клеточным стрессом. Ключевую роль в восприятии провоспалительных сигналов и запуске врожденного иммунного ответа выполняют крупные белковые комплексы, называемые инфламмасомами [2, 3].

Активация инфламмасом запускает воспалительные реакции, которые регулируют широкий спектр биологических процессов, включая транскрипционные пути, опосредованные ядерным фактором каппа В (nuclear factor kappa B, NF-κB) и митоген-активируемой протеинкиназой (mitogen-activated protein kinase, MAPK), презентацию антигена, аутофагию, эмбриональное развитие и сборку цитоплазматического сигнального трансдукционного комплекса [4].

Инфламмасома состоит из цитозольного сенсорного комплекса NLR; апоптоз-ассоциированного спек-

добного белка, содержащего CARD домен (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) на С-конце и пиринового домена (PYD) на N-конце и цистеиновой протеазы и прокаспазы-1, содержащей каспазу-1 и CARD (рис. 1) [2–4].

Белки NLR являются цитозольными паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR), которые распознают высококонсервативные структуры микроорганизмов, так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (patogen-associated molecular patterns, PAMP), и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением — DAMP (damage-associated molecular patterns). Среди всех PRR NLR — одно из многочисленных и разнообразных семейств с 22 идентифицированными рецепторами у человека. Структурно членов данного семейства объединяет сходная архитектура доменов [4]. Семейство NLR подразделяется на четыре подгруппы: NLRA, NLRB, NLRC и NLRP, в зависимости от природы N-концевого домена: NLRA и NLRC имеют домены кислотной трансактивации и рекрутирования каспаз (CARD), семейство NLRB обладает доменом, подобным

Семейство NLR	Обозначение	N-терминальный эффекторный домен	Нуклеотид-связывающий домен	Карбоксильный конец
NLRA	CITA	CARD — AD	NACHT	LRR
NLRB	NAIP	BIR — BIR — BIR	NACHT	LRR
NLRC	NOD1	CARD	NACHT	LRR
	NOD2	CARD — CARD	NACHT	LRR
	NLRC3	X	NACHT	LRR
	NLRC4	CARD	NACHT	LRR
	NLRC5	X	NACHT	LRR
NLRP	NLRP1	PYD	NACHT	LRR
	NLRP2~NLRP14	PYD	NACHT	LRR — FIND — CARD
	NLRP10	PYD	NACHT	LRR

- PYD

— Пиринный домен
- CARD

— Домен активации и рекрутирования каспазы
- LRR

— Обогащенный лейцином повторяющийся мотив
- X

— Неопределенный
- AD

— Домен активации
- BIR

— Бакуловиральный ингибитор апоптозного белкового повтора
- FIND

— «Функция-для-обнаружения» домена
- NACHT

— NAIP, CITA, HETE и TP1

Рисунок 1. Семейство NLR человека.

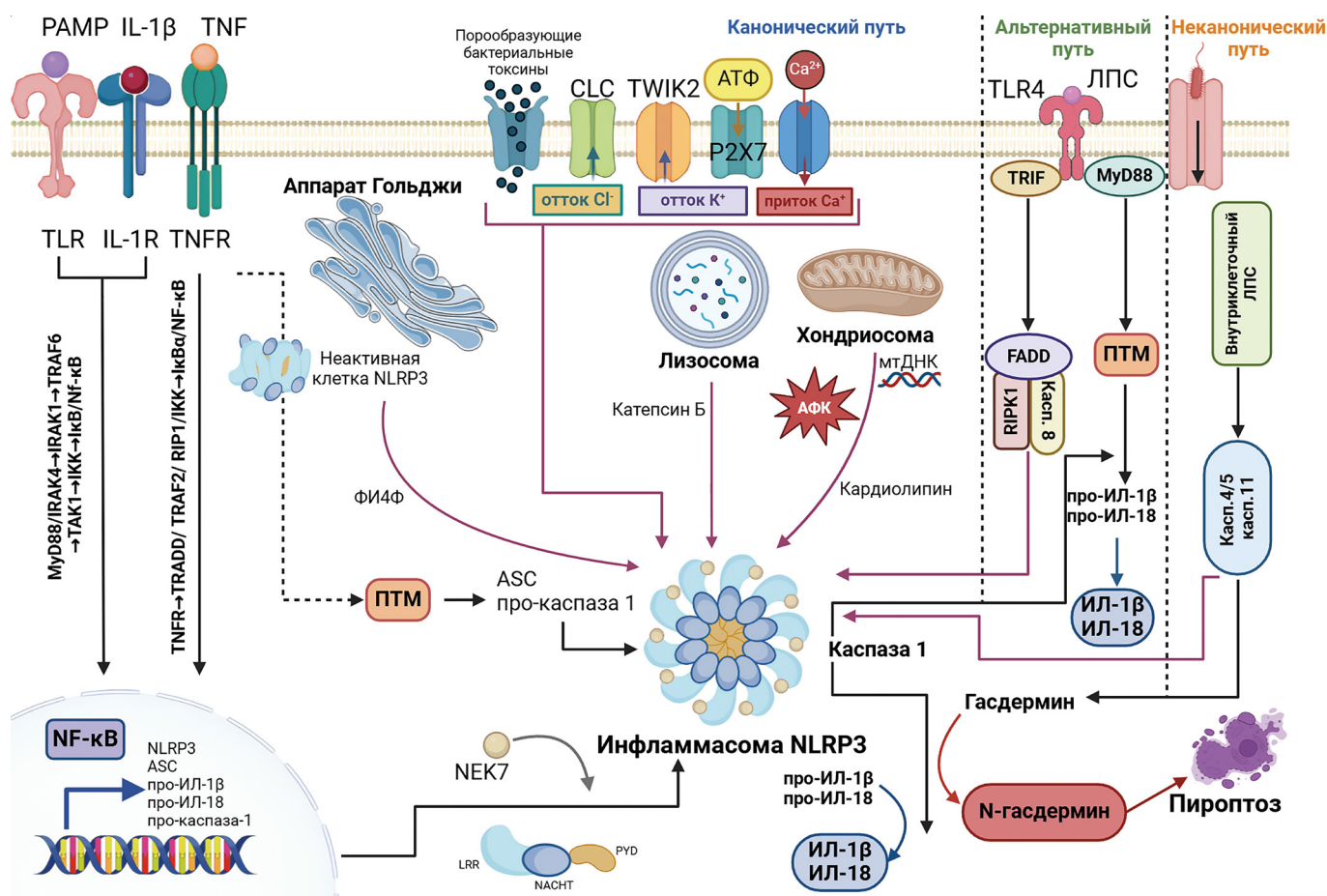


Рисунок 2. Клеточные пути активации инфламмасы NLRP3.

бакуловирусному ингибирующему повтору (BIR), семейство NLRP содержит PYD [2, 4]. Инфламмосомные комплексы обозначают по типу NRL белка, входящего в их состав. Таким образом, выделяют инфламмосомы NRLP1, NRLP3, NRLP6, NRLP7, NRLP12 и NRLC4 (рис. 1) [5].

Из всех типов инфламмосом наибольшее внимание исследователи уделяют NRLP3, уникальному представителю семейства рецепторов NRL, распознающему PAMP и DAMP и опосредует развитие стерильной воспалительной реакции при различных заболеваниях. Лигандами NRLP3 могут выступать бактериальные и вирусные PAMP, такие как ЛПС и нуклеиновые кислоты, порообразующие бактериальные токсины, такие как нигерицин и грамицидин, активные формы кислорода (АФК) и твердые частицы асбеста, кремния, кристаллы мочевой кислоты, холестерин, β -амилоид, кристаллы солей кальция [2, 4, 5, 6].

NLR в NRLP3 включает N-концевой эффекторный домен, центральный нуклеотидсвязывающий домен (NACHT), который участвует в АТФ-зависимой олигомеризации и C-концевую область, состоящую из повторов, богатых лейцином (LLR). NACHT- и LLR-домены высококонсервативны во всех NLR, а N-концевой домен весьма вариателен и определяет паттерн, с которым взаимодействует рецептор, и конечный эффект. Домен PYD играет роль в рекрутировании белка ASC после активации инфламмосомы NRLP3, домен NACHT функционирует как АТФаза, в которой мотив Walker

А содержит сайт связывания АТФ, а мотив Walker В необходим для активности АТФазы с последующей олигомеризацией и функционированием NRLP3. Домен LLR, состоящий из 12 повторов, выполняет более сложные функции. LLR играет аутоингибиторную роль при формировании неактивной двухкольцевой структуры «клетки» («бочки») посредством взаимодействия «face-face» и «back-back», используя свои вогнутые и выпуклые стороны. Помимо этого, домен LLR может подвергаться нескольким посттрансляционным модификациям, таким как деубиквитинирование и фосфорилирование при восприятии PAMP и DAMP, играя роль в активации NRLP3 [4–6].

Попытки выяснить общий механизм, который связывает различные сигналы, привели к открытию трех различных путей регуляции активации NRLP3. К ним относятся канонический или классический путь, неканонический путь и, совсем недавно обнаруженный, альтернативный путь [3].

Активация NRLP3 по каноническому пути является двухэтапным процессом, который включает начальный этап праймирования (или прайминга), за которым следует последующий этап активации (рис. 2) [2–7].

Традиционно считалось, что праймирование в первую очередь зависит от транскрипционной регуляции, при этом стимуляция TLR приводит к повышению экспрессии про-ИЛ-1 β , про-ИЛ-18 и самих белков инфламмосомы NRLP3 через NF- κ B-зависимые сигнальные пути.

Однако данные представления были оспорены, когда было доказано, что TLR-индуцированный прайминг NLRP3-инфламмасы может осуществляться нетранскрипционно и не требует синтеза новых белковых молекул или повышения уровня NLRP3 [4].

На ранней фазе активация инфламмасы не зависит от синтеза нового белка, а напрямую регулируется сигнализацией TLR через сигнальную молекулу киназу 1, ассоциированную с рецептором ИЛ-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK-1). IRAK-1-зависимый путь активации инфламмасы NLRP3 имеет решающее значение для пироптоза и секреции воспалительных белков, предварительно синтезированных клеткой, что подтверждает прямую связь между сигнализацией TLR и активацией инфламмасы NLRP3 и является критическим фактором транскрипционно независимого, инфламмасомозависимого раннего ответа на патоген [8].

Другая функция прайминга — индукция ПТМ NLRP3, таких как убиквитинирование, фосфорилирование и сумоилирование [9–11]. Необходимо отметить, что множество различных белков участвует в ПТМ компонентов инфламмасы NLRP3, изменяя функцию, активность, внутриклеточное расположение и, следовательно, регулируя активацию инфламмасы NLRP3. Регуляция инфламмасы NLRP3 с помощью ПТМ открывает новые мишени для профилактики и терапии заболеваний, опосредованных NLRP3.

Второй этап представляет собой запуск ряда клеточных событий под влиянием PAMP или DAMP, приводящих непосредственно к активации инфламмасы NLRP3. Так как широкий спектр агентов может выступать в качестве активатора, то маловероятно, что все агенты напрямую связываются с NLRP3 и активируют ее, поскольку они имеют различные структурные особенности, следовательно, NLRP3 может распознавать определенные медиаторы или вторичные сигналы [2, 4].

В качестве сигналов, которые запускают второй этап активации инфламмасы по каноническому пути активации, могут выступать изменение ионного гомеостаза (отток калия, мобилизация кальция), митохондриальная дисфункция, повреждение лизосом, стресс эндоплазматического ретикулума и дисперсия Гольджи [10, 12].

Помимо классического пути, инфламмаза NLRP3 может быть активирована при непосредственном взаимодействии в цитозоле бактериального ЛПС с каспазой-11 при инфицировании грамотрицательными бактериями (рис. 3) [4].

При избыточном содержании в свободной форме или в составе вакуолей ЛПС способен проникать во внутриклеточное пространство независимо от TLR4. При этом ЛПС из внутриклеточных грамотрицательных бактериальных патогенов, которые находятся внутри мембраны или фагосомы, при участии гуанилат-связывающих белков и интерферон-индуцированных ГТФаз попадают в цитозоль и запускают активацию каспазы-11 мыши и каспазы-4/5 человека [13]. GSDMD является субстратом активной каспазы-4/5/11, что приводит к образованию пор и пироптотической гибели клеток [6, 13]. Активация каспазы-11, вызванная ЛПС, приводит к активации инфламмасы NLRP3, вероятно, через механизмы, которые включают обработку паннексин-1 и отток калия. Так как сама каспаза-11 не обладает способностью расщеплять про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18, активация инфламмасы NLRP3 запускает расщепление каспазы-1 и приводит к секреции ИЛ-1 β и ИЛ-18, характерных для канонического сигнального пути [13].

В дополнение к канонической и неканонической активации NLRP3, существует еще один клеточно- и видоспецифичный, так называемый альтернативный путь, по которому сигнал передается через TLR4 при связывании с ЛПС в моноцитах человека и свиньи, но отсутствует у мышей. Данный путь активации не зависит от АТФ-зависимого оттока калия. Сборка инфламмасы происхо-

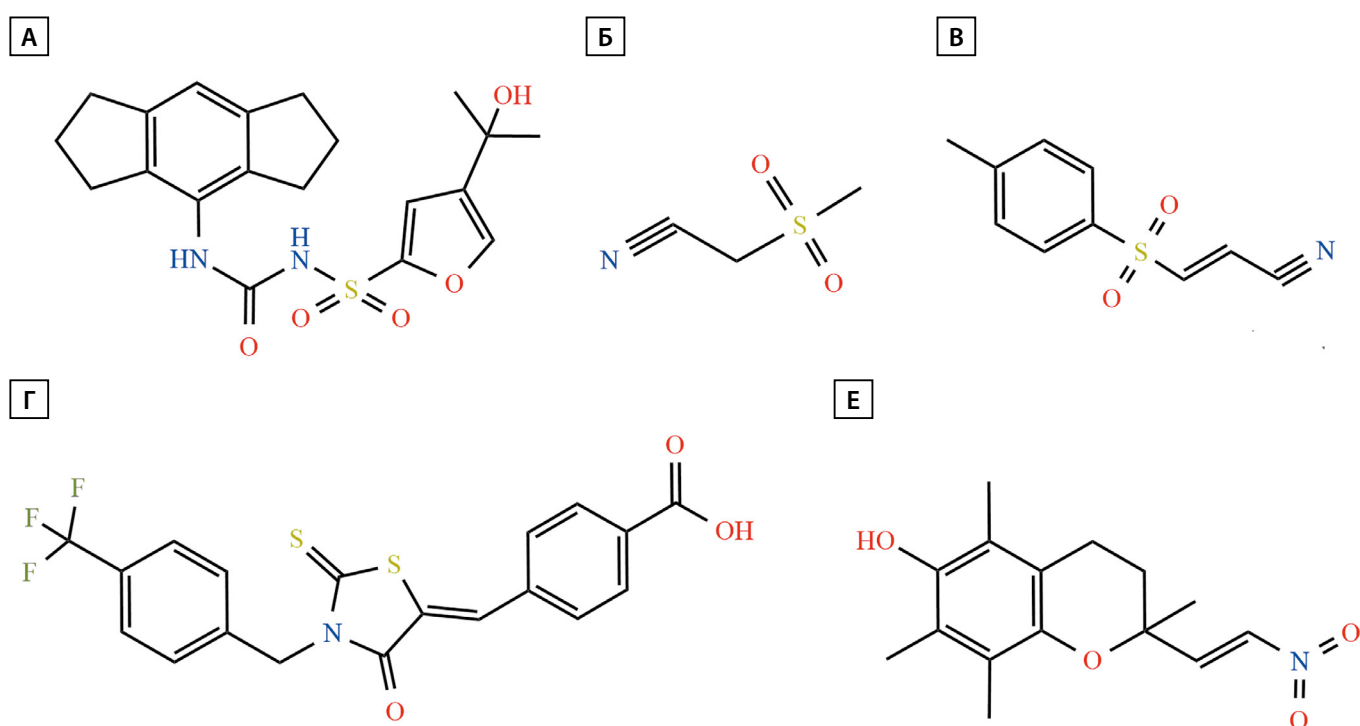


Рисунок 3. Структуры низкомолекулярных ингибиторов инфламмасы NLRP3.

дит после активации TLR4 с помощью ЛПС, запускающего сигнальный каскад TRIF-RIPK1-FADD, который, в свою очередь, приводит к активации инфламماسомы NLRP3. Пироптоза не происходит, поэтому ИЛ-1 β высвобождается постепенно, в отличие от реакции «все или ничего», характерной для канонической активации [4, 6].

Активированная каспаза-1 в свою очередь расщепляет и активирует цитозольный проинтерлейкин (ИЛ)-1 β и проинтерлейкин (ИЛ)-18, преобразуя те в зрелые биологически активные формы. Одновременно с расщеплением ИЛ-1 β и ИЛ-18 расщепляется гасдермин D (GSDMD), что приводит к регулируемой форме воспалительной гибели клеток, известной как пироптоз [34]. После расщепления GSDMD N-концевой домен освобождается и может свободно олигомеризоваться и встраиваться в плазматическую мембрану, что приводит к образованию пор, потере осмотического гомеостаза, набуханию клетки и гибели. Следует отметить, что экспрессия N-концевого домена сама по себе достаточна для запуска пироптоза. N-концевой домен связывается с фосфолипидами, такими как кардиолипин, фосфатидилинозитол-4-фосфат и фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат, фосфатидилсерин, которые присутствуют на бактериях, митохондриях и в плазматической мембране. Связывание N-концевого домена GSDMD вызывает олигомеризацию протомеров, что приводит к образованию пор в мембране. Так как фосфолипиды находятся во внутреннем слое здоровых клеток, N-концевой GSDMD вызывает образование пор и лизис только изнутри [14].

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ АКТИВАЦИЕЙ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

Факторы врожденного иммунитета и инфламماسома NLRP3 играют важную роль в патогенезе СД и его осложнений [15–20]. Исследования Dror E. и соавт. демонстрируют, что прием пищи вызывает физиологическое повышение уровня ИЛ-1 β , который секретируется перитонеальными макрофагами, что способствует секреции инсулина. Этот эффект зависит от бактериальных продуктов, которые стимулируют макрофаги вырабатывать больше про-ИЛ-1 β , и от глюкозы, которая стимулирует созревание ИЛ-1 β . Выработка ИЛ-1 β макрофагами М1 типа и в меньшей степени М0 усиливается инсулином. Как инсулин, так и ИЛ-1 β регулируют утилизацию глюкозы, но ИЛ-1 β преимущественно стимулирует поглощение глюкозы иммунными клетками. Однако гиперактивация данной системы ограничивается нормализацией гликемии. Так, снижение гликемии посредством ингибирования натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) или блокирования гликолиза с помощью 2-дезоксиглюкозы предотвращает постпрандиальную продукцию ИЛ-1 β . Кроме того, исследователи показывают, что введение ИЛ-1 β *in vivo* значительно усиливает секрецию инсулина в присутствии глюкозы. Физиологическое влияние постпрандиальной секреции ИЛ-1 β на гомеостаз глюкозы не согласуется с данными о неблагоприятных эффектах цитокина на функцию и выживаемость β -клеток островков. Несмотря на то, что ИЛ-1 β участвует в гибели β -клеток, в низких концентрациях или при кратковременном воздействии ИЛ-1 β парадоксальным образом стимулирует пролиферацию β -клеток и снижает

апоптоз, что свидетельствует о достаточно сложных регуляторных механизмах [17, 21].

Данные свидетельствуют, что хроническая стимуляция секреции ИЛ-1 β приводит к увеличению уровня инсулина, негативно влияя на метаболизм. Возможно, инсулин повышает иммунный статус макрофагов, стимулированных к захвату и метаболизму глюкозы, и экспрессию рецепторов инсулина на клетках макрофагов. Повышенный уровень инсулина на ранних стадиях СД2 может поддерживать макрофаги в активированном состоянии и, следовательно, может способствовать хроническому слабовыраженному воспалению, связанному с метаболическими заболеваниями [3, 21].

Некоторые исследования подтверждают, что инфламماسома NLRP3 может активироваться в ответ на хроническую гипергликемию; однако мало что известно о влиянии острых сдвигов глюкозы на активацию инфламماسомы NLRP3. Согласно Lee J.Y. и соавт., увеличение в среде концентраций глюкозы от 5,5 до 25 мМ или снижение концентрации глюкозы от 25 до 5,5 мМ повышает активацию инфламماسомы NLRP3, генерацию АФК и экспрессию фосфорилированного p38 MAPK, JNK и NF- κ B по сравнению с постоянной нормогликемией или гипергликемией [22].

Гипергликемия, гиперлипидемия и воспаление являются мощными факторами, способствующими выработке АФК в β -клетках. В дополнение к окислительному стрессу, напрямую вызванному гипергликемией, гиперлипидемией и воспалением, митохондриальная дисфункция и вторичный по отношению к этим состояниям стресс эндоплазматического ретикулаума еще больше увеличивает выработку АФК. Окислительный стресс изменяет основные пути, важные для функционирования и выживания β -клеток, и активирует AMP-активируемую протеинкиназу (AMPK), c-Jun N-терминальную киназу (JNK) и ингибирует мишень рапамицина млекопитающих (mTOR). Инактивация mTOR1, опосредованная активацией AMPK, имеет ряд отрицательных эффектов, одним из которых является повышение экспрессии белка, взаимодействующего с тиоредоксином (thioredoxin interacting protein TXNIP), и перемещение его в митохондрии в условиях окислительного стресса. TXNIP является повсеместно экспрессируемым белком, который влияет на клеточный окислительно-восстановительный баланс посредством негативной регуляции антиоксидантных систем тиоредоксина. В покоящихся клетках TXNIP связан с тиоредоксином и недоступен для взаимодействия с NLRP3. При увеличении АФК TXNIP высвобождается из окисленного тиоредоксина и связывается NLRP3. В дополнение к оси АФК-TXNIP снижение цитоплазматического калия имеет важное значение для активации инфламماسомы NLRP3 и последующего высвобождения ИЛ-1 β . Индуцированная TXNIP сборка инфламماسомы NLRP3 приводит к активации прокаспазы-1, которая затем вызывает гибель клеток посредством образования микропор в плазматической мембране и секрецию ИЛ-1 β [15, 17, 23].

Кроме того, СД2 часто сопровождается избыточной секрецией островкового амилоидного полипептида (IAPP), большое количество которого агрегирует в преципитаты амилоида IAPP, которые откладываются в островковых клетках Лангерганса. IAPP представляет собой пептидный гормон, секретируемый β -клетками вместе с инсулином. Ранее было высказано предположение,

что активация инфламмасы и гибель панкреатических β -клеток, опосредованная IAPP, зависит от продукции АФК. По данным Morikawa S. и соавт., IAPP напрямую взаимодействует с доменом LRR NLRP3 и активирует инфламмасому. Таким образом, прямая активация инфламмасы NLRP3 в β -клетках островков Лангерганса IAPP может способствовать воспалению и гибели β -клеток при СД2 в дополнение к механизму, опосредованному АФК [24].

Накапливающиеся доказательства подчеркивают центральную роль инфламмасы NLRP3 в формировании резистентности к инсулину, вызванной ожирением [16, 18, 20]. Исследования Esser N. и др. обнаружили различия в воспалительном профиле висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическими нарушениями по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. У пациентов с метаболическими нарушениями повышается экспрессия NLRP3 и ИЛ-1 β в висцеральной жировой ткани, а сама ткань инфильтрируется провоспалительными макрофагами с повышенной активностью каспазы-1 и, как следствие, увеличенным высвобождением ИЛ-1 β . Высокие уровни ИЛ-1 β могут способствовать нечувствительности к инсулину у людей с ожирением. Роль ИЛ-1 β при хроническом воспалении, связанном с ожирением и инсулинорезистентностью, реализуется посредством двух механизмов: прямое ингибирование передачи сигналов инсулина в тканях-мишенях инсулина путем фосфорилирования серина субстрата-1 инсулинового рецептора и непрямая индукция резистентности к инсулину путем стимуляции генерации фактора некроза опухолей (ФНО- α) [25].

Инфламмама NLRP3 может активироваться метаболическими сигнальными молекулами, такими как глюкоза, насыщенные жирные кислоты, липотоксичные церамиды, окисленные ЛПНП и холестерин, во время ожирения, что приводит к выработке ИЛ-1 β и провоспалительных цитокинов [10, 16, 19, 20]. Насыщенные жирные кислоты, такие как олеат и пальмитат, могут вызывать воспаление, опосредованное через TLR4, а потеря функции TLR4 может частично защищать от инсулинорезистентности, вызванной ожирением. В частности, связанные с ожирением повышенные уровни липотоксичных церамидов вызывают активацию каспазы-1 NLRP3-зависимым образом. Однако возможно, что в активации каспазы-1 может участвовать и ряд других индукторов [20].

ПОТЕНЦИАЛ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА КАК ИНГИБИТОРОВ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3

Ряд широко применяемых препаратов для лечения СД2 продемонстрировали эффективность в качестве регуляторов активности NLRP3 [26].

В исследованиях Hill J.R. и др. оценили способность ингибировать NLRP3 у противодиабетических препаратов, производных сульфонилмочевины двух поколений. Среди всех изученных производных сульфонилмочевины глибенкламид является наиболее эффективным ингибитором NLRP3. Поскольку низкая внутриклеточная концентрация является одним из факторов, который совместно с сигналом от PRR вызывает активацию NLRP3, как в мышечных перитонеальных макрофагах, так и в человеческих макрофагах/моноцитах, была высказана идея, что блок K^+ АТФ

каналов может быть весьма вероятным механизмом ингибирования инфламмасы NLRP3, опосредованным глибенкламидом [27]. Однако Lamkanf M. и др. сообщают, что блок K^+ АТФ каналов не является обязательным условием для ингибирования инфламмасы NLRP3. Помимо этого, препарат из группы сульфонилмочевины глипизид также ингибирует SUR 1 K^+ АТФ канала, но не влияет на активацию инфламмасы NLRP3. Хотя точный механизм до сих пор остается неясным, глибенкламид, возможно, влияет на активацию инфламмасы NLRP3 посредством блокады рецептора P2X7, что приводит к снижению активации каспазы-1, опосредованной инфламмасомой NLRP3, и уменьшает секрецию зрелой формы ИЛ-1 β [28]. Таким образом, глибенкламид может выступать и как стимулятор секреции инсулина посредством закрытия K^+ -АТФ каналов β -клеток, и как слабое противовоспалительное средство, ингибируя NLRP3 (IC_{50} 20 мкМ) [27].

Глибенкламид выполняет защитную роль при расстройствах, связанных с воспалением, не только благодаря блокаде сигналов NLRP3 инфламмасы/ИЛ-1 β , но и за счет не-NLRP3 механизмов, таких как сигнальные пути Sur1-Trpm4/ФНО- α и Sur1-Trpm4/Nos2/АФК. Препарат угнетает продукцию провоспалительных цитокинов и окислительный стресс, повышая активность антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза, и подавляет миграцию нейтрофилов и эозинофилов [29].

Метформин, представитель класса бигуанидов и препарат выбора при терапии СД2, действует через непрямую стимуляцию AMPK. Последующий запуск АМФ-зависимых внутриклеточных путей приводит к снижению активности mTOR, главного регулятора транскрипции генов и синтеза белка [30]. Активируя путь AMPK/mTOR, метформин ингибирует инфламмасому NLRP3 при диабетической кардиомиопатии [31]. Yang F. с соавт. в своих исследованиях демонстрируют, что после лечения метформином C57BL/6 мышей со стрептозотоцин-индуцированным СД уровни экспрессии mTOR, NLRP3, каспазы-1, ИЛ-1 β и GSDMD-N снижаются, а назначение ингибитора AMPK приводит к отмене эффекта [32]. В исследованиях Rai R.C. и соавт. показывают, что применение метформина снижает экспрессию ASC и каспазы-1 у крыс с диет-индуцированным диабетом [33]. После двух месяцев терапии метформином у пациентов с СД2 снижается расщепление каспазы-1, активация ИЛ-1 β и восстанавливается чувствительность к инсулину [16].

Пиоглитазон, селективный агониста рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами γ , с высоким сродством к домену связывания лиганда PPAR γ описана NLRP3 ингибирующая активность, которая связана с тем, что препарат снижает высвобождение АФК и подавляет NF- κ B и таким образом уменьшает повреждение клубочков при диабетической нефропатии [16, 34].

Недавние исследования демонстрируют, что ингибиторы SGLT2, один из перспективных и современных классов препаратов для лечения СД2, могут ингибировать активацию воспаления, опосредованного NLRP3 на моделях ожирения, повреждения легких, инфаркта миокарда, диабетической нефропатии, депрессии и атеросклероза [35]. Согласно Benetti E. и др., эмпаглифлозин оказывает влияние на комплекс NLRP3 при моделировании ожирения и инсулинорезистентности у C57BL/6

мышей, а терапия данным препаратом не только снижает массу тела, но и контролирует уровень гликемии, при этом дозозависимо снижается активация комплекса NLRP3 и секреция ИЛ-1 β [36]. Данные, полученные Liu P. и соавт., свидетельствуют о том, что эмпаглифлозин защищает ткани поджелудочной железы от повреждения при СД путем ингибирования активации инфламماسомного пути, связанного с пироптозом NLRP3/каспазы-1/GSDMD, и корректирует патологические изменения и инфильтрацию воспалительными клетками тканей поджелудочной железы db/db мышей [37]. Ye Y. и др. получены данные о том, что дапаглифлозин, помимо того, что уменьшает уровень глюкозы в тестах толерантности к глюкозе, корректирует патологические изменения в миокарде и снижает уровни мРНК NALP3, ASC, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и каспазы-1 при диабетической кардиомиопатии у мышей с СД2 [38]. Birnbaum Y. и др. демонстрируют, что использование дапаглифлозина ослабляет прогрессирование диабетической нефропатии у мышей и снижает экспрессию мРНК ASC, каспазы-1, ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α [39]. Согласно Chen H. и соавт., дапаглифлозин снижает прогрессирование диабетической кардиомиопатии и степень фиброза миокарда за счет активации AMPK/TOR пути и последующего ингибирования активации инфламмасы NLRP3 [40].

По данным Zhu W. и соавт., применение лираглутида, синтетического аналога нативного глюкагоноподобного пептида-1, корректирует инсулинорезистентность и уменьшает морфологические проявления стеатоза печени за счет снижения экспрессии инфламмасы NLRP3 и ИЛ-1 β в печени у мышей, получавших высокожировую диету [41]. Помимо этого, лираглутид оказывает противовоспалительное и антидемиелинизирующее действие при экспериментальном аутоиммунном энцефалите у мышей, которое может быть связано с регуляцией AMPK, NLRP3 и аутофагией [42, 43].

Согласно данным Birnbaum Y. и соавт., саксаглиптин предотвращает возникновение и развитие повреждения почек у мышей Akita за счет снижения активации инфламмасы NLRP3 и провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-18 [44].

Li X.X. и соавт. в своих исследованиях показывают, что акарбоза корректирует нарушения сосудистой проницаемости при СД и блокирует генерацию Nox4-зависимого супероксида, который регулирует активацию инфламмасы NLRP3 в эндотелиальных клетках аорты крысы [45].

АНТИ-ИЛ-1 ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Учитывая ключевую роль ИЛ-1 β в иммуноопосредованных механизмах дисфункции β -клеток и инсулинорезистентности, анти-ИЛ-1 терапия может эффективно корректировать слабовыраженное хроническое воспаление и обосновать клиническое применение антагонистов рецептора ИЛ-1 у пациентов с СД2 [46, 47].

Эффективность анти-ИЛ-1 терапии доказана как в экспериментальных исследованиях, так и в клинической практике. Анти-ИЛ-1 антитела уменьшают инфильтрацию островков и гибель β -клеток, а также улучшают секрецию инсулина и контроль глюкозы у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. Кроме того, показано, что рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1

анакинра частично устраняет дисфункцию β -клеток при повреждениях, вызванных глюкотоксичностью и липотоксичностью в культурах островков человека [47].

Полученные результаты об эффективности анакинры подтверждены в нескольких клинических исследованиях у пациентов с СД2. Рекомбинантный препарат антагониста рецептора ИЛ-1 улучшает секреторную функцию β -клеток, оцененную как по соотношению проинсулин/инсулин, так и в тесте толерантности к глюкозе, и снижает уровень HbA_{1c} и провоспалительных цитокинов после 13 недель ежедневного подкожного введения. Эффект после применения препарата сохраняется в течение девяти месяцев после завершения терапии у пациентов. Однако анакинра имеет короткий период полувыведения и требует ежедневного дозирования, которое сопровождается реакцией в месте инъекции. Для повышения эффективности терапии разработаны специфические моноклональные антитела, такие как LY2189102, гевкизумаб и канакинумаб, которые позволяют сократить кратность приема препарата до одного раза в 1–3 месяца. Клинические исследования препаратов на основе моноклональных антител подтверждают эффективность антиИЛ-1 терапии при СД2. Так, еженедельное подкожное введение LY2189102 в течение 12 недель хорошо переносилось, умеренно снижало HbA_{1c} и уровень глюкозы натощак, а также продемонстрировало значительные противовоспалительные эффекты у пациентов с СД2 [46].

Метаанализ данных восьми исследований I–IV фазы, проведенный Kataria Y. и соавт., демонстрирует, что антагонизм ИЛ-1 связан со снижением HbA_{1c} ($p < 0,00001$); кроме того, метарегрессионный анализ показывает значительную корреляцию между исходным СРБ и С-пептидом и снижением HbA_{1c} [48].

Однако применение антиИЛ-1 терапии не способно эффективно устранять все патологические процессы, связанные с активацией инфламмасы, помимо этого может увеличить риск инфекционных заболеваний [6, 46, 47]. Ингибирование NLRP3 низкомолекулярными соединениями, возможно, является наиболее рациональной стратегией лечения NLRP3-опосредованного хронического воспаления. По сравнению с биологическими препаратами на основе белков, низкомолекулярные ингибиторы, как правило, могут вводиться перорально и, таким образом, их применение менее инвазивно, а препараты более специфичны и экономически выгодны.

ИНГИБИТОРЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP3 В ТЕРАПИИ ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

При поиске структурных аналогов глибенкламида Pfizer был проведен скрининг библиотеки производных диарилсульфонилмочевины и обнаружены соединения, которые в наномолекулярных концентрациях блокируют высвобождение ИЛ-1 β , одно из которых MCC950 (CP-456,773 или CRID3, рис. 3, А) ингибирует активацию NLRP3 инфламмасы как по каноническому, так и по неканоническому пути передачи сигнала. MCC950 специфически связывается посредством высокоаффинного нековалентного взаимодействия с мотивом Walker B домена NACHT, тем самым блокируя способность NLRP3 гидролизовать АТФ и принимать или сохранять активную открытую конформацию, что ингибирует олигомеризацию NLRP3

и активацию инфламмасы. Следует отметить, что соединение не влияет на гидролиз АТФ и не может взаимодействовать с NLRP3 в его активном состоянии [6, 49].

Эффективность MCC950 оценена при моделировании различных патологических состояний, связанных с нарушением метаболизма глюкозы и инсулинорезистентностью периферических тканей. После терапии MCC950 в течение 4 месяцев снижается уровень инсулина в плазме и повышается чувствительность к инсулину у мышей с лобно-височной деменцией и нарушением гомеостаза глюкозы [50]. Терапия MCC950 улучшает тревожное и депрессивное поведение и когнитивную дисфункцию, снижает экспрессию воспалительных компонентов, связанных с NLRP3, в гиппокампе при диабетической энцефалопатии у мышей [51]. Показана эффективность MCC950 при диабетической ретинопатии. После инкубации эндотелиальных клеток сетчатки пациентов с диабетической ретинопатией, стимулированных высоким уровнем глюкозы, с MCC950 снижается апоптоз, ингибируется взаимодействие NEK7 с NLRP3 [52]. Также MCC950 уменьшает уровни ФНО- α , каспазы-1 и ИЛ-1 β в гломерулярных мезангиальных клетках крыс, инкубированных с глюкозой в высокой концентрации, и корректирует признаки диабетической нефропатии *in vivo* [53, 54]. Исследования препарата были остановлены Pfizer в связи с гепатотоксичностью, выявленной в клинических испытаниях на добровольцах.

OLT1177 (дапансурил, рис. 3, Б) — производное β -сульфонилнитрила, селективный ингибитор инфламмасы NLRP3, без эффектов на инфламмасы AIM2 и NLRC4. Соединение предотвращает олигомеризацию и активацию NLRP3 путем прямого ингибирования АТФ-азной активности инфламмасы NLRP3, что подавляет взаимодействие NLRP3 с ASC и высвобождение ИЛ-1 β *in vitro* в PBMC человека и мышей и нейтрофилах крови человека [55]. Результаты I фазы клинических испытаний и фармакокинетических исследований демонстрируют, что OLT1177 в различных дозировках (капсулы по 100, 300 и 1000 мг): имеет длительный период полувыведения (приблизительно 23 ч), безопасен и хорошо переносится [56]. В 2024 г. Olatec Therapeutics LLC приступило к проведению многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования безопасности и эффективности перорального ингибитора NLRP3 дапансурила у пациентов с СД2, результаты которого будут известны в 2026 г. [46].

Ряд ингибиторов NLRP3 исследуется на моделях СД и инсулинорезистентности. Так, BAY 11-7082 (рис. 3, В), производное фенилвинилсульфона, ранее описанное как необратимый ингибитор NF- κ B, путем алкилирования цистеиновых структур АТФазной части NLRP3 подавляет сборку пироптосомы ASC и сигнализацию инфламмасы NLRP3 [57]. Помимо этого, BAY ингибирует образование пор путем ковалентной модификации критического остатка цистеина C191 GSDMD [58]. BAY 11-7082 ограничивает активацию NF- κ B, тем самым снижает экспрессию воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, и уменьшает окислительное повреждение почек у крыс с диабетической нефропатией и ингибирует активацию NLRP3, экспрессию каспазы-1 и ИЛ-1 β и пироптоз при ишемии-реперфузии у крыс со стрептозотоциновым диабетом [59, 60].

CY-09 (рис. 3, Г) значительно подавляет образование инфламмасы NLRP3 как *in vivo*, так и *in vitro* в клетках человека и мыши и является прямым и эффективным ингибитором NLRP3. Соединение напрямую взаимодействует с мотивом Walker A NLRP3 и блокирует связывание АТФ с NLRP3 и таким образом дозозависимо подавляет АТФ-, моносодийурат- и нигерицин-индуцированную стимуляцию образования каспазы-1 и последующую секрецию ИЛ-1 β , [16]. В исследованиях *in vivo* CY-09 повышает чувствительность к инсулину при инсулинорезистентности у мышей, получающих диету с высоким содержанием жиров [61].

NATx0 (рис. 3, Е), нитроалкеновый аналог витамина Е, ингибирует инфламмасому NLRP3 и продукцию ИЛ-1 β как *in vitro*, так и *in vivo*. NATx0 блокирует транслокацию NF- κ B в ядро, олигомеризацию ASC. При терапии мышей с ожирением, индуцированным диетой, соединение нормализует уровень глюкозы в тесте толерантности и увеличивает чувствительность к инсулину [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль инфламмасы NLRP3 в системном и островковом воспалении, функции β -клеток, формировании инсулинорезистентности при СД остается темой, представляющей интерес для доклинических и клинических исследований. У широкого спектра противодиабетических препаратов продемонстрированы свойства ингибиторов NLRP3, реализуемые посредством различных сигнальных каскадов. В настоящее время в клинической практике отсутствуют препараты, способные специфически ингибировать активацию инфламмасы NLRP3, но разработаны средства, действие которых направлено на снижение уровня ИЛ-1 β , такие как анакинра, канакинумаб и гевакизумаб. Однако применение данной группы лекарственных препаратов ограничено повышением риска возникновения инфекционных заболеваний и ряда других побочных эффектов. Из прямых ингибиторов инфламмасы NLRP3 наиболее изученными являются MCC950, OLT1177, BAY 11-7082, CY-09, однако ни один из них не одобрен для применения в клинической практике при терапии СД. Еще предстоит выяснить, может ли более целенаправленный подход к пути NLRP3 обеспечить коррекцию иммуноопосредованного воспаления при СД без побочных эффектов со стороны врожденной иммунной системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Хроническое воспаление, опосредованное активацией инфламмасы NLRP3, как мишень терапии инсулинорезистентности и иммунометаболических нарушений при сахарном диабете 2-го типа», регистрационный номер 124021500036-6.

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. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021 [cited 04.03.2025]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Yao J, Sterling K, Wang Z et al The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):10. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01687-y>
3. Zhang X, Wang Z, Zheng Y et al Inhibitors of the NLRP3 inflammasome pathway as promising therapeutic candidates for inflammatory diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2023;51(4):35. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5238>
4. Wang L, Hauenstein AV. The NLRP3 inflammasome: Mechanism of action, role in disease and therapies. *Mol Aspects Med*. 2020;76:100889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100889>
5. Cescato M, Zhu YYJ, Le Corre L et al Implication of the LRR Domain in the Regulation and Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Cells*. 2024;13(16):1365. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13161365>
6. Ma Q. Pharmacological Inhibition of the NLRP3 Inflammasome: Structure, Molecular Activation, and Inhibitor-NLRP3 Interaction. *Pharmacol Rev*. 2023;75(3):487-520. doi: <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000629>
7. Fu J, Schroder K, Wu H. Mechanistic insights from inflammasome structures. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(7):518-535. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-024-00995-w>
8. Fernandes-Alnemri T, Kang S, Anderson C et al Cutting edge: TLR signaling licenses IRAK1 for rapid activation of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol*. 2013;191(8):3995-9. doi: <https://doi.org/10.1049/jimmunol.1301681>
9. Paik S, Kim JK, Silwal P et al An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1141-1160. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00670-3>
10. Xu J, Núñez G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation. *Trends Biochem Sci*. 2023;48(4):331-344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.10.002>
11. Qin Y, Zhao W. Posttranslational modifications of NLRP3 and their regulatory roles in inflammasome activation. *Eur J Immunol*. 2023;53(10):e2350382. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.202350382>
12. Koumangoye R. The role of Cl- and K+ efflux in NLRP3 inflammasome and innate immune response activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(4):C645-C652. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00421.2021>
13. Sharma AK, Ismail N. Non-Canonical Inflammasome Pathway: The Role of Cell Death and Inflammation in Ehrlichiosis. *Cells*. 2023;12(22):2597. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12222597>
14. Orning P, Lien E, Fitzgerald KA. Gasdermins and their role in immunity and inflammation. *J Exp Med*. 2019;216(11):2453-2465. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20190545>
15. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М., Шестакова М.В. Сигнальные пути гибели β -клеток при сахарном диабете 2 типа: роль врожденного иммунитета. // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т.23. — №2 — С.174-184. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Smirnova OM, Shestakova MV. Signaling pathways of β -cell death in type 2 diabetes mellitus: the role of innate immunity. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2):174-184. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10242>
16. Lu S, Li Y, Qian Z et al Role of the inflammasome in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Front Immunol*. 2023;14:1052756. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1052756>
17. Ding S, Xu S, Ma Y et al Modulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasomes in Diabetes. *Biomolecules*. 2019;9(12):850. doi: <https://doi.org/10.3390/biom9120850>
18. Nițulescu IM, Ciulei G, Cozma A et al From Innate Immunity to Metabolic Disorder: A Review of the NLRP3 Inflammasome in Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2023;12(18):6022. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12186022>
19. Li X, Xiao GY, Guo T et al Potential therapeutic role of pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome in type 2 diabetes and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:986565. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.986565>
20. Wu KK, Cheung SW, Cheng KK. NLRP3 Inflammasome Activation in Adipose Tissues and Its Implications on Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4184. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21114184>
21. Dror E, Dalmas E, Meier DT et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(3):283-292. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3659>
22. Lee JY, Kang Y, Kim HJ et al. Acute Glucose Shift Induces the Activation of the NLRP3 Inflammasome in THP-1 Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9952. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22189952>
23. Borowiec AM, Własczuk A, Olakowska E et al TXNIP inhibition in the treatment of diabetes. Verapamil as a novel therapeutic modality in diabetic patients. *Med Pharm Rep*. 2022;95(3):243-250. doi: <https://doi.org/10.15386/MPR-2187>
24. Morikawa S, Kaneko N, Okumura C et al. J. IAPP/amylin deposition, which is correlated with expressions of ASC and IL-1 β in β -cells of Langerhans' islets, directly initiates NLRP3 inflammasome activation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418788749. doi: <https://doi.org/10.1177/2058738418788749>
25. Esser N, L'homme L, De Roover A et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia*. 2013;56(11):2487-97. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3023-9>
26. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E et al. The Anti-Inflammatory Effect of Novel Antidiabetic Agents. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1829. doi: <https://doi.org/10.3390/life12111829>
27. Hill JR, Coll RC, Sue N et al. Sulfonylureas as Concomitant Insulin Secretagogues and NLRP3 Inflammasome Inhibitors. *ChemMedChem*. 2017;12(17):1449-1457. doi: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700270>
28. Lamkanfi M, Mueller JL, Vitari AC et al Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *J Cell Biol*. 2009;187(1):61-70. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.200903124>
29. Dwivedi DK, Jena GB. NLRP3 inhibitor glibenclamide attenuates high-fat diet and streptozotocin-induced non-alcoholic fatty liver disease in rat: studies on oxidative stress, inflammation, DNA damage and insulin signalling pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020;393(4):705-716. doi: <https://doi.org/10.1007/s002010-019-01773-5>
30. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Овчинникова М.А., Иванова И.А., Кузьменко К.В. Метформин — активатор АМФ-зависимой протеинкиназы. Известные и новые механизмы действия. *Сахарный диабет*. — 2023. — Т.26. — №6. — С.585-595. [Mkrtyunyan AM, Markova TN, Ovchinnikova MA, Ivanova IA, Kuzmenko KV. Metformin as an activator of AMP-activated protein kinase. Known and new mechanisms of action. *Diabetes mellitus*. 2023;26(6):585-595. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13044>
31. Zhang J, Huang L, Shi X et al Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(23):24270-24287. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.202143>
32. Yang F, Qin Y, Wang Y et al Metformin Inhibits the NLRP3 Inflammasome via AMPK/mTOR-dependent Effects in Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Biol Sci*. 2019;15(5):1010-1019. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.29680>
33. Rai RC, Bagul PK, Banerjee SK. NLRP3 inflammasome drives inflammation in high fructose fed diabetic rat liver: Effect of resveratrol and metformin. *Life Sci*. 2020;253:117727. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117727>
34. Yang CC, Wu CH, Lin TC et al Inhibitory effect of PPAR γ on NLRP3 inflammasome activation. *Theranostics*. 2021;11(5):2424-2441. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.46873>
35. Kounatidis D, Vallianou N, Evangelopoulos A et al SGLT-2 Inhibitors and the Inflammasome: What's Next in the 21st Century? *Nutrients*. 2023;15(10):2294. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15102294>
36. Benetti E, Mastrocola R, Vitarelli G et al. Empagliflozin Protects against Diet-Induced NLRP-3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(1):45-53. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.235069>
37. Liu P, Zhang Z, Wang J et al Empagliflozin protects diabetic pancreatic tissue from damage by inhibiting the activation of the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in pancreatic β cells: in vitro and in vivo studies. *Bioengineered*. 2021;12(2):9356-9366. doi: <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2001240>

38. Ye Y, Bajaj M, Yang HC et al SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(2):119-132. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6725-2>
39. Birnbaum Y, Bajaj M, Yang HC et al Combined SGLT2 and DPP4 Inhibition Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(2):135-145. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6778-x>
40. Chen H, Tran D, Yang HC et al Dapagliflozin and Ticagrelor Have Additive Effects on the Attenuation of the Activation of the NLRP3 Inflammasome and the Progression of Diabetic Cardiomyopathy: an AMPK-mTOR Interplay. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(4):443-461. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-06978-y>
41. Zhu W, Feng PP, He K et al Liraglutide protects non-alcoholic fatty liver disease via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in a mouse model induced by high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;505(2):523-529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.134>
42. Chen J, Mei A, Wei Y et al GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity. *Front Immunol.* 2022;13:997578. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997578>
43. Song S, Guo R, Mehmood A et al Liraglutide attenuate central nervous inflammation and demyelination through AMPK and pyroptosis-related NLRP3 pathway. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(3):422-434. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.13791>
44. Birnbaum Y, Bajaj M, Qian J et al Dipeptidyl peptidase-4 inhibition by Saxagliptin prevents inflammation and renal injury by targeting the Nlrp3/ASC inflammasome. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):e000227. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000227>
45. Li XX, Ling SK, Hu MY et al Protective effects of acarbose against vascular endothelial dysfunction through inhibiting Nox4/NLRP3 inflammasome pathway in diabetic rats. *Free Radic Biol Med.* 2019;145:175-186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.015>
46. Meier DT, de Paula Souza J, Donath MY. Targeting the NLRP3 inflammasome-IL-1 β pathway in type 2 diabetes and obesity. *Diabetologia.* 2025;68(1):3-16. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06306-1>
47. Velikova TV, Kabakchieva PP, Assiyov YS et al Targeting Inflammatory Cytokines to Improve Type 2 Diabetes Control. *Biomed Res Int.* 2021;13:7297419. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/7297419>
48. Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):413-425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00743-6>
49. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ et al A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21(3):248-55. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3806>
50. Hull C, Dekeryte R, Buchanan H et al NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves insulin sensitivity and inflammation in a mouse model of frontotemporal dementia. *Neuropharmacology.* 2020;180:108305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108305>
51. Zhai Y, Meng X, Ye T et al Inhibiting the NLRP3 Inflammasome Activation with MCC950 Ameliorates Diabetic Encephalopathy in db/db Mice. *Molecules.* 2018;23(3):522. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules23030522>
52. Zhang Y, Lv X, Hu Z et al Protection of MCC950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis.* 2017;8(7):e2941. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.308>
53. Østergaard JA, Jha JC, Sharma A et al Adverse renal effects of NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 in an interventional model of diabetic kidney disease. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(2):167-180. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20210865>
54. Zhang C, Zhu X, Li L et al A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1297-1309. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S199802>
55. Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F et al OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(7):E1530-E1539. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1716095115>
56. Klück V, Jansen TLTA, Janssen M et al Dapansutrile, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(5):e270-e280. doi: [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30065-5](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30065-5). Epub 2020 Apr 8. Erratum in: *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e321. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30135-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30135-1)
57. Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Wu J et al Anti-inflammatory compounds parthenolide and Bay 11-7082 are direct inhibitors of the inflammasome. *J Biol Chem.* 2010;285(13):9792-9802. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.082305>
58. Hu JJ, Liu X, Zhao J, et al. Identification of pyroptosis inhibitors that target a reactive cysteine in gasdermin D. *bioRxiv*; 2018. doi: <https://doi.org/10.1101/365908>
59. Chiazza F, Couturier-Maillard A, Benetti E et al Targeting the NLRP3 Inflammasome to Reduce Diet-Induced Metabolic Abnormalities in Mice. *Mol Med.* 2016;21(1):1025-1037. doi: <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00104>
60. Kumar A, Negi G, Sharma SS. Suppression of NF- κ B and NF- κ B regulated oxidative stress and neuroinflammation by BAY 11-7082 (I κ B phosphorylation inhibitor) in experimental diabetic neuropathy. *Biochimie.* 2012;94(5):1158-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.01.023>
61. Jiang H, He H, Chen Y, Huang W, Cheng J, Ye J, Wang A, Tao J, Wang C, Liu Q, Jin T, Jiang W, Deng X, Zhou R. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med.* 2017 Nov 6;214(11):3219-3238. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20171419>
62. Daputo R, Rodriguez-Duarte J, Galliussi G et al A novel nitroalkene vitamin E analogue inhibits the NLRP3 inflammasome and protects against inflammation and glucose intolerance triggered by obesity. *Redox Biol.* 2021;39:101833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101833>

Рукопись получена: 27.03.2025. Одобрена к публикации: 17.06.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Чепляева Наталья Ивановна**, к.м.н. [Natalia I. Cheplyaeva, PhD in medicine]; адрес Россия, 400066, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1 [address: Russia, 400066, Volgograd, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0259-3721>; SPIN-код: 5487-8820; e-mail: nataliya.cheplyaeva@volgmed.ru

Бабков Денис Александрович, д.фарм.н. [Denis A. Babkov, doctor of pharmacy]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9645-3324>; SPIN-код: 6193-9704; e-mail: nataliya.cheplyaeva@volgmed.ru

Лукьянов Андрей Вадимович, аспирант [Andrey V. Lukyanov, graduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6926-5589>; e-mail: nataliya.cheplyaeva@volgmed.ru

Данилов Роман Дмитриевич, аспирант [Roman D. Danilov, graduate student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1593-4549>; SPIN-код: 5710-6690; e-mail: nataliya.cheplyaeva@volgmed.ru

Спасов Александр Алексеевич, д.м.н. [Alexander A. Spasov, doctor of medicine]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-4826>; SPIN-код: 8777-1303; e-mail: nataliya.cheplyaeva@volgmed.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Чепляева Н.И., Бабков Д.А., Лукьянов А.В., Данилов Р.Д., Спасов А.А. Иммунометаболические нарушения при сахарном диабете 2-го типа, опосредованные активацией инфламмосомы NLRP3, и способы их фармакологической коррекции // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.76-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13590>

TO CITE THIS ARTICLE:

Cheplyaeva NI, Babkov DA, Lukyanov AV, Danilov RD, Spasov AA. Immunometabolic disorders in type 2 diabetes mellitus mediated by NLRP3 inflammasome activation and methods of pharmacological correction thereof. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):76-86. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13590>

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ КАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ



© Е.В. Нагаева, Э.Б. Бричева*, Д.Н. Бровин, А.В. Аникиев, А.М. Артемова, Ф.М. Абдулхабилова, А.Ю. Абросимов, Д.А. Пастухова, Л.С. Урусова, К.Ю. Слащук, М.С. Шеремета, И.Р. Миннихметов, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

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

ОБОСНОВАНИЕ. Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) у детей встречаются относительно редко, однако риск их злокачественного характера значительно выше, чем у взрослых. Оптимальный объем хирургического вмешательства, показания к радиоiodтерапии (РИТ) и роль молекулярно-генетического тестирования у детей с карциномой ЩЖ остаются предметом дискуссии.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности течения дифференцированной карциномы щитовидной железы (ДКЩЖ) у детей, а также результаты хирургического и комбинированного лечения по данным 10-летней клинической практики ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава РФ (далее — ЭНЦ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В ретроспективное одноцентровое исследование включены 980 пациентов детского и подросткового возраста, оперированных по поводу узловых образований в ЩЖ в 2015–2024 гг. Протокол обследования включал сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование ЩЖ, тонкоигольную аспирационную биопсию, патоморфологический анализ послеоперационного материала. Детям с отягощенной наследственностью и/или подозрением на наличие синдромов, ассоциированных с возникновением карциномы ЩЖ, было выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ). Медиана длительности динамического наблюдения для детей с ДКЩЖ составила 12 месяцев [1,0; 36,0].

РЕЗУЛЬТАТЫ. Злокачественные новообразования ЩЖ выявлены у 506 пациентов, из них у большинства — дифференцированная карцинома щитовидной железы (n=472). Наиболее распространенным гистологическим типом была папиллярная карцинома (n=448; 88,5%). Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) имело у 21% детей. Адъювантная РИТ проведена 48,5% пациентам, при этом отдаленные метастазы в легкие выявлены в 5,7% случаев. Рецидивы ДКЩЖ зарегистрированы у 5,1% детей; у 16,5% заболевание сохранялось после первичного лечения в виде биохимической и/или структурной персистенции. МГИ проведено 66 детям, патогенные варианты выявлены у 53,1%, наиболее часто — в генах *DICER1*, *PTEN* и *APC*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дифференцированная карцинома щитовидной железы у детей характеризуется рядом клинических и молекулярно-генетических особенностей, что определяет необходимость специализированного мультидисциплинарного подхода к их ведению. Высокий риск злокачественности в узлах, частая регионарная диссеминация и особенности молекулярного профиля аргументируют необходимость ранней диагностики, интеграции молекулярного тестирования и персонализированного выбора объема хирургического вмешательства в условиях профильных центров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: узловой зоб; дифференцированная карцинома щитовидной железы; дети; хирургическое лечение; рецидив злокачественного новообразования щитовидной железы.

DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Elena V. Nagaeva, Ella B. Bricheva*, Dmitry N. Brovin, Alexander V. Anikiev, Alla M. Artemova, Fatima M. Abdulkhabirova, Alexandr U. Abrosimov, Dariya A. Pastuhova, Liliya S. Urusova, Konstantin Yu. Slashchuk, Marina S. Sheremeta, Ildar R. Minniakhmetov, Olga B. Bezlepkina, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Thyroid nodules in children are relatively rare; the risk of malignancy is considerably higher compared to adults. The optimal extent of surgery, the indications for radioactive iodine therapy (RAI), and the role of molecular genetic testing in children with thyroid carcinoma remain a matter of debate.

AIM: To investigate the clinical course of differentiated thyroid carcinoma (DTC) in children, as well as the outcomes of surgical and combined treatment based on ten years clinical experience at the Endocrinology Research Centre.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective single-center study included 980 pediatric and adolescent patients who underwent surgery for thyroid nodules between 2015 and 2024. The diagnostic protocol comprised history taking, physical examination, thyroid ultrasound, fine-needle aspiration biopsy, and postoperative histopathological evaluation. Molecular genetic testing was performed in children with a family history or suspected syndromic forms of thyroid carcinoma. The median follow-up duration for patients with DTC was 12 months [1.0; 36.0].

RESULTS: Malignant thyroid tumors were identified in 506 patients (51.6%), the majority of them — differentiated thyroid carcinoma (DTC) (n=472). The most common histological type was papillary thyroid carcinoma (n=448; 88,5%). Metastatic involvement of regional lymph nodes was present in 21% of children. Adjuvant RAI was performed in 48.5% of patients;

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

distant metastases to the lungs were detected in 5.7% of cases. Recurrences were registered in 5.1% of children; in 16.5% of children the disease persisted after primary treatment in the form of biochemical and/or structural persistence. MGI was performed in 66 children; pathogenic variants were detected in 53.1%, most frequently in the *DICER1*, *PTEN*, and *APC* genes. **CONCLUSION:** Differentiated thyroid carcinoma in children is characterized by a number of clinical and molecular genetic features, which determines the need for a specialized multidisciplinary approach to their management. The high risk of malignancy in nodules, frequent regional dissemination and peculiarities of the molecular profile argue for the necessity of early diagnosis, integration of molecular testing and personalized choice of the volume of surgical intervention in the conditions of specialized centers.

KEYWORDS: nodular goiter; differentiated thyroid carcinoma; children; surgical treatment; recurrence of malignant thyroid neoplasm.

ОБОСНОВАНИЕ

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) у детей представляют клинико-морфологически гетерогенную группу заболеваний как доброкачественного, так и злокачественного характера. Несмотря на относительно низкую распространенность в детской популяции (0,2–5,1%), риск злокачественности в узлах у детей достигает 22–26%, что в 2,5 раза превышает аналогичный показатель у взрослых [1–3]. В педиатрии наиболее частой злокачественной опухолью является дифференцированная карцинома щитовидной железы (ДКЩЖ), хотя в структуре детской онкологии она остается редкой патологией [4, 5].

По данным международных регистров, за последние два десятилетия заболеваемость ДКЩЖ у детей демонстрирует устойчивый ежегодный рост на 3,6–4,4%, главным образом за счет увеличения числа случаев папиллярной карциномы в возрастной группе старше 10 лет [6, 7]. Аналогичные тенденции характерны и для Российской Федерации: среди детей до 14 лет включительно заболеваемость составляет 0,05–0,12 на 100 000 детского населения, тогда как в 15–17 лет достигает 0,44–1,1, причем подавляющее большинство случаев регистрируется у девочек подросткового возраста (соотношение девочки:мальчики 2:1–6:1) [5, 8, 9]. Рост выявляемости во многом обусловлен внедрением высокоточных методов визуализации, прежде всего ультразвукового исследования высокой разрешающей способности, увеличением распространенности факторов риска, включая перенесенное облучение головы и шеи, дефицит йода, аутоиммунные тиреоидиты, а также улучшением диагностики наследственных синдромов, ассоциированных с возникновением карциномы ЩЖ [10–13].

Дифференцированная карцинома щитовидной железы у детей по сравнению со взрослыми имеет ряд особенностей: опухоль часто выявляется на более поздних стадиях, нередко сопровождается двусторонним мультифокальным ростом, массивным поражением регионарных лимфоузлов и отдаленными метастазами в легкие, которые регистрируются у 30–35% пациентов уже при постановке диагноза [1, 8, 14]. У детей младше 10 лет инкапсулированные новообразования встречаются лишь в 13% случаев, тогда как в возрасте 11–15 лет — в 21%, что отражает более агрессивный и инвазивный характер роста узловых образований ЩЖ у пациентов младшего возраста [14]. Метастазы в легкие, по данным некоторых исследований, сохраняют функциональную активность и высокую чувствительность к терапии радиоактивным йодом [1, 15].

Отдельного внимания заслуживают патоморфологические особенности детских опухолей, которые, в отличие от взрослых, чаще имеют солидно-фолликулярный или классический подтип папиллярной карциномы [14, 16].

ДКЩЖ у детей является новообразованием с характерными клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими особенностями, что определяет необходимость специализированного подхода к ее диагностике и лечению. Вклад в изучение данной патологии вносят федеральные центры, аккумулирующие значительное количество пациентов [17]. С октября 2015 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России функционирует детское хирургическое отделение [18], в котором за последние три года стабильно выполняется более 200 операций на щитовидной железе ежегодно (рис. 1). По данным формы №14 федерального статистического наблюдения «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях», за последние шесть лет в Российской Федерации проведено 3119 хирургических вмешательств на щитовидной железе у детей, из них треть операций (n=1053) выполнена в ЭНЦ (рис. 2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности течения дифференцированной карциномы щитовидной железы у детей, а также результаты хирургического и комбинированного лечения по данным десятилетней клинической практики в ЭНЦ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. 2015–2024 гг.

Изучаемые популяции

Пациенты детского и подросткового возраста, прооперированные в детском хирургическом отделении ЭНЦ по поводу узловых образований ЩЖ.

Критерии включения:

- возраст до 17 лет включительно;
- подтвержденный диагноз дифференцированной карциномы щитовидной железы (папиллярной или фолликулярной) по результатам патоморфологического исследования удаленного материала;
- проведение хирургического вмешательства в детском хирургическом отделении ЭНЦ.

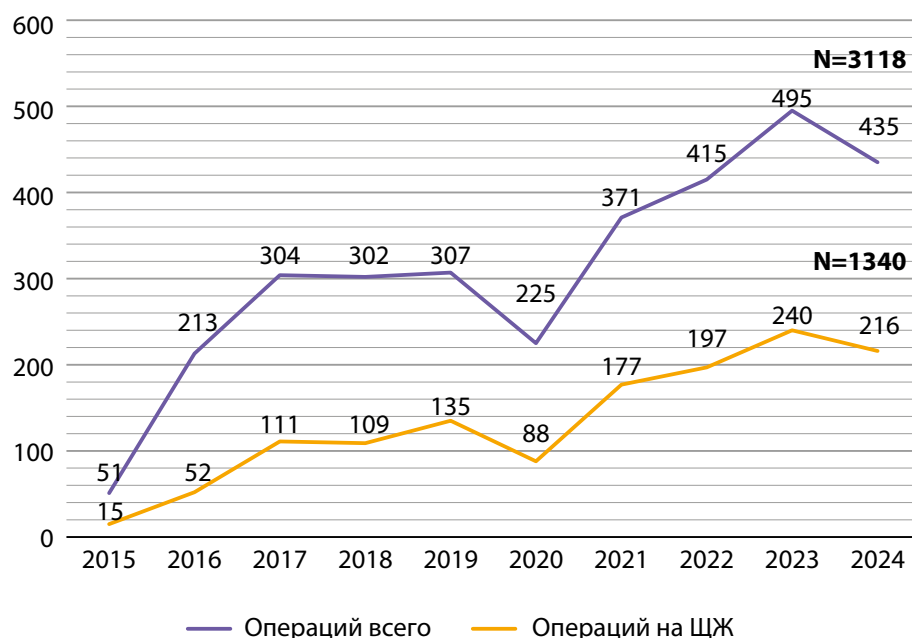


Рисунок 1. Динамика всей операционной активности и операций на щитовидной железе в детском хирургическом отделении ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» МЗ РФ за 2015–2024 гг.

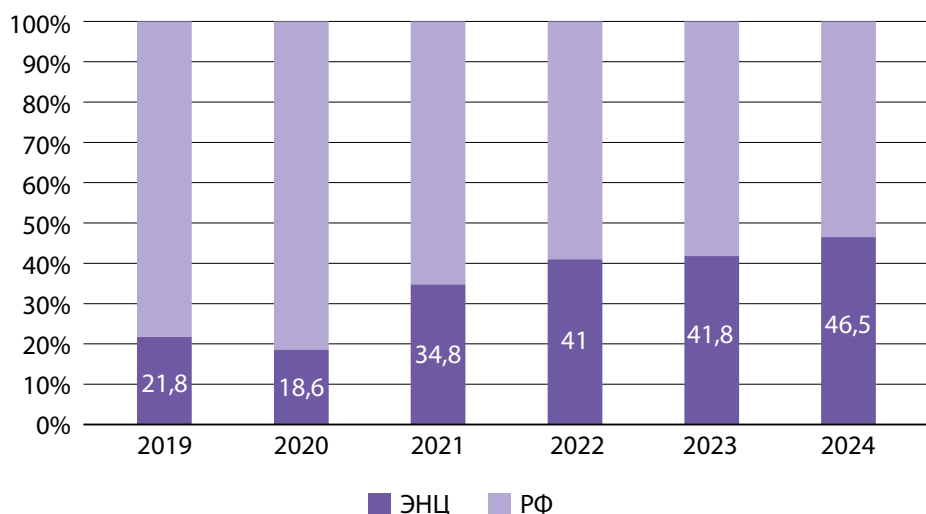


Рисунок 2. Процент проведенных оперативных вмешательств на щитовидной железе у детей в ЭНЦ среди всех оперативных вмешательств на щитовидной железе у детей в РФ по данным формы №14 федерального статистического наблюдения «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за последние 6 лет.

Критерии исключения:

- возраст 18 лет и старше;
- узловые образования ЩЖ, не относящиеся к дифференцированной карциноме;
- оперативные вмешательства, проведенные по поводу рецидива заболевания после хирургического лечения, выполненного в другом учреждении;
- недостаточность данных медицинской документации для включения в анализ.

Способ формирования выборки

Сплошной — в исследование включены все пациенты, соответствующие критериям включения и не соответствующие критериям исключения, за указанный период.

Дизайн исследования

Одноцентровое, наблюдательное, одномоментное, ретроспективное.

Методы

Протокол обследования. Комплексное обследование включало: оценку жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ультразвуковое исследование щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, тонкоигльную аспирационную биопсию (ТАБ) узловых образований, а также вторично измененных лимфатических узлов шеи со смывом на тиреоглобулин, цитологическое исследование аспирированного материала с оценкой по системе классификации цитопатологии щитовидной

железы Bethesda, патоморфологическое исследование послеоперационного материала, молекулярно-генетическое тестирование методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), анализ объема и тактики хирургического лечения, оценку показаний и проведение радиойодтерапии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводилось на ультразвуковом сканере (Voluson E8, GE; Toshiba Aplio 500) с использованием линейных датчиков с частотой 11 МГц и 7–18 МГц. Сканирование ЩЖ осуществлялось в В-режиме и с применением цветового доплеровского картирования. Производилось измерение трех размеров обеих долей ЩЖ (длина, ширина и передне-задний размер), объем ЩЖ вычислялся по формуле J. Brunn (1981 г.) [ширина правой доли (см) × длина правой доли (см) × толщина правой доли (см) + ширина левой доли (см) × длина левой доли (см) × толщина левой доли (см)] × 0,479. Оценивалась структура ЩЖ, эхогенность, васкуляризация, наличие узловых образований, их структура. Уз-признаки узлов классифицировались по системе EU-TIRADS (2017 г.).

Тонкоигольная аспирационная биопсия узловых образований ЩЖ проводилась методикой «free-hand» под контролем УЗИ иглой 22G. Аспирированный материал помещали на покровное стекло, высушивали. Цитологические стекла были окрашены по Романовскому-Гимзе (НПФ Абрис+, Россия).

Цитологическое исследование. Просмотр цитологических стеклопрепаратов осуществлялся на микроскопах Leica DM LS2 и ZEISS Primo Star с увеличением ×4, ×10, ×20, ×40.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось у детей с отягощенной наследственностью и/или подозрением на наличие синдромов, ассоциированных с возникновением карциномы ЩЖ. Исследование выполнялось методом массового параллельного секвенирования (NGS) на платформе Illumina (2×100 п.о.) с использованием библиотечных наборов KAPA HyperPlus и KAPA HyperCapture (Roche). Анализ включал выравнивание на референсный геном человека (HG38), фильтрацию, аннотацию вариантов и оценку их патогенности с использованием SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, CADD, SpliceAI, AdaBoost. Патогенность оценивалась в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями [19, 20].

Хирургическая тактика. Объем хирургического лечения определялся на основании цитологического заключения по системе Bethesda, клинико-инструментальных характеристик узловых образований, а также молекулярно-генетических данных.

- При **Bethesda I и II** гемитиреоидэктомия выполнялась при наличии следующих клинически значимых факторов:
 - размер узла более 3 см;
 - загрудинный узловой зоб, вызывающий локальный компрессионный синдром (сужение просвета трахеи ≥20%);
 - косметический дефект, снижающий качество жизни;
 - узловой токсический зоб.
- При **Bethesda III** гемитиреоидэктомия выполнялась:
 - по всем вышеперечисленным критериям, что и при Bethesda I–II;

- при повторном получении заключения Bethesda III диагностическая гемитиреоидэктомия рассматривалась как обоснованный метод выбора.
- При **Bethesda IV** гемитиреоидэктомия являлась стандартным объемом операции, дополнялась ипсилатеральной лимфаденэктомией при ультразвуковых характеристиках EU-TIRADS 5.
- При **Bethesda V и VI** выполнялись:
 - гемитиреоидэктомия с ипсилатеральной лимфаденэктомией при размерах опухоли T1, отсутствии признаков экстраиреоидного распространения и измененных лимфатических узлов по данным УЗИ и отсутствия специфических изменений в легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ);
 - тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией.
 - тиреоидэктомия с центральной и боковой лимфаденэктомией при наличии цитологически подтвержденных метастазов в лимфатических узлах бокового треугольника шеи;
 - при двустороннем поражении лимфатических узлов боковых треугольников шеи хирургическое лечение выполнялось в 2 этапа: 1 — тиреоидэктомия с центральной и боковой лимфаденэктомией с одной стороны, 2 — боковая лимфаденэктомия с противоположной стороны.

При наличии у пациента герминальных мутаций, ассоциированных с высоким риском развития ДКЩЖ или прогрессирующим ростом узловых образований в ЩЖ (*DICER1*, *PTEN*, *APC* и др.), радикальная операция (тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией) рассматривалась как предпочтительный вариант для профилактики повторных вмешательств и снижения количества операций по поводу узлов ЩЖ.

Патоморфологическое исследование послеоперационного материала проводилось согласно общепринятой стандартной методике: образцы ткани фиксировали в забуференном растворе формалина, затем дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации и заливали в парафин. Срезы щитовидной железы толщиной ≈3,5 мкм помещали на гистологические предметные стекла с последующей депарафинизацией и окрашиванием образцов гематоксилином и эозином в гистостейнере ST5010 AXL («Leica», Великобритания).

Стратификация риска рецидива/прогрессирования карциномы щитовидной железы. Все пациенты с карциномой щитовидной железы были оценены в соответствии со стратификацией риска рецидива/прогрессирования, предложенной Американской тиреоидологической ассоциацией (ATA, 2015), что позволило унифицировать подход к интерпретации клинических исходов и сопоставить наши результаты с современными международными данными [21].

Показания к проведению радиойодтерапии. Адъювантная радиойодтерапия была рекомендована детям из группы промежуточного и высокого риска рецидива/прогрессирования карциномы щитовидной железы согласно критериям ATA [21]. Повторные курсы РИТ назначались при выявлении сохраняющейся или рецидивной йоднакапливающей опухолевой ткани, а также при метастатическом процессе без достижения полной

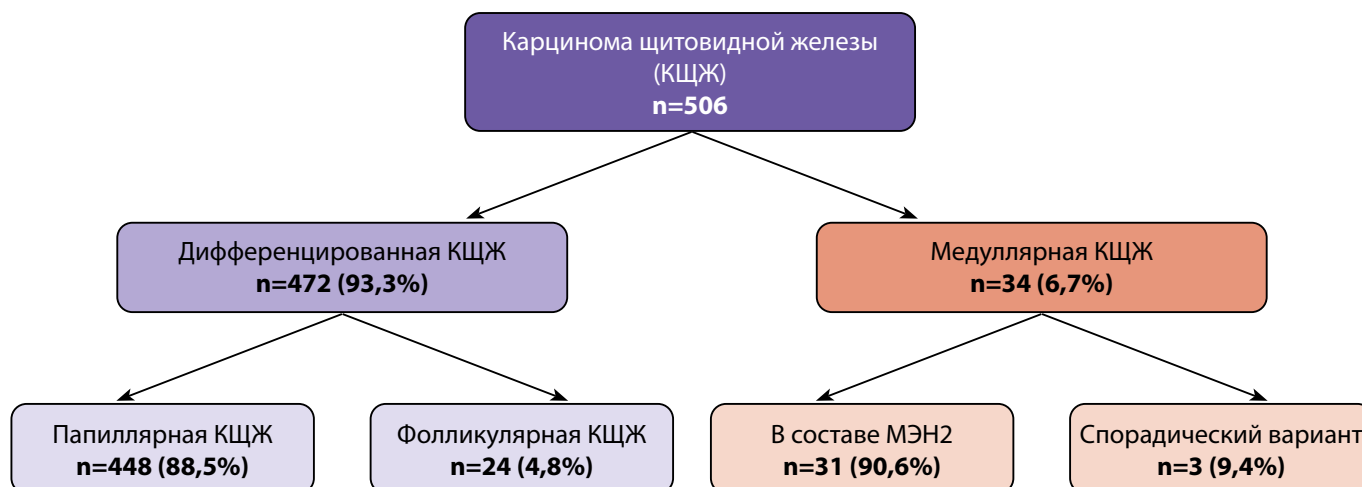


Рисунок 3. Структура злокачественных новообразований щитовидной железы у детей по данным ЭНЦ за 2015–2024 гг.

ремиссии. Решение об их проведении принималось индивидуально на основании динамики тиреоглобулина у пациентов после тиреоидэктомии, данных УЗИ/КТ и скинтиграфии.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США) и статистического пакета Statistica 12 (StatSoft inc., США). Количественные признаки описывались как медиана (Me) и квартили [Q1; Q3], соответствующие 25 и 75 перцентилем.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЭНЦ №16 от 13.09.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За десятилетний период в детском хирургическом отделении было прооперировано 980 детей с узловыми образованиями щитовидной железы. Примечательно, что по результатам патоморфологического исследования более половины удаленных образований (51,6%; n=506) оказались злокачественными. В остальных случаях была диагностирована фолликулярная аденома (n=234) и фолликулярно-узловая болезнь ЩЖ (n=240).

Особый интерес представляет структура злокачественных опухолей. Наиболее распространенной была дифференцированная карцинома щитовидной железы, диагностированная у 472 из 506 детей со злокачественными новообразованиями ЩЖ. Подавляющее большинство детей имели папиллярную карциному — 88,5% (n=448). Фолликулярная карцинома установлена в 4,8% (n=24) случаев (рис. 3). Медиана возраста на момент постановки диагноза ДКЩЖ составила 15 лет [13; 16], при этом соотношение девочек и мальчиков — 2,5:1. Медиана длительности динамического наблюдения для детей с ДКЩЖ составила 12 месяцев [1,0; 36,0];

Медуллярная карцинома встречалась значительно реже ДКЩЖ — 34 случая (6,7%). При этом в подавляющем большинстве (n=31) была составляющей синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН2А или МЭН2В), что подчеркивает особое значение генетического консультирования и молекулярной диагностики узлового зоба у детей.

Дооперационная диагностика. Всем пациентам с подтвержденной ДКЩЖ, по данным патоморфологического заключения (n=472), до оперативного лечения проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ с цитологической оценкой по системе Bethesda. Уже на этом этапе злокачественный характер образования у значительной части пациентов не вызывал сомнений: в 29% случаев (n=137) выявлена категория Bethesda V, в 28% (n=132) — Bethesda VI. Интересно, что почти треть детей с подтвержденной впоследствии ДКЩЖ имела цитологический результат, трактуемый как Bethesda IV — 30,9% (n=146).

Отдельно хочется отметить пациентов, оперированных не по поводу подозрительных в отношении злокачественности узловых образований, а в связи с наличием клинически значимых показаний к операции (размер узла более 3 см, компрессия трахеи, токсическая аденома). Дифференцированная карцинома в этой группе пациентов выявлена в категориях Bethesda III — 3,6% (n=17), Bethesda II — 8,3% (n=39) и Bethesda I — 0,2% (n=1). Однако указанные показатели не отражают истинную частоту злокачественности в данных цитологических категориях, поскольку рассчитаны исключительно среди пациентов, подвергнутых оперативному лечению, а не среди всей совокупности узловых образований.

Метастатическое поражение регионарных ЛУ шеи до операции выявлено у 99 пациентов (21%). Во всех случаях наличие метастазов в ЛУ было подтверждено цитологическим исследованием (проводилась ТАБ со смывом на тиреоглобулин).

Хирургическая тактика при ДКЩЖ. Объем оперативного вмешательства определялся с учетом цитологических данных, ультразвуковой картины, размеров узла, степени регионарного распространения, а также наличия герминальных мутаций, ассоциированных с узлообразованием и риском развития ДКЩЖ.

Гемитиреоидэктомия с ипсилатеральной лимфаденэктомией выполнена 211 пациентам; в 30% случаев (n=63) по данным патоморфологического исследования потребовалась окончательная тиреоидэктомия.

Тиреоидэктомия с центральной лимфаденэктомией проведена 162 пациентам.

Тиреоидэктомия с центральной и боковой лимфаденэктомией выполнена 99 детям.

Послеоперационное лечение и исходы при ДКЩЖ

Всем детям проведена стратификация риска рецидива и прогрессирования по критериям ATA [21]. Радиойодтерапия выполнена 229 детям (48,5%), у 13 из них при проведении посттерапевтической сцинтиграфии выявлены отдаленные метастазы в легкие.

Рецидив карциномы щитовидной железы зафиксирован в 5,1% случаев ($n=24$), вне зависимости от объема операции и проведенной радиойодтерапии.

Рецидивы после оперативного лечения: у 2 пациентов через 16 и 21 месяц после проведения гемитиреоидэктомии были обнаружены рецидивы опухоли в лимфоузлах боковой клетчатки шеи на стороне поражения. В обоих случаях потребовалось проведение окончательной тиреоидэктомии с центральной и боковой лимфаденэктомией. У 4 детей после тиреоидэктомии рецидив опухолевого роста обнаружен через 8, 10, 11 и 31 месяц соответственно. Причем у 3 пациентов метастазы были в боковых лимфоузлах шеи, у 1 — в лимфоузле центральной клетчатки. После повторного хирургического вмешательства все дети получили терапию радиоактивным йодом.

Рецидивы после радиойодтерапии: у 3 пациентов медиана возникновения рецидива после РИТ составила 26 месяцев [22; 27], детям было проведено повторное лечение радиоактивным йодом. У 15 пациентов, получивших ранее РИТ, медиана возникновения метастазов в боковые ЛУ шеи составила 8 месяцев [6; 21]. Учитывая диаметр измененных ЛУ, этой группе детей первоначально потребовалось проведение повторного оперативного лечения в объеме боковой лимфаденэктомии.

Следует заметить, что у 78 из 472 детей (16,5%) с дифференцированной карциномой щитовидной железы заболевание проявлялось более тяжелым клиническим течением. Для этих детей характерным являлось экстра-

тиреоидное распространение опухоли, множественное метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, проведение повторных хирургических вмешательств, наличие отдаленных метастазов и/или необходимость повторных курсов радиойодтерапии (рис. 4). Особый интерес представляют четыре случая радиойодрезистентности. В одном из них стабилизация процесса удалось достичь посредством применения таргетной терапии левватинибом: за 4 года наблюдения прогрессирования не зарегистрировано, при этом таргетная терапия отличалась высокой эффективностью и удовлетворительной переносимостью. У других трех пациентов наблюдалась самостоятельная стабилизация заболевания.

Молекулярно-генетическое исследование

С 2018 по 2024 гг. молекулярно-генетическое тестирование, направленное на поиск герминальных мутаций, было проведено 66 детям с ДКЩЖ при наличииотягощенного семейного анамнеза и/или клинических признаков наследственных синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития ДКЩЖ. Патогенные варианты обнаружены в 53,1% ($n=34$) случаев. Спектр мутаций оказался гетерогенным, что отражает сложность молекулярных механизмов канцерогенеза ЩЖ в детском возрасте. Наиболее часто встречались изменения в генах *DICER1* ($n=12$), *PTEN* ($n=4$) и *APC* ($n=4$). Реже выявлялись мутации в *TG* ($n=2$), *DUOX2* ($n=2$), *AKAP9* ($n=1$), *BBS7* ($n=1$), *BRCA1* ($n=1$), *BRCA2* ($n=1$), *NF1* ($n=1$), *TPO* ($n=1$), *AIP* ($n=1$), *PRKCA* ($n=1$), *CDKN2A* ($n=1$), *CHEK2* ($n=1$) (рис. 5).

У четырех пациентов с длительной биохимической и/или структурной персистенцией заболевания выявлены различные герминальные мутации: *DICER1* (с.3251C>A), *APC* (с.4447C>A), *PRKCA* (с.1405G>A), *CHEK2* (с.592+3A>T).

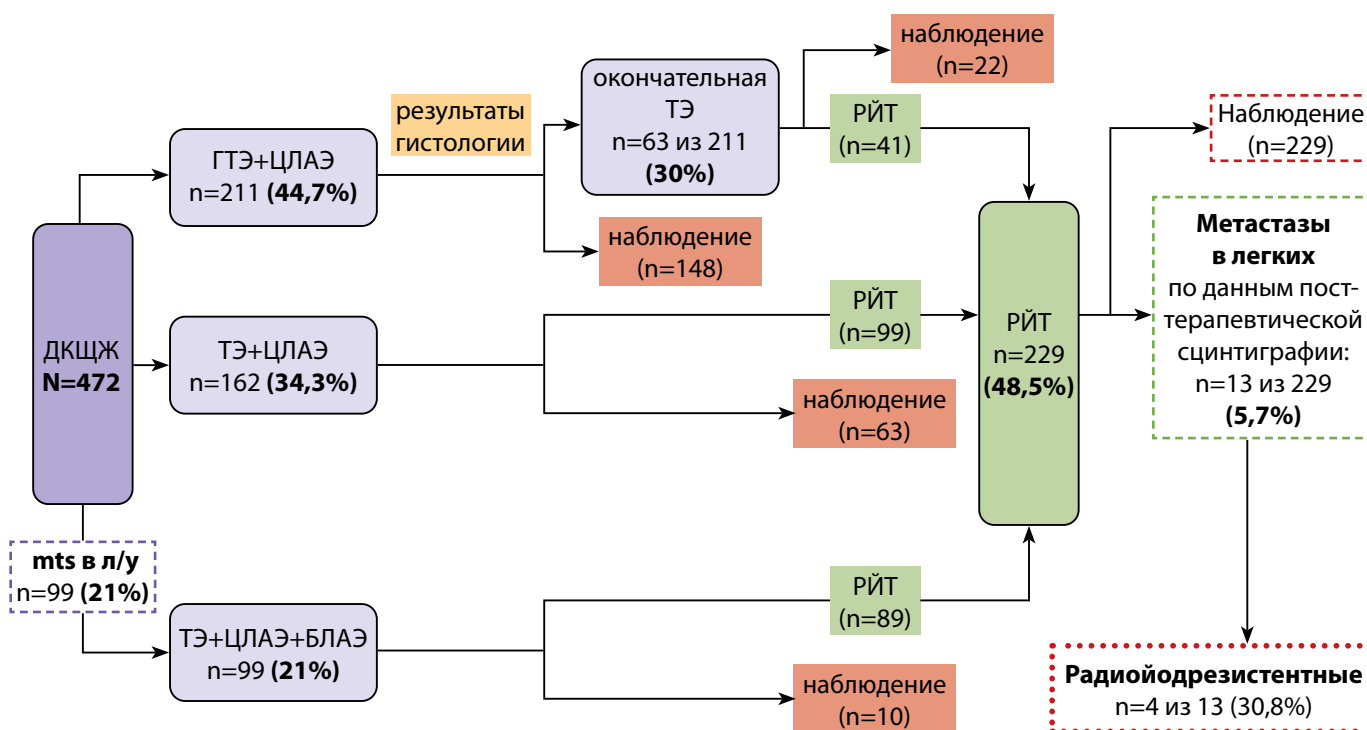


Рисунок 4. Данные хирургического и комбинированного лечения детей с дифференцированной карциномой щитовидной железы в ЭНЦ за 2015–2024 гг.

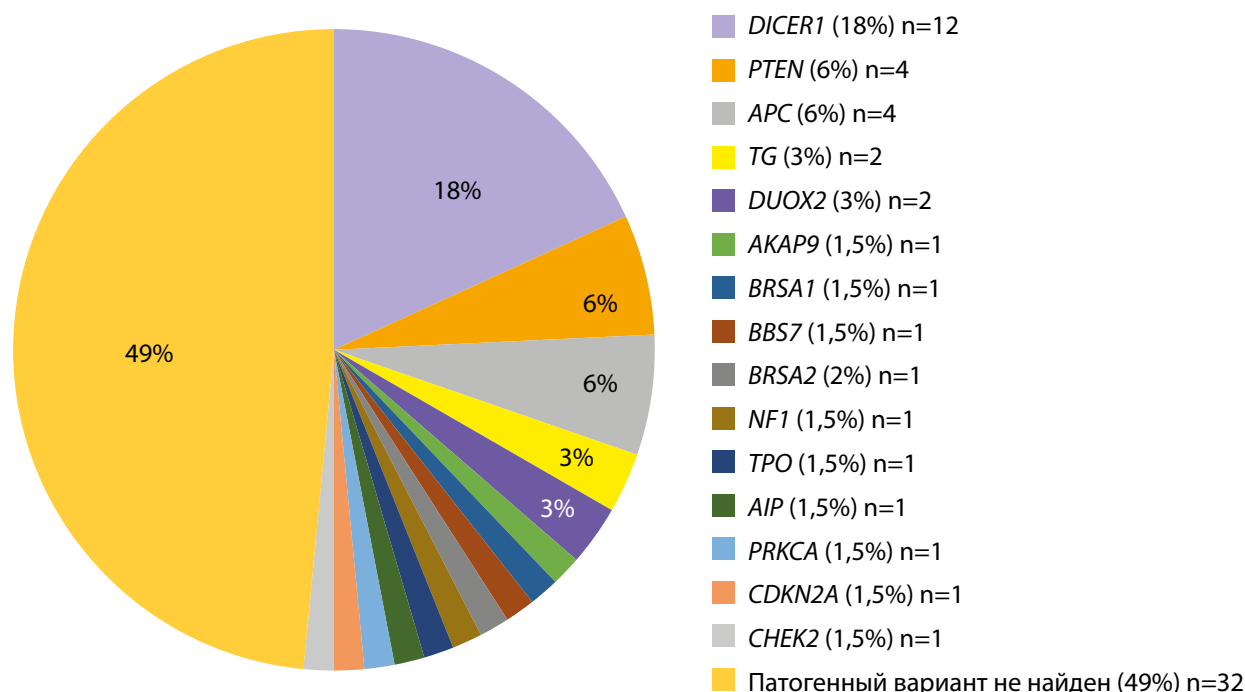


Рисунок 5. Результаты молекулярно-генетического исследования 66 детей с дифференцированной карциномой щитовидной железы при наличииотягощенного семейного анамнеза и/или клинических признаков наследственных синдромов, ассоциированных с повышенным риском развития ДКЩЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты 10-летней клинической практики в стенах одного медицинского центра демонстрируют высокую долю злокачественных опухолей (51,6%) у детей и подростков, оперированных по поводу узловых образований ЩЖ. Высокая частота выявления карциномы щитовидной железы обусловлена, с одной стороны, спецификой когорты: в нее включены только пациенты с узловыми образованиями, перенесшие хирургическое лечение, с другой — концентрацией наиболее сложных клинических случаев в специализированном центре. Тем не менее полученные данные подчеркивают необходимость особого внимания к узловым образованиям ЩЖ у детей: обнаружение узла у ребенка должно расцениваться как фактор высокого онкориска и требовать более активной диагностической тактики по сравнению со взрослыми пациентами [1, 8, 22].

Несмотря на 100-процентную общую выживаемость детей с ДКЩЖ, значительная часть пациентов имеет длительную историю болезни, включающую повторные хирургические вмешательства, проведение одного или нескольких курсов радиойодтерапии и развитие сопутствующих осложнений. В нашей когорте уже на дооперационном этапе у 21% пациентов выявлено метастатическое поражение лимфоузлов боковой клетчатки шеи, 48,5% детей получили терапию радиоактивным йодом, у 5,1% зафиксированы рецидивы, а у 16,5% пациентов заболевание сохранялось после первичного лечения в виде биохимической и/или структурной персистенции. Все это отражает характерные особенности ДКЩЖ у детей, когда заболевание часто манифестирует в более распространенной форме по сравнению со взрослыми, при этом прогноз по выживаемости остается благоприятным даже у детей с отдаленными метастазами, которые нередко

сохраняются на протяжении многих лет [14, 15, 23]. Данные результаты подчеркивают необходимость централизованного, мультидисциплинарного ведения детей с ДКЩЖ [1,10]. Вопросы оптимального объема хирургического вмешательства, минимизации связанных с ним осложнений и критериев назначения РИТ остаются наиболее дискуссионными, особенно в отношении пациентов с промежуточным риском рецидива карциномы щитовидной железы.

Значительная частота регионарного метастазирования подтверждает оправданность расширенных хирургических вмешательств у детей с подозрением на лимфогенную диссеминацию. Эти данные согласуются с результатами международных исследований, подчеркивающих выраженную склонность детской ДКЩЖ к метастазированию в лимфатические узлы, что диктует необходимость углубленной предоперационной оценки для точного выбора объема операции [1, 8, 10].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с отдаленными метастазами в легкие. У 4 из 13 детей (30,8%) отмечена радиойодрезистентность. В одном случае применение леватиниба позволило достичь стойкого контроля заболевания на протяжении четырех лет наблюдения при удовлетворительной переносимости терапии. Подобные результаты демонстрируют перспективность применения таргетной терапии в педиатрической онкологии щитовидной железы и подчеркивают необходимость дальнейших клинических исследований в этом направлении [24, 25].

Молекулярно-генетический анализ показал, что у детей с дифференцированной карциномой щитовидной железы наиболее часто выявлялись герминальные мутации в генах *DICER1*, *PTEN* и *APC*. Известно, что мутации *DICER1* ассоциированы с широким спектром опухолей, включая узловые образования ЩЖ разной степени злокачественности [26, 27], а изменения

в *PTEN* рассматриваются как фактор риска развития ДКЩЖ в детском возрасте [28]. Полученные результаты подчеркивают необходимость включения молекулярного тестирования в предоперационный или ранний послеоперационный этап обследования, особенно при подозрении на наследственные синдромы, ассоциированные с развитием ДКЩЖ. Использование молекулярных панелей позволяет повысить точность стратификации риска и оптимизировать объем оперативного вмешательства [29].

Таким образом, наш опыт подтверждает ключевые положения современных европейских (ETA-2022) и российских (2024) рекомендаций: целесообразность органосохраняющего подхода, выборочного применения РИТ, внедрение молекулярно-генетического анализа и ведение пациентов в специализированных центрах [1, 8].

Ограничения исследования. Необходимо признать, что наша работа является ретроспективным одноцентровым анализом пациентов, оперированных в профильном национальном центре; отраженные здесь показатели (включая долю злокачественности и частоту выявленных мутаций) подвержены реферальному и селекционному смещению и потому не могут быть напрямую экстраполированы на популяцию в целом. Кроме того, молекулярное тестирование, направленное на поиск герминальных мутаций, ассоциированных с развитием ДКЩЖ, выполнено лишь у части пациентов ($n=66$), что ограничивает выводы о распространенности генетических событий в общей когорте. Наконец, в ретроспективном дизайне возможны пропуски данных и неоднородность протоколов ведения в разные годы (2015–2024).

Сильные стороны. Большой объем клинического материала, единообразие диагностических и хирургических протоколов в одном центре, а также наличие детальной морфологической и молекулярной информации для значительной подвыборки делают работу весомым вкладом в понимание клинической характеристики узловой патологии щитовидной железы у детей и подростков.

Перспективы и рекомендации для дальнейших исследований

Наш опыт подтверждает необходимость централизованного и многопрофильного подхода к детям с узловой патологией ЩЖ: ранняя высококачественная УЗ-диагностика, стандартизированная цитологическая оценка, расширенное молекулярно-генетическое тестирование и обсуждение на мультидисциплинарных консилиумах помогают корректно определить объем операции и последующую тактику (включая показания к РИТ и объем исследований и частоту наблюдений).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференцированная карцинома щитовидной железы у детей имеет свои особенности клинического течения, что требует тщательной диагностики и мультидисциплинарного подхода. Высокий риск злокачественности, частота регионарного и легочного метастазирования вместе с характерными для детских опухолей генетическими особенностями, аргументируют необходимость активного использования комбинированной предоперационной оценки (УЗИ, ТАБ, молекулярное тестирование) и персонализированного выбора объема хирургического вмешательства у педиатрических пациентов в профильных центрах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ НИОКТР №123021000039-3.

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. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6):e220146. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0146>
2. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(5):266–274. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000495>
3. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3238–3245. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1796>
4. Поляков В.Г. Опухоли головы и шеи у детей. // Опухоли головы и шеи. 5-е издание, переработанное. Под ред. А.И. Пачеса. — 2013. — С. 454–473 [Polyakov VG. Opuholi golovy i shei u detej. Opuholi golovy i shei. 5-e izdanie, pererabotannoe. Pod red. A.I. Pachesa. 2013. P. 454–473 (In Russ.)]
5. Т.Х. Мень, В.Г. Поляков, М.Д. Алиев. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. // *Онкопедиатрия*. — 2014. — №1. — С.7–12 [TH Men, VG Polyakov, MD Aliev. Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detej v Rossii. Onkopediatriya. 2014;1:7-12 (In Russ.)]
6. Bernier MO, Withrow DR, Berrington de Gonzalez A, et al. Trends in pediatric thyroid cancer incidence in the United States, 1998–2013. *Cancer*. 2019;125(14):2497–2505. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.32125>
7. Lebbink CA, van den Broek MFM, Kwast ABG, et al. Opposite Incidence Trends for Differentiated and Medullary Thyroid Cancer in Young Dutch Patients over a 30-Year Time Span. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5104. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13205104>
8. Клинические рекомендации по раку щитовидной железы у детей (Поляков В. Г., Иванова Н.В., Королев В.А., и соавт., 2024). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/74_2. [Clinical guidelines for thyroid cancer in children (Polyakov V.G., Ivanova N.V., Korolev V.A., et al., 2024). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/74_2]
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. [Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO, red. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2023 godu. Moskva: MNIOL im. PA. Gercena — filial FGBU «NMIIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2024. 262 s. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. (In Russ.)]

10. The State of Oncology Care for the Population of Russia in 2023.
11. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 262 p.
12. Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф., Паршков Е.М., Абросимов А.Ю., Трофимова С.Ф. Заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков России после Чернобыльской катастрофы: отдаленный катамнез, верификация диагноза, эпидемиологическая оценка. // *Проблемы Эндокринологии*. — 1999. — Т.45. — №2. — С.10–17. [Shakhtarin VV, Tsyb AF, Lushnikov EF, Parshkov EM, Abrosimov AY, Trofimova SF. The incidence of thyroid cancer in children and adolescents in Russia after the Chernobyl disaster: distant follow-up, verification of diagnosis, epidemiological assessment. *Problems of Endocrinology*. 1999;45(2):10–17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl199945210-17>
13. Абросимов А.Ю., Лушников Е.Ф., Степаненко В.Ф., и др. Папиллярный рак щитовидной железы у детей и подростков после аварии на Чернобыльской АЭС: дозы облучения и морфология опухолей. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2009;54(6):49–56 2009. — Т.54. — №6. — 49–56 [Abrosimov AY, Lushnikov EF, Stepanenko VF, et al. Papillary thyroid cancer in children and adolescents after the Chernobyl disaster: radiation dose and morphology of tumors. *Medical Radiology and Nuclear Physics*. 2009;54(6):49–56 (In Russ.)].
14. Ronckers CM, et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiat. Res*. 2006;166(4):618–628
15. Бричева Э.Б., Нагаева Е.В., Пастухова Д.А., и др. Карцинома щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба у детей. // *Эндокринная хирургия*. — 2024. — Т.18. — №4. — С.14–24. [Bricheva EB, Nagaeva EV, Pastukhova DA, et al. Thyroid carcinoma in children with diffuse toxic goiter. *Endocrine Surgery*. 2024;18(4):14–24. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12978>]
16. Zhou B, Hei H, Fang J, Qin J, Ge H. More aggressive biological behavior in pediatric than in adult papillary thyroid carcinoma. *Asian J Surg*. 2024;47(1):443–449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.09.110>
17. Alzahrani AS, Alswaleem M, Moria Y, et al. Lung Metastasis in Pediatric Thyroid Cancer: Radiological Pattern, Molecular Genetics, Response to Therapy, and Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):103–110. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-01690>
18. Januś D, Kujdowicz M, Kiszka-Witkojć A, et al. Ultrasound and histopathological assessment of benign, borderline, and malignant thyroid tumors in pediatric patients: an illustrative review and literature overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;15:1481804. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1481804>
19. Шишков Р.В., Поляков В.Г. Хирургическое лечение фолликулярного рака щитовидной железы у детей и подростков (по данным НИИ дог ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). // *Сибирский онкологический журнал*. — 2006. — S1. — С. 144–145 Shishkov R. V., Polyakov V. G. Surgical treatment of follicular thyroid cancer in children and adolescents (according to the data of the Research Institute of Dog Science of the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences). // *Siberian oncological journal*. - 2006. - S1. - P. 144–145
20. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кузнецов Н.С., и др. Развитие эндокринной хирургии детского возраста. // *Эндокринная хирургия*. — 2017. — Т.11. — №3. — С.109–123. [Dedov II, Peterkova VA, Kuznetsov NS, Brovin DN, Danilenko OS, Anikiev AV. Pediatric endocrine surgery development. *Endocrine Surgery*. 2017;11(3):109–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg20173109-123>
21. Рыжкова О.П., Баранов В.С., Иванов С.И., 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, Baranov VS, Ivanov SI, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massive parallel sequencing (MPS) (2018 edition, version 2). *Medical Genetics*. 2019;18(2):3–23 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
22. 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>
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
24. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, et al. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039–1044. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0141>
25. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, et al. Distant Metastases From Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Course and Mutational Landscape. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):e1683–e1697. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa935>
26. Donner JR, DeNardo B, Topor LS. Long-term treatment of pediatric metastatic papillary thyroid cancer with lenvatinib. *JCEM Case Rep*. 2024;2(2):luad175. doi: <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad175>
27. Padda IS, Patel P, Parmar M. Lenvatinib. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567768/>. Accessed August 28, 2025
28. Новокрещенных Е.Э., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б. Синдром DICER1: клиническая гетерогенность, эндокринные проявления и особенности диагностики. // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т.70. — №2. — С.78–85. [Novokreshchennykh EE, Kolodkina AA, Bezlepina OB. DICER1 syndrome: clinical heterogeneity, endocrine manifestations and diagnostic features. *Problemy Endokrinologii*. 2024;70(2):78–85 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13383>
29. Иванова Н.В., Зеленова Е.Е., Поляков В.Г. и др. Семейный DICER1-синдром с патологией щитовидной железы. Серия клинических случаев. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2023. — Т.10. — №4. — С. 49–60. [Ivanova N.V., Zelenova E.E., Polyakov V.G., et al. Familial DICER1 syndrome with thyroid pathology. A series of clinical cases. // *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. - 2023. - Vol. 10. - No. 4. - P. 49–60]. doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-4-49-60>
30. Бричева Э.Б., Нагаева Е.В., Бровин Д.Н., и др. Рак щитовидной железы у ребенка с синдромом Коудена. // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т.70. — №5. — С.84–90. [Bricheva EB, Nagaeva EV, Brovin DN, et al. Thyroid cancer in a child with Cowden syndrome. *Problemy Endokrinologii*. 2024;70(5):84–90 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13445>
31. Seminati D, Ceola S, Pincelli A, et al. The complex cyto-molecular landscape of thyroid nodules in pediatrics. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):2039. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15072039>

Рукопись получена: 02.10.2025. Одобрена к публикации: 19.10.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Бричева Элла Байзетовна [Ella B. Bricheva]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova *street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7370-891X>; SPIN-код: 4400-8888; e-mail: e.bri4eva@yandex.ru

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

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitriy N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>; SPIN-код: 2518-9054; e-mail: brovinn-dn@yandex.ru

Аникиев Александр Вячеславович, к.м.н. [Alexander V. Anikiev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-1382>; SPIN-код: 9880-7682; e-mail: anikieal70@gmail.com

Артемова Алла Михайловна [Alla M. Artemova]; e-mail: alartymova@yandex.ru

Абдулхабилова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulkhabirova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; SPIN-код: 2462-1115; e-mail: abdulkhabirova@endocrincentr.ru

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [Alexandr U. Abrosimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; SPIN-код: 4089-9502; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru

Пастухова Дария Алексеевна [Dariya A. Pastuhova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-0435>; SPIN-код: 8146-9880; e-mail: Pastuhova.dariya@endocrincentr.ru

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya S. Urusova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; SPIN-код: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н., [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; e-mail: slashuk.konstantin@endocrincentr.ru

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

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

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

Минниахметов Илдар Рамилович, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Нагаева Е.В., Бричева Э.Б., Бровин Д.Н., Абдулхабилова Ф.М., Артемова А.М., Абросимов А.Ю., Пастухова Д.А., Урусова Л.С., Слащук К.Ю., Шеремета М.С., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Минниахметов И.Р., Аникиев А.В. Дифференцированная карцинома щитовидной железы у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.87-96. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13669>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nagaeva EV, Bricheva EB, Brovin DN, Anikiev AV, Artemova AM, Abdulkhabirova FM, Abrosimov AU, Pastuhov DA, Urusova LS, Slashchuk KY, Sheremeta MS, Minniakhmetov IR, Bezlepkina OB, Peterkova VA. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):87-96. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13669>

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ *POLR3B*



© О.А. Малиевский*, Р.И. Малиевская, Е.В. Сайфуллина

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ) — группа заболеваний, вызванных нарушением синтеза или секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гонадотропных гормонов. В настоящее время описано более 20 генов, участвующих в развитии ВГГ. В структуре ВГГ наиболее часто встречаются формы заболевания, обусловленные патогенными вариантами в генах, участвующих в онтогенезе, миграции и выживании нейронов ГнРГ, тогда как патология генов, участвующих в действии/передаче сигналов ГнРГ в нормально развитых нейронах ГнРГ, встречается реже. В данной статье приведено первое в России описание редкой формы ВГГ в результате патогенных вариантов в гене *POLR3B*, встречающейся в 1,1% случаев ВГГ, являющейся компонентом гипомиелинизирующей лейкодистрофии 4Н и включающей в себя гипомиелинизацию, ВГГ, гиподонтию. Идентификация генетической природы заболевания у данной пациентки позволило не только установить причину ВГГ, но и диагностировать коморбидные состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; гипогонадотропный гипогонадизм; ген *POLR3*; синдром 4Н.

HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM DUE TO PATHOGENIC VARIANTS IN THE *POLR3B* GENE

© Oleg A. Malievskiy*, Ramziya I. Malievskaya, Elena V. Saifullina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Congenital hypogonadotropic hypogonadism (CHH) is a group of diseases caused by impaired synthesis or secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and gonadotropin hormones. At present, more than twenty genes involved in the development of CHH have been described. In the structure of HGH, the most common forms of the disease are caused by pathogenic variants in genes involved in the ontogenesis, migration and survival of GnRH neurons, whereas pathology of genes involved in the action/transmission of GnRH signals in normally developed GnRH neurons is less common. This article describes a rare variant of CHH as a result of pathogenic variants in the *POLR3B* gene, occurring in 1.1% of cases of CHH, which is a component of hypomyelinating leukodystrophy 4H and includes hypomyelination, CHH, hypodontia. Identification of the genetic nature of the disease in this patient made it possible not only to establish the cause of CHH, but also to diagnose comorbid conditions.

KEYWORDS: children; hypogonadotropic hypogonadism; *POLR3* gene; 4H syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ВГГ) — гетерогенная группа заболеваний, вызванных нарушением синтеза или секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и гонадотропных гормонов и характеризующихся задержкой полового развития и бесплодием [1]. Частота встречаемости ВГГ составляет 1:125 000 у лиц женского пола и 1:30 000 — у лиц мужского пола [2]. Примерно в половине случаев ВГГ сопровождается аносмией (синдром Каллмана) [3].

Гены, мутации в которых приводят к развитию изолированного ВГГ, можно разделить на две основные группы, в зависимости от биологической функции в системе нейронов ГнРГ. Первую группу составляют гены, участвующие в онтогенезе, миграции и выживании нейронов ГнРГ (*AMH/AMHR2*, *ANOS1*, *CCDC141*,

CHL1, *DCC/NTN1*, *FEZF1*, *HS6ST1*, *IGSF10*, *GLI3*, *NDNF*, *NRP1/NRP2*, *NSMF*, *PLXNA1/PLXNA3*, *CHD7*, *FGF8/FGFR1*, *FGF17*, *SEMA3A/SEMA3F*, *SEMA7A*, *SEMA3E*, *SOX10*, *SMCHD1*, *TCF12*, *TUBB3*, *PROKR2*, *AXL*, *DUSP6*, *SPRY4*). Во вторую группу входят гены, участвующие в действии/передаче сигналов ГнРГ в нормально развитых нейронах ГнРГ: *DMXL2*, *GNRH1*, *KISS1*, *KISS1R*, *KLB*, *LEP/LEPR*, *NROB1*, *PCSK1*, *TAC3*, *TACR3*, *POLR3A*, *POLR3B* [4]. В структуре ВГГ наиболее часто встречаются формы заболевания, обусловленные патогенными вариантами в генах первой группы, что было продемонстрировано и в результате российского исследования: у 60,9% пациентов с ВГГ были выявлены мутации в генах, ответственных за развитие и миграцию ГнРГ-нейронов [5].

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм может быть клинически изолированным или сочетаться с гипо- или аносмией (синдром Каллмана), а также быть

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

одним из признаков мультисистемных заболеваний/синдромов: септооптической дисплазии, CHARGE-синдрома, DAX-синдрома, Коффина-Сируса, лейкодистрофии и других состояний, клинические проявления которых включают нарушение слуха, зрения, когнитивных способностей, эпилепсию, расщелину неба, гипо- или олигодентию, пороки развития внутренних органов, надпочечниковую недостаточность [1, 6–9].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А. направлена на консультацию детского эндокринолога для уточнения причины аменореи в возрасте 17 лет.

Анамнез жизни. Девочка от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания на пятом месяце из-за тонкой плаценты, первых родов на сроке 38 недель путем кесарева сечения из-за неоткрытия шейки матки. При рождении длина тела — 56 см (+3,76 SDS), вес — 3250 г (+0,36 SDS). На грудном вскармливании — до 5 месяцев. Голову уверенно удерживает с 2 месяцев, садится с 6 месяцев, ходит с 11 месяцев. Нервно-психическое развитие также протекало в соответствии с возрастом. В 5 месяцев появился первый зуб, затем до года зубов не было. Не было зачатка верхнего молочного клыка, что было подтверждено рентгенологическим исследованием. Смена молочных зубов — с 6–7 лет. В настоящее время все коренные зубы имеются. С 12-летнего возраста пациентка наблюдается у офтальмолога в связи с миопией (в настоящее время на фоне использования ночных корректирующих линз миопия OU (-7,25) не прогрессирует). Из анамнеза также известно, что пациентка является единственной дочерью у своих родителей, подобного заболевания в семье не было, отец пациентки умер от заболевания печени.

Анамнез заболевания. Впервые пациентка обратилась к гинекологу в возрасте 16 лет по поводу отсутствия менструаций. На момент обращения рост составлял 150 см (SDS=-2,03), вес — 52,3 кг, ИМТ — 23 кг/м² (SDS=0,88). Половое развитие соответствовало стадии В 3, Р 3. Выполнены исследования: 1) УЗИ органов малого таза. Размеры матки 14х12х8 мм. М-эхо — 0,9 мм, длина шейки матки — 15 мм, ширина — 11 мм, передне-задний размер — 6 мм. Правый яичник 22х12х13 мм, объем — 1,8 см³, гипоэхогенный, единичные фолликулы диаметром до 2 мм, левый яичник 13х6х9 мм, объем — 0,4 см³, гипоэхогенный, единичные фолликулы диаметром до 2 мм; 2) гормональный анализ крови: ФСГ — 5,77 мМЕ/мл (1,5–12,8 мМЕ/мл), ЛГ — 2,0 мМЕ/мл (2,0–6,3 мМЕ/мл), эстрадиол — 11,34 пмоль/л (50–220 пмоль/л), ТТГ — 3,292 мкМЕ/мл, свТ₄ — 13,22 пмоль/л 3) кариотип — 46,XX. Пациентке диагностирована первичная аменорея. Проба с аналогом ГнРГ не проведена. Начата терапия 0,1% трансдермальным гелем эстрадиола гемигидрата. В последующем добавлен пероральный прием дидрогестерона с 14 по 28 день менструального цикла, который пациентка принимала в течение 7 мес, после чего была переведена на лечение комбинированным препаратом эстрадиола 2 мг/дидрогестерона 10 мг.

На фоне данной схемы лечения на УЗИ органов малого таза увеличились размеры: матки — до 29х30х19 мм, М-эхо — до 3,6 мм, шейки матки: длина — до 24 мм,

ширина — до 19 мм, передне-задний — до 23 мм. Правый яичник 24х14х16 мм, объем — 2,8 см³, единичные фолликулы диаметром 3–5 мм (до 2 антральных фолликула в одном срезе). Левый яичник 21х13х12 мм, объем — 1,7 см³, единичные фолликулы диаметром 2–4 мм.

Была рекомендована консультация эндокринолога для исключения эндокринной причины аменореи.

При сборе анамнеза установлено, что у мамы и тети по маминой линии менструации с 16–17 лет. У мамы миопия, нет зачатков зубов мудрости. Наследственность по другой эндокринной патологии не отягощена.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Рост — 160 см (SDS=-0,76), вес — 57 кг, ИМТ — 22 кг/м² (SDS=0,47). Скорость роста — 10 см/год. Пропорционального телосложения, удовлетворительного питания. Кожа физиологической окраски, нормальной влажности. Отмечаются густые ресницы, рост в 3 ряда. АД — 90/60 мм рт.ст. Щитовидная железа не увеличена. Половое развитие (на фоне проведенной заместительной гормональной терапии): В 4, Р 4.

На фоне отмены заместительной гормональной терапии в течение двух месяцев проведена проба с аналогом ГнРГ. Уровень ЛГ исходно 0, через 1 и 4 часа соответственно 0,12 и 0,12 мМЕ/мл. Уровень ФСГ исходно 0,22 мМЕ/мл, через 1 и 4 часа соответственно 0,421 и 0,36 мМЕ/мл. Уровень эстрадиола составлял 9,2 пмоль/л (80–330 пмоль/л). На основании данных результатов диагностирован гипогонадотропный гипогонадизм.

В рамках программы «АльфаЭндо» в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено исследование ДНК пациентки методом массового параллельного секвенирования (панель «Гипогонадотропный гипогонадизм»). В гене *POLR3B* (NM_018082.6) обнаружены ранее описанные в литературе патогенные варианты: с.1568T>A и с.2084-6A>G в гетерозиготном состоянии. По результатам автоматического секвенирования по Сэнгеру у пациентки подтверждено наличие обоих вариантов, у ее матери — только одного варианта с.1568T>A в гетерозиготном состоянии, что позволило сделать вывод о компаунд-гетерозиготном состоянии вариантов с.1568T>A и с.2084-6A>G в гене *POLR3B* у пациентки.

Биаллельные мутации в гене *POLR3B* описаны при гипогонадотропном гипогонадизме и/или гипомиелинизирующей лейкодистрофии с олигодонтией или без нее (#614381) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

С учетом литературных данных о развитии лейкодистрофии при биаллельных мутациях в гене *POLR3B* проведена оценка неврологического статуса пациентки и выполнена МРТ головного мозга. При отсутствии жалоб у пациентки обнаружены окуломоторные нарушения: отсутствие плавности следящих движений глазных яблок, билатеральный горизонтальный нистагм и легкая статическая сенситивная атаксия, двигательных, рефлекторных нарушений в конечностях не выявлено. По данным МРТ головного мозга выявлено симметричное поражение перивентрикулярного и юкстакортикального белого вещества лобных, теменных, височных долей, гипотрофия мозжечка, уменьшения размеров гипофиза (сагиттальный размер гипофиза 8 мм, вертикальный 3–4 мм, фронтальный 12 мм) (рис. 1).

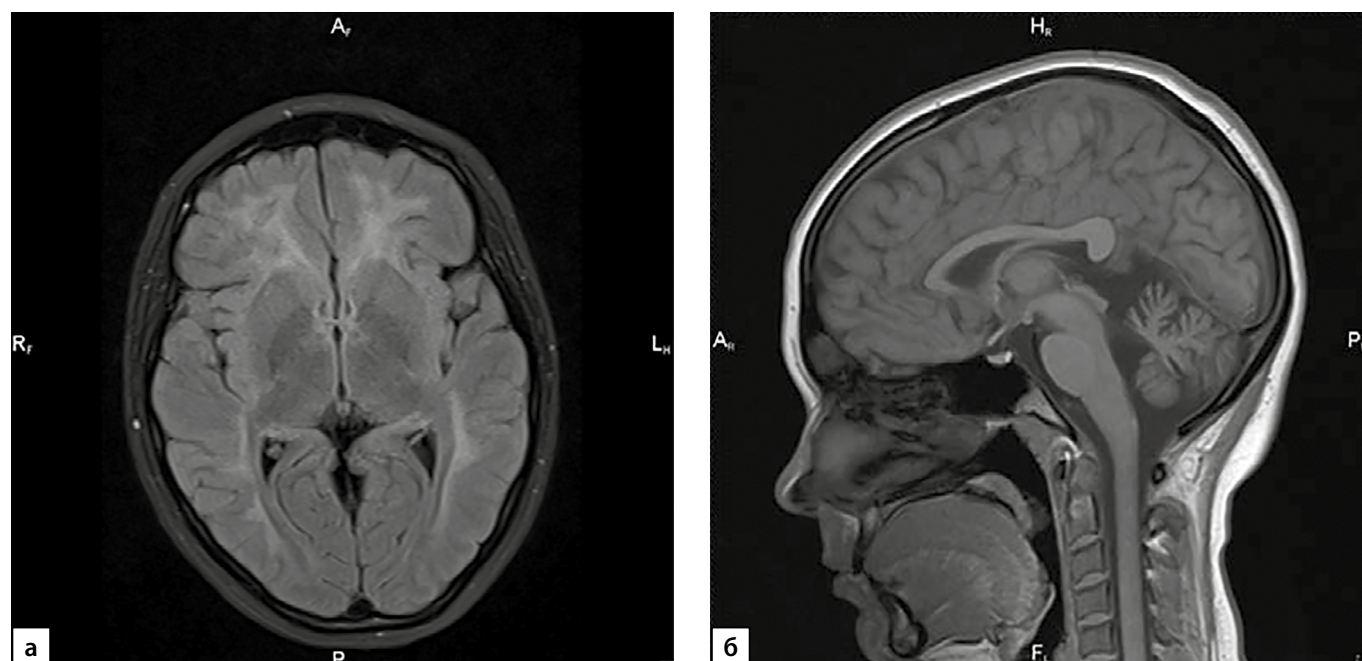


Рисунок 1. МРТ головного мозга пациентки с *POLR3*-ассоциированной лейкодистрофией (а — axial, T2 FLAIR; б — sagittal, T1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлено первое в России описание одной из редких форм ВГГ вследствие патогенных биаллельных вариантов в гене *POLR3B*. По зарубежным литературным данным, данная форма встречается всего у 0,7–1,1% пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом [10, 11]. ВГГ развивается в результате нарушений секреции или действия ГнРГ, точный механизм развития которых до конца не ясен. Можно предположить, что причиной является нарушение двунаправленной связи между аксоном и миелином, когда повреждение миелина вызывает дегенерацию аксонов, а дегенерация аксонов приводит к потере миелина [12]. Вероятно, данным механизмом можно объяснить снижение базальных уровней ЛГ и ФСГ в динамике, а также низкий гормональный ответ на стимуляцию с аналогом ГнРГ у представленной пациентки.

Особенностью данного заболевания является сочетание гипогонадизма с гипомиелинизирующей лейкодистрофией. Гипомиелинизирующие лейкодистрофии — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся нарушением образования миелина центральной нервной системы. Известно несколько десятков генов, патогенные мутации в которых приводят к развитию этих заболеваний (<https://www.omim.org/entry/312080>, дата обращения 03.05.2024). Биаллельные патогенные мутации в генах *POLR3B*, *POLR3A*, а также *POLR1C* приводят к развитию лейкодистрофии, ассоциированной с РНК-полимеразой III (Pol III), которая характеризуется гипомиелинизацией, гипо- или олигодентией и гипогонадотропным гипогонадизмом (*hypomyelination*, *hypodontia*, *hypogonadotropic hypogonadism*, 4Н лейкодистрофия) [13].

РНК-полимераза III транскрибирует небольшие не-транслируемые РНК, участвующие в регуляции основных клеточных процессов (транскрипции, процессинга РНК и трансляции), необходимых для синтеза полноценных белков миелина центральной нервной системы [14]. Фермент состоит из 17 субъединиц. Ген *POLR3B* кодиру-

ет вторую по величине субъединицу Pol III, которая совместно с самой крупной субъединицей (*POLR3A*), кодируемой геном *POLR3A*, составляют каталитический центр фермента. Механизм влияния сниженной функции Pol III на олигодендроциты, изучен недостаточно, но в исследовании Macintosh J. et al. (2023) показано, что снижение экспрессии фермента изменяло скорость пролиферации клеток-предшественников олигодендроцитов и нарушало дифференцировку клеток-предшественников в зрелые олигодендроциты [15].

POLR3B — ассоциированная лейкодистрофия преобладает среди пациентов с 4Н лейкодистрофией, что было показано в двух исследованиях. В международном обсервационном исследовании 105 пациентов с молекулярно-генетически подтвержденными случаями болезни: у 43 пациентов заболевание было обусловлено мутациями в гене *POLR3A* и у 62 пациентов — в гене *POLR3B*. Отмечено, что большинство из этих пациентов имели европейское происхождение (53 человека из 62) [13]. По результатам многоцентрового ретроспективного исследования с участием 150 пациентов с 4Н лейкодистрофией показано, что у 37,3% пациентов причиной заболевания явились патогенные мутации в гене *POLR3A*, у 54% — в гене *POLR3B* и у 8,7% — в гене *POLR1C* [16].

4Н лейкодистрофия характеризуется клиническим полиморфизмом: по возрасту дебюта заболевания, спектру и степени выраженности симптомов болезни. Возраст начала заболевания обычно варьирует от младенчества до детства, но в ряде случаев, как и у наблюдаемой нами пациентки, симптомы болезни могут возникнуть в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте. Гипомиелинизация является обязательным проявлением заболевания, несмотря на некоторые различия по степени и частоте вовлеченности участков белого вещества, в том числе мозжечка, мозолистого тела у пациентов с мутациями в генах *POLR3B* и *POLR3A* [13]. Дебют заболевания у большинства пациентов начинается с неврологической симптоматики: задержка развития, мозжечковые симптомы: интенционный тремор,

дисметрия, а также нарушения следящих движений глазных яблок и нистагм. Пирамидные и экстрапиримидные нарушения могут развиваться позднее, приводя к потере амбулаторности в конце первого — в начале второго десятилетия жизни. Когнитивные способности варьируются от нормальных до трудностей с обучением или от легкой до умеренной умственной отсталости (наиболее часто), с медленным ухудшением состояния. У наблюдаемой нами пациентки, несмотря на отсутствие жалоб, выявлены окуломоторные нарушения, нистагм и легкая атаксия. Основным клиническим проявлением болезни у нее явился гипогонадотропный гипогонадизм.

К другим проявлениям данного синдрома у нашей пациентки относилось отсутствие зачатка верхнего молочного клыка. Зубные аномалии при данном синдроме характеризуются широким спектром: описано наличие натальных зубов, задержка прорезывания зубов с неправильным порядком прорезывания молочных зубов, гиподонтия и олигодонтия [13].

У 87% пациентов отмечалась близорукость, часто выраженная и обычно прогрессирующая, что также отмечалось и у нашей пациентки. Помимо близорукости у пациентов (пожилых) описана атрофия зрительного нерва, иногда развивалась катаракта. Низкий рост описан у половины пациентов, что чаще наблюдалось у детей с дебютом заболевания в возрасте до 3 лет [13]. Учитывая нормальный рост и высокую скорость роста у нашей пациентки, исследование уровня инсулиноподобного фактора роста 1 и стимулированной секреции гормона роста не проводилось.

В гене *POLR3B* описано более 70 патогенных и вероятно патогенных вариантов: большинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>, дата обращения 01.06.2024). Возраст манифестации клинических проявлений болезни варьировал от дебюта внегонадных проявлений в раннем возрасте до появления первых признаков в виде задержки полового развития, как произошло у нашей

пациентки [13]. Мягкое течение заболевания в описываемом нами случае обусловлено вариантом с.1568T>A (p.Val523Glu), наличие которого в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии чаще приводит к подобному фенотипу [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай демонстрирует недостаточную диагностику ВГГ у девушек, обусловленную возможностью спонтанного телархе, а также низкой осведомленностью врачей-гинекологов о современных возможностях диагностики ВГГ, в том числе о методах молекулярно-генетического исследования. Идентификация генетической природы различных вариантов ВГГ позволяет не только подтвердить диагноз и установить причину гипогонадизма, но и диагностировать и прогнозировать течение коморбидных состояний.

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 внесли существенный вклад в получение, анализ и интерпретацию результатов, поиск и оценку данных литературы, написание статьи или внесение в рукопись существенных (важных) правок с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Кокорева К.Д., Чугунов И.С., Безлепкина О.Б. Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм: клинический и молекулярно-генетический полиморфизм. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №4. — С.46-56. [Kokoreva KD, Chugunov IS, Bezlepikina OB. Molecular genetics and phenotypic features of congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):46-56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12787>
2. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:124-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.012>
3. Harrington J, Palmert MR. An Approach to the Patient With Delayed Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1739-1750. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac054>
4. Oleari R, Massa V, Cariboni A, Lettieri A. The Differential Roles for Neurodevelopmental and Neuroendocrine Genes in Shaping GnRH Neuron Physiology and Deficiency. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9425. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179425>
5. Verberne EA, Dalen Meurs L, Wolf NI, van Haelst MM. 4H leukodystrophy caused by a homozygous POLR3B mutation: Further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2020;182(7):1776-1779. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61600>
6. Молекулярно-генетическая диагностика врожденного изолированного гипогонадотропного гипогонадизма методом секвенирования нового поколения / М.В. Наумова, Е.В. Васильев, Н.А. Зубкова [и др.] // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием, Москва, 01–04 марта 2017 года / ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». — Москва: УП Принт, 2017. — С. 480. — EDN YQSKMA. [Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika vrozhdennogo izolirovannogo gipogonadotropnogo gipogonadizma metodom sekvenirovaniya novogo pokoleniya / MV Naumova, EV Vasil'ev, NA Zubkova i dr. Innovacionnye tekhnologii v endokrinologii: sbornik tezisev III Vserossijskogo endokrinologicheskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem, Moskva, 01–04 marta 2017 goda / FGBU «Endokrinologicheskij nauchnyj centr» Minzdrava Rossii; OO «Rossijskaya associaciya endokrinologov». Moskva: UP Print, 2017. S. 480. — EDN YQSKMA. (In Russ.)]
7. Хабибуллина Д.А., Калинин Н.Ю., Егорова С.В., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Семейный случай гипогонадотропного гипогонадизма как проявление синдрома CHARGE. // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т.67. — №3. — С.68-72. [Khabibullina DA, Kalinchenko NYu, Egorova SV, Vasilyev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. Familial case of hypogonadotropic hypogonadism as the CHARGE syndrome manifestation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):68-72. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12748>

8. Yang F, Sun H, Yang Y, Wang Y, Dai S, Lin Z, Shen Y, Liu H. Identification of POLR3B biallelic mutations-associated hypomyelinating leukodystrophy-8 in two siblings. *Clin Genet*. 2023;103(5):596-602. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14300>
9. Kokoreva KD, Chugunov IS, Vladimirova VP, Ivannikova TE, Bogdanov VP, Bezlepina OB. [Olfactory function and olfactory bulbs in patients with Kallmann syndrome]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2023;69(2):67-74. Russian. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13216>
10. Al-Jawahiri R, Foroutan A, Kerkhof J, McConkey H, Levy M, Haghshenas S, et al. SOX11 variants cause a neurodevelopmental disorder with infrequent ocular malformations and hypogonadotropic hypogonadism and with distinct DNA methylation profile. *Genet Med*. 2022;24:1261-73
11. Stamou MI, Varnavas P, Plummer L, Koika V, Georgopoulos NA. Next-generation sequencing refines the genetic architecture of Greek GnRH-deficient patients. *Endocrine Connections*. 2019;8(5):468-480. Retrieved Feb 10, 2024, from <https://doi.org/10.1530/EC-19-0010>
12. Richards MR, Plummer L, Chan Y, et al. Phenotypic spectrum of POLR3B mutations: isolated hypogonadotropic hypogonadism without neurological or dental anomalies. *Journal of Medical Genetics* 2017;54:19-25
13. Ashrafi MR, Amanat M, Garshasbi M, Kameli R, Nilipour Y, et al. An update on clinical, pathological, diagnostic, and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(1):65-84. doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1699060>
14. Wolf NI, Vanderver A, van Spaendonck RM, Schiffmann R, Brais B, et al. Clinical spectrum of 4H leukodystrophy caused by POLR3A and POLR3B mutations. *Neurology*. 2014;83(21):1898-905. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL>
15. Dumay-Odelot H, Durrieu-Gaillard S, Da Silva D, Roeder RG, Teichmann M. Cell growth- and differentiation-dependent regulation of RNA polymerase III transcription. *Cell Cycle*. 2010;9(18):3687-99. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.9.18.13203>
16. Cangiano B, Sweet DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. *Hum Genet*. 2021;140(1):77-111. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02147-1>
17. Macintosh J, Michell-Robinson M, Chen X, Bernard G. Decreased RNA polymerase III subunit expression leads to defects in oligodendrocyte development. *Front Neurosci*. 2023;17:1167047. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1167047>
18. Pelletier F, Perrier S, Cayami FK, et al. Endocrine and growth abnormalities in 4H leukodystrophy caused by variants in POLR3A, POLR3B, and POLR1C. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e660-74

Рукопись получена: 13.06.2024. Одобрена к публикации: 27.04.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Малиевский Олег Артурович**, д.м.н., профессор [Oleg A. Malievskiy, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3 [address: 3 Lenina street, 450008 Ufa, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; SPIN-код: 6813-5061; e-mail: malievsky@list.ru

Малиевская Рамзия Илюсовна [Ramsiya I. Malievskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9841-0611>; e-mail: ramsiya1987@mail.ru

Сайфуллина Елена Владимировна, д.м.н., профессор [Elena V. Saifullina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2599-0867>; SPIN-код: 6813-5061; e-mail: riledin@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Малиевский О.А., Малиевская Р.И., Сайфуллина Е.В. Гипогонадотропный гипогонадизм вследствие патогенного варианта в гене *POLR3B* // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.97-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13474>

TO CITE THIS ARTICLE:

Malievskiy OA, Malievskaya RI, Saifullina. EV. Hypogonadotropic hypogonadism due to pathogenic variants in the *POLR3B* gene. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):97-101. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13474>

НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ЛИПОИДНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



© И.Г. Сичинава^{1*}, Е.С. Дёмина^{1,2}, Е.М. Шарибжанова², Л.С. Созаева³, Е.Е. Петрайкина^{1,2}, А.Н. Тюльпаков^{2,4}

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

²Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

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

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

Липоидная гиперплазия надпочечников (ЛГН) является редкой тяжелой формой врожденной дисфункции коры надпочечников, в основе которой лежат мутации в гене *STAR* (8p11.2), кодирующем транспортный белок StAR. Дефект белка StAR приводит к тотальному нарушению стероидогенеза в надпочечниках и гонадах. Деление на классическую форму заболевания, при которой нарушается весь стероидогенез, и неклассическую, при которой обычно нарушается только стероидогенез надпочечников, — общепризнанная классификация ЛГН. Представлены результаты двух наблюдений пациентов, у которых клинико-лабораторный спектр указывал на неклассическую форму ЛГН. Для обоих пациентов с кариотипом 46,XY были характерны поздняя (в 5 лет и в 3 года) манифестация клинических симптомов и нормальное строение мужских гениталий. При молекулярно-генетическом исследовании у одного пациента была выявлена гомозиготная мутация p.R188C, а у другого — компаунд-гетерозиготные мутации p.R188C и p.R272H. Генетическое тестирование *STAR* позволило диагностировать неклассическую форму ЛГН, о которой надо помнить при дифференциальной диагностике гипокортицизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: липоидная гиперплазия надпочечников; неклассическая форма липоидной гиперплазии надпочечников; мутации в гене *STAR*; дефект белка StAR; стероидогенез.

NON-CLASSIC LIPOID ADRENAL HYPERPLASIA: CLINICAL CASES REPORT

© Irina G. Sichinava^{1*}, Elena S. Demina^{1,2}, Evgeniya M. Sharibzhanova², Leila S. Sozaeva³, Elena E. Petryaykina^{1,2}, Anatoly N. Tiulpakov^{2,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

⁴Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Lipoid adrenal hyperplasia (LAH) is a rare severe form of congenital adrenal hyperplasia, which is caused by mutations in the *STAR* gene (8p11.2), encoding the transport protein StAR. The defect of the StAR protein leads to a total disruption of adrenal and gonadal steroidogenesis. The division into the classic form of the disease, in which all steroidogenesis is disrupted, and the non-classic, in which only adrenal steroidogenesis is usually disrupted, is a generally accepted classification of LAH. We report two cases of patients with clinical and laboratory data indicating a non-classic LAH. Both patients with 46,XY karyotype presented late (at 5 and 3 years) manifestation of clinical symptoms and had normal male external genitalia. Homozygous mutation p.R188C in one patient and compound heterozygous mutations p.R188C and p.R272H in the other were identified by molecular genetic assay. *STAR* genetic testing allowed to diagnose non-classic LAH in differential diagnosis of hypocorticism.

KEYWORDS: lipoid adrenal hyperplasia, non-classical lipoid adrenal hyperplasia, *STAR* gene mutations, StAR protein defect, steroidogenesis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Липоидная гиперплазия надпочечников (ЛГН) является редкой тяжелой формой врожденной дисфункции коры надпочечников. В основе ЛГН лежат мутации в гене *STAR* (8p11.2), который кодирует транспортный белок StAR (стероидогенный острый регулятор) [1]. Белок StAR отвечает за перемещение холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрии, где и запускается процесс ферментативного превращения холестерина в стероидные гормоны. Дефект белка StAR приводит к то-

тальному нарушению стероидогенеза в надпочечниках и гонадах [2].

Клиника ЛГН манифестирует с первых дней жизни и, как правило, характеризуется тяжелой первичной надпочечниковой (глюко- и минералокортикоидной) недостаточностью (ПНН) и инверсией фенотипического пола у пациентов с кариотипом 46,XY. Однако в 2006 г. Baker с соавт. [3] описали 3 клинических случая с более легкой формой ЛГН, проявляющейся клиникой изолированной надпочечниковой недостаточности с дебютом в более старшем возрасте (в 2–4 года) и нормальным развитием

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

мужских гениталий у пациентов с кариотипом 46,XY. По мнению авторов, эта форма заболевания, которую они назвали «неклассическая липоидная гиперплазия надпочечников», иллюстрирует, что клинические проявления нарушений стероидогенеза могут отличаться от их классических описаний и определяют новую неаутоиммунную болезнь Аддисона. В настоящее время деление на классическую и неклассическую формы заболевания — общепризнанная классификация ЛГН.

Редкость ЛГН исключает возможность проведения масштабных эпидемиологических и клинических исследований. Данные о распространенности ЛГН ограничены даже в различных регионах Восточной Азии, где это заболевание встречается чаще. На сегодняшний день, по данным различных источников, в мире зарегистрировано около 250 пациентов с ЛГН, вызванных 120 разными вариантами в гене *STAR* [4, 5].

В отечественной литературе описание случаев ЛГН встречается лишь с 2006 г., когда впервые были представлены данные о трех пациентах, у которых диагноз классической формы был верифицирован на основании молекулярно-генетического обследования — мутации в гене *STAR* [6].

В настоящей публикации представлены результаты двух наблюдений пациентов с ЛГН, у которых клинко-лабораторный спектр нарушений указывает на неклассическую форму заболевания.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент №1, 17 лет 10 мес. Мальчик от 1-й беременности, первых срочных самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3000 г, длина тела неизвестна. Семейный анамнез неизвестен (воспитывается в приемной семье).

С раннего возраста обращали на себя внимание плохая прибавка в росте и весе, слабость, утомляемость, двусторонний крипторхизм. С 5 лет стали отмечаться приступы рвоты, жидкого стула, расцениваемые как кишечная инфекция.

В возрасте 6 лет заподозрена первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН), назначена терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном ацетатом. В 9 лет 7 мес и 10 лет перенес операции по поводу двустороннего крипторхизма.

При обследовании в возрасте 10 лет 3 мес — на заместительной гормональной терапии глюкокортикоидами (гидрокортизон 7,7 мг/м²/сут) и минералокортикоидами (флудрокортизона ацетат 50 мкг/сут) АКГГ 1947 пг/мл (норма 7,2–63,3), активность ренина плазмы (АРП) 38,5 нг/мл/час (норма 0,5–3,3). Доза гидрокортизона увеличена до 12,8 мг/м²/сут, флудрокортизона ацетата — до 75 мкг/сутки.

Для уточнения этиологии гипокортицизма проведено молекулярно-генетическое исследование. Учитывая сочетание надпочечниковой недостаточности и крипторхизма в качестве наиболее вероятного диагноза рассматривалась врожденная гипоплазия надпочечников, однако при секвенировании методом Сэнгера гена *NROB1* изменений выявлено не было. При проведении массового параллельного секвенирования «Надпочечниковая недостаточность и электролитные нарушения»

(38 генов) был обнаружен гомозиготный вариант в гене *STAR* (NM_000349): c.562C>T:p.R188C.

При контрольном обследовании в возрасте 17 лет 10 мес: рост — 161,0 см (SDS=–2,0), вес — 55,5 кг (SDS IMT=–0,1), отмечается гиперпигментация кожи, более выраженная в области крупных суставов, ЧСС 72 уд/мин, АД 110/70 мм рт.ст. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, половое развитие по Таннеру G4P5, объем яичек 12–15 мл.

Данные лабораторного обследования: натрий — 138,8 ммоль/л (норма 136–145), калий — 4,0 ммоль/л (норма 3,5–5,1), мочевины — 3,0 ммоль/л (норма 3–7,5), фосфор — 1,2 ммоль/л (норма 0,95–1,6), кальций общий — 2,4 ммоль/л (норма 2,1–2,6), ренин (прямой) — 9,6 мЕд/л (норма 2,8–39,9), АКГГ (утро) — 188,9 пг/мл (норма 7,2–63,3), ФСГ — 14,7 Ед/л (норма 1,6–9,7), ЛГ 16,8 Ед/л (норма 2,5–11), тестостерон — 12,1 нмоль/л (норма 11–28,2).

УЗИ органов мошонки: яички в мошонке, правое яичко: 4,21x2,51x1,91 см, левое яичко 3,94x1,94x2,19 см, киста головки придатка левого яичка, оболочечные кальцинаты 0,7–2,2 мм с двух сторон.

Пациент №2, 13 лет 5 мес. Ребенок от первой нормально протекавшей беременности, срочных родов путем кесарева сечения. При рождении масса тела — 3800 г, длина тела — 56 см. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Наружные гениталии развиты правильно, по мужскому типу, тестикулы в мошонке. Развитие на первом году жизни без особенностей. Из анамнеза известно, что брак неблизкородственный.

Наследственный анамнез отягощен: у матери — сахарный диабет 1 типа (СД1), аутоиммунный тиреоидит; у бабушки по линии матери — сахарный диабет 2 типа (СД2), диффузный токсический зоб.

Со слов мамы, у ребенка в возрасте с 3 до 6 лет отмечались периодические эпизоды резкой слабости, вялости, рвоты на фоне повышения температуры тела, купируемые внутривенным введением глюкозы в условиях стационара. Документация о ранее проведенных обследованиях отсутствует.

Причиной обращения в возрасте 8 лет были жалобы родителей на невнимательность, нарушение памяти и поведения ребенка. При осмотре отмечена гиперпигментация кожных покровов, слизистых ротовой полости и мест трения. По результатам проведенного обследования [АКГГ — 4956,0 пг/мл (норма 7,2–63); кортизол — 1,8 мкг/мл (норма 6,2–19,4); 17-ОН-прогестерон — 0,26 нг/мл (норма 0,2–0,8); глюкоза — 4,1 ммоль/л (норма 3,3–5,6)] был установлен диагноз первичной надпочечниковой недостаточности. Данных за дефицит минералокортикоидов не было получено [натрий — 140,7 ммоль/л (норма 132–145); калий — 4,5 ммоль/л (норма 3,5–5,1); альдостерон — 75,3 пмоль/л (норма 48,7–653,7); ренин прямой — 24,95 мКМЕ/мл (норма 2,8–39,9)]. При проведении КТ надпочечников патологии не было выявлено. Назначена заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами (гидрокортизон 10 мг/сут).

В возрасте 8 лет 10 мес были проведены дополнительные исследования с целью дифференциальной диагностики между различными вариантами первичной надпочечниковой недостаточности: исключены X-сцепленная адренолейкодистрофия (концентрация очень

длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) и соотношение концентраций кислот в пределах нормы) и аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (нет повышения антител к интерферону-омега), изолированная аутоиммунная болезнь Аддисона (нет повышения антител к 21-гидроксилазе). При проведении массового параллельного секвенирования панели генов «Надпочечниковая недостаточность и электролитные нарушения» (38 генов) выявлено 2 гетерозиготных варианта в гене *STAR* (NM_000349): с.562C>T:р.R188C и с.815G>A:р.R272H. При дополнительном обследовании матери ребенка в гене *STAR* был обнаружен только один из двух указанных выше вариантов (р.R188C), что с большой вероятностью свидетельствовало в пользу компаунд-гетерозиготности вариантов р.R188C и р.R272H у пробанда. Отец пациента для обследования не был доступен.

Заместительная терапия глюкокортикоидами продолжена в прежней дозе (гидрокортизон 10 мг/сутки; 10,2 мг/м²/сутки) с рекомендациями по коррекции доз. Необходимости в проведении терапии минералокортикоидами по результатам биохимического анализа крови не было [калий — 4,0 ммоль/л (норма 3,5–5,1); натрий — 141 ммоль/л (норма 136–145)].

В возрасте 10 лет 6 мес рост — 135 см (SDS роста=–0,69), вес — 41 кг (SDS ИМТ=+2,07). При осмотре обращала на себя внимание умеренная гиперпигментация кожных покровов. Половое развитие по Таннеру G3P3, тестикулы в мошонке, объем 10–12 мл. Костный возраст (TW20): 13,5 лет. ЛГ — 3,5 МЕ/л (норма 0,6–6,3); ФСГ — 0,92 МЕ/л (норма 1,2–6,8), тестостерон — 8,18 нмоль/л (норма 0,5–9,7)].

Продолжена терапия гидрокортизоном (15 мг/сут; 12,3 мг/м²/сут) на фоне которой при гормональном обследовании и клинически отмечалось удовлетворительное течение заболевания. Учитывая нормальные показатели минерального обмена [калий — 3,9 ммоль/л (норма 3,4–4,7), натрий — 141 ммоль/л (норма 136–145), рениновая активность — 3,4 нг/мл/ч] от терапии минералокортикоидами по-прежнему решено было воздержаться.

В возрасте 11 лет 1 мес при УЗИ мошонки выявлены эхо-признаки кальцинатов в обеих тестикулах: в правом — два рядом расположенные гиперэхогенных включения 4х2 мм и 2х1,7 мм без акустической тени, головка придатка 9х7 мм с жидкостным образованием 3х2,8 мм с толстым гиперэхогенным контуром; в левом — гиперэхогенное включение 5х3 мм без акустической тени и гиперэхогенное включение 3,3х1,3 мм с акустической тенью, головка придатка 8х7 мм. В процессе динамического наблюдения в течение 2 лет при УЗИ не выявлено отрицательной динамики, эхопризнаки кальцинатов описываются только в левом тестикуле.

При контрольном обследовании в возрасте 13 лет 5 мес на фоне проводимой заместительной терапии глюкокортикоидами (гидрокортизон 15 мг/сут; 10,3 мг/м²/сут): рост 152 см (+8 см за 1 год, SDS роста=–0,55); вес 50 кг (SDS ИМТ=+1,25). Костный возраст (TW20): 14 лет. Кожные покровы смуглые, гиперпигментация типичных мест (локтевые сгибы, область коленных суставов, кайма губ, подмышечные ямки, ареолы сосков, наружные половые органы). Половое развитие по Таннеру G4-5P4, тестикулы в мошонке, объем 20 мл. АД 98/66 мм рт.ст. По данным лабораторного обследования: ЛГ — 5,9 МЕ/л (норма 0,6–7,8); ФСГ —

0,6 МЕ/л (норма 1,5–6,8), тестостерон — 15,1 нмоль/л (норма 9,2–27,8) калий — 4,11 ммоль/л (норма 3,4–4,7), натрий — 140 ммоль/л (норма 136–145), рениновая активность плазмы — 0,4 нг/мл/ч (норма 0,5–3,3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Критерии неклассической ЛГН включают поздний возраст начала заболевания и развитие наружных гениталий соответственно хромосомному полу [2]. Согласно данным литературы, возраст манифестации (постановки диагноза) при неклассической форме ЛГН в большинстве случаев варьирует от 2 до 4 лет (табл. 1). Между тем описаны случаи, когда диагноз устанавливался уже у взрослых. Так, Methereil с соавт. [7] обследовали семью, где гомозиготный вариант р.R188C в гене *STAR* был выявлен у девочки с манифестацией ПНН в 2 года, и такая же гомозиготная мутация была обнаружена у дяди пробанда, но при этом у него до 58 лет не был диагностирован гипокортицизм и не проводилось лечение.

Что касается строения наружных гениталий у пациентов с кариотипом 46,XY и неклассической формой ЛГН, то у большинства оно правильное мужское, однако также описаны случаи с неполной маскулинизацией. По обзорным данным Lu с соавт. [14], гипоспадии разной степени выраженности выявляются у 21,5% таких пациентов. Частично фенотипы могут быть объяснены молекулярными дефектами, затрагивающими функцию белка StAR, однако различное строение наружных гениталий отмечается и у пациентов с идентичными генотипами (табл. 1).

В представленных нами клинических случаях отмечалась поздняя манифестация надпочечниковой недостаточности (с 5 лет и с 3 лет жизни соответственно), которая проявлялась у обоих пациентов неспецифическими признаками (периодические приступы слабости, рвоты) и прогрессировала постепенно, при этом заместительная гормональная терапия была назначена уже в возрасте старше 6 лет. Что касается компонентов гипокортицизма, то у пациента №1 данные гормонального обследования в возрасте 10 лет 3 мес четко указывали на сочетанный дефицит глюко- и минералокортикоидов, тогда как у пациента №2 гормональные показатели в большей мере свидетельствовали в пользу изолированного дефицита глюкокортикоидов. У обоих пациентов наружные половые органы были сформированы по мужскому типу, однако у пациента №1 имел место двусторонний паховый крипторхизм, что может свидетельствовать об относительном дефиците андрогенов на поздней стадии формирования половой системы.

У обоих пациентов отмечен самостоятельный старт пубертата. На спонтанное начало полового созревания и отсутствие необходимости в заместительной терапии половыми гормонами даже в более позднем возрасте у пациентов с неклассической формой отмечено при проведении многоцентрового поперечного когортного исследования пациентов с ЛГН в Японии [15]. Считается, что способность вырабатывать тестостерон может быть сохранена у большинства мужчин с неклассической ЛГН и позволяет развить мужские половые органы, достичь полного пубертатного развития и даже вызвать созревание репродуктивных клеток, несмотря на накопление липидов в клетках Лейдига [12].

Таблица 1. Характеристика пациентов с неклассической формой ЛГН (мутации p.R188C и p.R272H) по данным литературы и собственных наблюдений

Кариотип	Генотип	Возраст дебюта/ постановки диагноза	Фенотип (наружные гениталии)	Источник литературы
46,XY	p.[R188C];[R188C]	2,2 года	М	Baker et al., 2006 [3]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	2,8 года	М	Baker et al., 2006 [3]
46,XX	p.[R188C];[R188C]	2 года	Ж	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	Не сообщается	М	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	58 лет	М	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	6 лет	М	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	Не сообщается	М	Metherell et al., 2009 [7]
46,XX	p.[R188C];[R188C]	1,5 года	Ж	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	<1 года	М, 2стК	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	<1 года	М	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	3 года	М, Г	Metherell et al., 2009 [7]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	4 года	М, Г	Sahakitrungruang et al., 2010 [8]
46,XY	p.[R188C];[W250X]	3,5 мес	С (Г, МП, 2стК)	Sahakitrungruang et al., 2010 [8]
46,XX	p.[R188C];[R188C]	3 года	Ж	Tsai et al., 2016 [9]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	6 лет	М	Tsai et al., 2016 [9]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	9 лет	М	Tsai et al., 2016 [9]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	4 года	М	Tsai et al., 2016 [9]
46,XX	p.[R188C];[R188C]	17 лет	Ж	Tsai et al., 2016 [9]
46,XY	p.[R272H];[Q258X]	Не сообщается	М	Kang et al., 2017 [10]
46,XX	p.[R272H];[Q258X]	2,4 лет	Ж	Kang et al., 2017 [10]
46,XX	p.[R188C];[R188C]	14 мес	Ж	Burget et al., 2018 [11]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	2 года	М	Burget et al., 2018 [11]
46,XY	p.[R272H];[Q258X]	5 лет	М	Ishii T. et al., 2019 [12]
46,XY	p.[R272H];[Q258X]	4 года	М, 1стК	Ishii T. et al., 2019 [12]
46,XY	p.[R272H];[Q258X]	1,5 года	М	Liang X. et al., 2021 [13]
46,XY	p.[R188C];[Q258X]	1,25 года	М, МП	Lu W. et al., 2022 [14]
46,XY	p.[R188C];[R188C]	5 лет	М, 2стК	собственные данные
46,XY	p.[R188C];[R272H]	3 года	М	собственные данные

Примечание: М — мужской фенотип, Ж — женский фенотип, С — смешанный фенотип, Г — гипоспадия, МП — микропенис, 2стК — двусторонний крипторхизм, 1стК — односторонний крипторхизм.

По данным большинства исследователей, последствия «неклассических» мутаций на половое развитие пациентов невозможно оценить в детстве, требуется долгосрочное наблюдение в период полового созревания и взрослой жизни. Помимо этого, редкость неклассической формы ЛГН не позволяет до конца прояснить долгосрочные результаты функции яичек [3, 12]. Именно динамическое наблюдение при УЗИ органов мошонки позволило у обоих пациентов выявить кальцинаты в тестикулах. Единичный случай выявления микрокальцификатов в одном из яичек был описан у мужчины в возрасте 31 года с неклассической ЛГН, у которого в анамнезе был перерыв в приеме глюкокортикоидной терапии в период с 17 до 30 лет [12]. Значимость выявления кальцинатов у описанных нами

пациентов пока оценить сложно. У пациента №1 тестисы длительно находились в состоянии крипторхизма, что могло иметь повреждающий эффект на ткань яичка, прежде всего семенных канальцев; у него же в пубертатном периоде отмечены высокие значения ФСГ.

Визуализационные исследования надпочечников (у пациента №2 изменений при КТ надпочечников не было выявлено), по мнению авторов, также не позволяют четко различать классическую и неклассическую форму ЛГН [15].

Как было указано выше, при молекулярно-генетическом исследовании у пациента №1 была выявлена гомозиготная мутация p.R188C, а у пациента №2 — компаунд-гетерозиготные мутации p.R188C и p.R272H.

Оба варианта являются патогенными, о чем свидетельствуют предшествующие описания пациентов с подобными изменениями (табл. 1) и функциональные данные [14].

Именно на мутацию с.562C>T:p.R188C указывают как на наиболее распространенный вариант в гене *STAR*, ассоциированный с неклассической ЛГН, частота которого достигает 37,2% от общего числа мутантных аллелей и может отражать, по мнению авторов, эффект основателя [3, 14]. Вторая гетерозиготная мутация p.R272H, выявленная у пациента №2, описана в работах корейских, японских и китайских ученых. Так Kang E. и соавт. [10] при исследовании спектра мутаций гена *STAR* у 45 корейских пациентов с ЛГН данная мутация была выявлена в составе компаунд-гетерозиготной мутации p.Q258X и p.R272H у одного генетического мужчины с правильными мужскими гениталиями и одной генетической женщины с дебютом ПНН без потери соли в возрасте 2,4 года. С аналогичной компаунд-гетерозиготной мутацией, а именно с.815G>A:p.R272H и с.772C>T:p.Q258X, Ishii T. и соавт. [12] описывают двух пациентов с ЛГН с полной вирилизацией наружных гениталий и спонтанным пубертатом, а китайские коллеги Liang X. и соавт. [13] представляют наблюдение за пациентом 1,5 лет с кариотипом 46,XY и полной вирилизацией наружных гениталий.

Мутации p.R188C и p.R272H являются вариантами с частичной потерей функции белка и коррелируют с более легким течением, поздним дебютом и вирилизующим эффектом у пациентов с кариотипом 46,XY [3, 14, 15]. Функциональные анализы показали, что p.R272H сохраняет 35% активности StAR дикого типа *in vitro*, а p.R188C — от 12,8 до 13,6%. Таким образом, позднее начало заболевания и мужской генитальный фенотип у представленных нами пациентов могут быть связаны остаточной активностью StAR при выявленных мутациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический фенотип пациентов с мутациями *STAR* варьирует и, как показали проведенные исследования, может быть сгруппирован в классическую ЛГН, при которой нарушается весь стероидогенез, и неклассическую ЛГН, при которой обычно нарушается только стероидогенез надпочечников. При стертых вариантах ЛГН может проявляться поздней манифестацией, а также нормальным мужским строением половых органов и сохраненной фертильностью, или сопровождаться легкими вариантами нарушения формирования пола (головчатой гипоспадией или крипторхизмом).

Учитывая разнообразие клинических фенотипов неклассической формы заболевания необходимы помимо тщательного клиничко-лабораторного обследования, проведение молекулярно-генетического исследования. Генетическое тестирование *STAR* позволяет подтвердить неклассическую форму ЛГН, имеющую важное значение с точки зрения дифференциальной диагностики гипокортицизма.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Miller WL. Congenital lipid adrenal hyperplasia: The human gene knockout for the steroidogenic acute regulatory protein. *J Mol Endocrinol*. 1997;19:227–40. doi: <https://doi.org/10.1677/jme.0.0190227>
2. Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165:18–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.009>
3. Baker BY, Lin L, Kim CJ, et al. Non-classic congenital lipid adrenal hyperplasia: A new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4781–5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1565>
4. Zhang TT, Ma XY, Wang JQ, et al. Clinical and molecular characterization of thirty Chinese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021;206:105788. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105788>
5. Gurpinar Tosun B, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;101:371–385. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.15009>
6. Тюльпаков А.Н., Калинин Н.Ю., Карева М.А., и др. Липоидная гиперплазия надпочечников, обусловленная ранее неизвестными мутациями гена *STAR*. // Проблемы эндокринологии. — 2006. — Т.52 — №5 — С.21–25. [Tyulpakov AN, Kalinchenko NY, Kareva MA, et al. Lipoid adrenal hyperplasia caused by earlier unknown 21STAR gene mutations. *Problemy endocrinologii*. 2006;52(5):21–26. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl200652521-26>
7. Metherell LA, Naville D, Halaby G, et al. Non-classic lipid congenital adrenal hyperplasia masquerading as familial glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3865–71. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0467>
8. Sahakitrungruang T, Soccio RE, Lang-Muritano M, et al. Clinical, genetic, and functional characterization of four patients carrying partial loss-of-function mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3352–9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0437>
9. Tsai SL, Green J, Metherell LA, et al. Primary adrenocortical insufficiency case series: Genetic etiologies more common than expected. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:35–42. doi: <https://doi.org/10.1159/000441843>
10. Kang E, Kim YM, Kim GH, et al. Mutation spectrum of STAR and a founder effect of the p.Q258* in Korean patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *Mol Med*. 2017;23:149–54. doi: <https://doi.org/10.2119/molmed.2017.00023>
11. Burget L, Parera LA, Fernandez-Cancio M, et al. A rare cause of primary adrenal insufficiency due to a homozygous Arg188Cys mutation in the STAR gene. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18–0003. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0003>
12. Ishii T, Hori N, Amano N, et al. Pubertal and adult testicular functions in non-classic lipid congenital adrenal hyperplasia: A case series and review. *J Endocr Soc*. 2019;3:1367–74. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-00086>

13. Liang X, Wu W, Huang K, et al. Congenital lipoid adrenal hyperplasia with 46,XY karyotype and male external genitalia: Two cases and literature review. *Chin J Endocrinol Metab.* 2021;37:836-9. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20200621-00457>
14. Lu W, Zhang T, Zhang L, et al. Clinical characteristics of a male child with non-classic lipoid congenital adrenal hyperplasia and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:947762. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.947762>
15. Ishii T, Tajima T, Kashimada K, et al. Clinical features of 57 patients with lipoid congenital adrenal Hyperplasia: Criteria for non-classic form revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga557. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dga557>

Рукопись получена: 23.05.2025. Одобрена к публикации: 27.04.2025. Опубликовано online: 31.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

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

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

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

Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н., профессор [Elena E. Petraykina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Сичинава И.Г., Демина Е.С., Шарибжанова Е.М., Созаева Л.С., Петрайкина Е.Е., Тюльпаков А.Н. Неклассическая форма липоидной гиперплазии надпочечников: описание клинических случаев // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.102-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13589>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sichinava IG, Demina ES, Sharibzhanova EM, Sozaeva LS, Petraykina EE, Tiulpakov AN. Non-classic lipoid adrenal hyperplasia: clinical cases report. *Problems of Endocrinology.* 2025;71(6):102-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13589>

РОССИЙСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКАМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, АФР, РНМОТ, РАГГ



© Е.В. Шляхто, И.И. Дедов, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, Г.П. Арутюнов, И.А. Сучков, О.М. Драпкина, О.Н. Ткачева, Я.А. Орлова*, И.И. Баранов, Е.Н. Андреева, С.В. Юренева, М.И. Ярмолинская, А.А. Сметник, С.В. Виллевалде, Н.А. Козиолова, И.В. Сергиенко, И.С. Явелов, О.Б. Иртыга, О.Р. Григорян, Е.Н. Дудинская, И.А. Золотухин, Е.А. Илюхин

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни. В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Наличие сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний не исключает возможность назначения МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, которые боятся принести пациенткам больше вреда, чем пользы. Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований относительно безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно. В представленном согласительном документе проведен анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создан свод критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопаузальная гормональная терапия; сердечно-сосудистые заболевания; метаболические заболевания; сахарный диабет; венозные тромбозно-тромбоэмболические осложнения.

RUSSIAN ELIGIBILITY CRITERIA FOR PRESCRIPTION OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY TO PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR AND METABOLIC DISEASES. AGREEMENT DOCUMENT OF RKO, ROAG, RAE, EAT, AFR, RN MOT, RAGG

© Evgeny V. Shlyakhto, Ivan I. Dedov, Vladimir N. Serov, Gennady T. Sukhikh, Gregory P. Arutyunov, Igor A. Suchkov, Oksana M. Drapkina, Olga N. Tkacheva, Yana A. Orlova*, Igor I. Baranov, Elena N. Andreeva, Svetlana V. Yureneva, Maria I. Yarmolinskaya, Antonina A. Smetnik, Svetlana V. Villevalde, Natalia A. Koziolova, Igor V. Sergienko, Igor S. Yavelov, Olga B. Irtyuga, Olga R. Grigoryan, Ekaterina N. Dudinskaya, Igor A. Zolotukhin, Evgeny A. Ilyukhin

Menopausal symptoms can disrupt the lives of women at the peak of their careers and family life. Currently, the most effective treatment for these symptoms is menopausal hormone therapy (MHT). The presence of cardiovascular and metabolic diseases does not preclude the use of MHT to relieve menopausal symptoms and improve quality of life. However, physicians' concerns about causing more harm than good often hinder the use of this type of hormone therapy. Caution is especially important when it comes to women with comorbidities. Moreover, it should be acknowledged that high-quality studies on the safety of MHT for major chronic noncommunicable diseases and common comorbid conditions are insufficient. This consensus document analyzes all currently available data from clinical trials of various designs and develops a set of eligibility criteria for prescribing MHT to women with comorbid cardiovascular and metabolic diseases. Based on this document, physicians of various specialties who consult with women in menopause will receive an accessible algorithm that will allow them to avoid potentially dangerous situations and appropriately prescribe HRT in clinical practice.

KEYWORDS: menopausal hormone therapy; cardiovascular diseases; metabolic diseases; diabetes; venous thromboembolic complications.

СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ

РКО — Российское Кардиологическое Общество\ Russian Society of Cardiology

РОАГ — Российское общество акушеров-гинекологов\ Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

РАЭ — Российская ассоциация эндокринологов\ Russian Association of Endocrinologists

ЕАТ — Евразийская Ассоциация Терапевтов\ Eurasian Association of Therapists

АФР — Ассоциация флебологов России\ Association of Phlebologists of Russia

РНМОТ — Российское научное медицинское общество терапевтов\ Russian Scientific Medical Society of Internists

РАГГ — Российская ассоциация геронтологов и гериатров\ Russian Association of Gerontologists and Geriatricians

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Со-председатели:

Шляхто Е.В., Дедов И.И., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Арутюнов Г.П., Сучков И.А., Драпкина О.М., Ткачева О.Н.

Ответственный секретарь рабочей группы:

Орлова Я.А.

Рабочая группа:

Баранов И.И., Андреева Е.Н., Юренева С.В., Ярмолинская М.И., Сметник А.А., Виллевалде С.В., Козиолова Н.А., Сергиенко И.В., Явелов И.С., Игрюга О.Б., Григорян О.Р., Дудинская Е.Н., Золотухин И.А., Илюхин Е.А.

Эксперты:

Абашова Е.И., Аганезова Н.В., Алиева А.С., Артымук Н.В., Арутюнов А.Г., Бабенко А.Ю., Балан В.Е., Баранова Е.И., Беженарь В.Ф., Бобров С.А., Васюкова О.В., Габидуллина Р.И., Глезер М.Г., Григорьева Н.Ю., Губарева И. В., Густоварова Т.А., Дженина О.В., Доброхотова Ю.Э., Дубровина С.О., Енькова Е.В., Ермакова Е.И., Зырянов С.К., Иловайская И.А., Карахалис Л.Ю., Карева Е.Н., Каткова Н.Ю., Кирсанова Т.В., Коренная В.В., Кузнецова Т.Ю., Кулешов В.М., Макаренко Т.А., Мальцева Л.И., Мальчикова С.В., Мельниченко Г.А., Мингалева Н.В., Недогода С.В., Никулина С.Ю., Обоскалова Т.А., Петрова М.М., Плисюк А.Г., Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Протасова А.Э., Савельева И.В., Сандакова Е.А., Сахаутдинова И.В., Селихова М.С., Соколова Т.М., Сотникова Л.С., Спиридонова Н.В., Табеева Г.И., Тапильская Н.И., Тарловская Е.И., Фомин И.В., Хамошина М.Б., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шапошник И.И., Шестакова Е.А., Шестакова М.В., Шереметьева Е.В., Ших Е.В.

ВВЕДЕНИЕ

Распоряжением Правительства РФ от 29.12. 2022 г. № 4356-р утверждена Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023–2030 гг. Одной из важных задач государственной политики становится сохранение здоровья женщин всех возрастов, улучшение качества жизни и увеличение периода активного долголетия [1]. Для реализации этой стратегии в здравоохранении крайне важен междисциплинарный подход. Терапевтам совместно с акушерами-гинекологами необходимо выявлять женщин, вступивших в период менопаузального перехода, для своевременного оказания им необходимой помощи.

Климактерические симптомы могут нарушать ход жизни женщин на пике карьеры и семейной жизни: 75% женщин в возрасте 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы; в 28,5% случаев это приливы средней или тяжелой степени выраженности; продолжительность симптомов может составлять 3–15 лет [2].

В настоящее время самым эффективным методом лечения этих проявлений служит менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Клинические рекомендации, обновленные РОАГ в 2025 г. «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» служат основополагающим документом для врачей всех специальностей, определяющим стратегию ведения пациенток [3, 4].

Наличие сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических заболеваний не исключает возможность назначе-

ния МГТ с целью купирования климактерических симптомов и улучшения качества жизни. Однако нередко препятствием для использования этого вида гормональной терапии являются опасения врачей, боящихся причинить пациенткам больше вреда, чем пользы.

Осторожность особенно важна, когда речь идет о женщинах, страдающих сопутствующими заболеваниями. Более того, следует признать, что качественных исследований по оценке безопасности МГТ при основных хронических неинфекционных заболеваниях и часто встречаемых коморбидных состояниях недостаточно.

Таким образом, цель согласительного документа: анализ всех доступных в настоящее время данных, полученных в ходе клинических исследований различного дизайна, и создание свода критериев приемлемости назначения МГТ женщинам с сопутствующими ССЗ и метаболическими заболеваниями.

Опираясь на представленный документ, врачи различных специальностей, консультирующие женщин в климактерии, получают доступный алгоритм, позволяющий избегать потенциально опасных ситуаций и обоснованно назначать МГТ в клинической практике.

РАЗДЕЛ 1.**ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, СИМПТОМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ МЕНОПАУЗЫ**

Менструальный цикл — один из важнейших показателей здоровья женщины, и его регулярность может меняться в зависимости от стадии репродуктивного старения.

Рабочая группа по изучению стадий старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) [5] выделяет три стадии репродуктивного старения: репродуктивная стадия, менопаузальный переход и постменопауза. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин STRAW+10 представлена на рис. 1.

Менопаузальный переход характеризуется нарушением регулярности менструальных циклов, которые служат отражением вариабельности гормональной секреции и овуляторной функции.

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной активности и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес отсутствия менструаций [6, 7].

Перименопауза включает период менопаузального перехода + 1 год после последней менструации.

Перименопауза начинается с нарушения регулярности менструального цикла («фаза менопаузального перехода») и длится до 1 года после полного прекращения менструаций. Эта фаза репродуктивного старения может наступать в широком возрастном диапазоне (от 42 до 58 лет) и длиться 4–8 лет [8].

Постменопауза — период жизни после последней менструации.

Климактерический синдром — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания

Менархе					ПМ (0)					
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА			
	Ранний	Расцвет	Поздний	Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
				Перименопауза						
Продолжитель- ность	Различная				Различная	1–3 года	2 года (1+1)	3–6 лет	Остальной период жизни	
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ										
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности / продолжительности	Различная продолжитель- ность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжитель- ности последовательных циклов	Продолжитель- ность аменореи от 60 дней и более				
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ										
Эндокринные										
ФСГ			Низкий	Различный*	↑Различный*	↑>25 МЕ/л **	Различный*	Стабильный*		
АМГ			Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Ингибин В				Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий		
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое		
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ										
Симптомы						Вазомоторные симптомы Вероятно	Вазомоторные симптомы: Весьма вероятно			Усугубление: симптомы атрофии мочеполо- вого тракта

Рисунок 1. Классификация этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW+10).

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; АМГ — антимюллеров гормон.

(или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [9].

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% доверительный интервал — ДИ 48,3–49,2 года) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [10], в Российской Федерации он находится в диапазоне от 49 до 51 года [9]. Распространенность климактерических симптомов вариативна и зависит от ряда обстоятельств.

Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в перименопаузе и первые годы постменопаузы [11, 12]. Вазомоторными симптомами страдают почти 80% женщин в перименопаузе [13]. Нарушения сна встречаются у 39–47% женщин в перименопаузе и у 35–60% женщин в постменопаузе [14]. Приливы умеренной или тяжелой степени являются дополнительным, специфическим для лиц женского пола, маркером риска разви-

тия метаболических и ССЗ. Наиболее типичная жалоба пациенток с нарушениями сна — частые пробуждения (фрагментация сна). Другими проявлениями служат бессонница, трудности засыпания и ранние пробуждения. Нередко нарушения сна сочетаются с вазомоторными симптомами, а также с повышенной тревожностью, лабильностью настроения.

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в Российской Федерации остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота развития остеопении составляет 43% [15].

Вазомоторные симптомы и другие проявления климактерического синдрома не только ухудшают качество жизни женщин и ограничивают их функциональные возможности, но и ассоциированы с повышением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,34 раза, риска любых ССЗ — в 1,48 раза [16].

У 15% женщин в перименопаузе и почти 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) или вульво-

вагинальной атрофии (BBA) [17]. Сухость влагалища, зуд и диспареуния (болезненность при половом акте) являются симптомами, связанными с BBA. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов BBA. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15,5% при постменопаузе до 5 лет и до 41,4% при длительности постменопаузы более 20 лет [17].

Классификация менопаузы

По времени наступления выделяют:

- преждевременную менопаузу или преждевременную недостаточность яичников (до 40 лет);
- раннюю (40–44 лет);
- своевременную (45–55 лет) и
- позднюю (старше 55 лет).

По причине наступления выделяют естественную и ятрогенную (в том числе хирургическую менопаузу).

При преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) после гистерэктомии, на фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов, внутриматочной системы, содержащей 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС) критерии STRAW+10 неприменимы.

РАЗДЕЛ 2.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МГТ

Показания и противопоказания к назначению МГТ определяются актуальными клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

Показания к назначению МГТ [4]:

- лечение вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни;
- лечение симптомов ГУМС, нарушение половой функции;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- восполнение дефицита эстрогенов при ПНЯ и ранней менопаузе, при двусторонней овариэктомии.

Противопоказания к назначению МГТ [4]:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы — РМЖ (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени;

- тромбозы (артериальные и венозные) и эмболии в настоящее время.
- инфаркт миокарда (ИМ);
- ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения.
- миома матки с субмукозным расположением узла;
- полип эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия (для эстрогенного компонента);
- прогестагензависимые новообразования (например, менингиома — для гестагенов).

РАЗДЕЛ 3.

ВИДЫ МГТ И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЕЕ НАЗНАЧЕНИЯ

Монотерапия гестагенами

Женщинам в периоде менопаузального перехода с целью профилактики гиперпластических процессов в эндометрии и регуляции менструального цикла показано применение гестагенов в циклическом режиме на срок не менее 10–14 дней.

В табл. 1 представлены зарегистрированные на территории Российской Федерации препараты для монотерапии гестагенами с целью регуляции менструального цикла и профилактики гиперпластических процессов в эндометрии.

Системная МГТ

Системная МГТ — наиболее эффективный метод лечения вазомоторных симптомов и других климактерических проявлений. Большинство лекарственных препаратов МГТ одобрены для профилактики постменопаузального остеопороза, за исключением ультранизкодозированных форм.

В табл. 2 представлены зарегистрированные на территории Российской Федерации препараты для системной МГТ.

Локальная МГТ

Локальная терапия эстрогенами. Локальная терапия эстрогенами (эстриолом) используется у женщин в пери- и постменопаузальный период с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, мочевые симптомы (императивные и/или частые позывы на мочеиспускание, дизурия, рекуррентные инфекции мочевыводящих путей), связанные с этим состоянием [18].

При назначении локальных эстрогенов отсутствуют ограничения по возрасту и длительности постменопаузы. При недостаточном действии системной МГТ на симптомы ГУМС возможно дополнительное назначение локальных эстрогенов (ЛЭ) [19].

Эффективность локального эстриола 0,5 мг в лечении симптомов ГУМС/BBA доказана в ходе рандомизирован-

Таблица 1. Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты для монотерапии гестагенами

Монотерапия гестагенами
Микронизированный прогестерон 200—300 мг
Дидрогестерон 10—20 мг
Прогестерон и его производные назначаются на срок от 12 до 14 дней

Таблица 2. Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты и их комбинации для системной МГТ

Комбинированная терапия эстроген/гестаген в циклическом режиме (в перименопаузе)	
<i>Фиксированные комбинации (эстроген/гестаген)</i>	
Эстрадиол/дидрогестерон (1 мг/10 мг; 2 мг/10 мг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/левоноргестрел (150 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/норгестрел (500 мкг)	
Эстрадиола валерат (2 мг)/ципротерона ацетат (1 мг)	
<i>Свободные комбинации двух препаратов (эстроген/гестаген)</i>	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Эстрадиола гемигидрат спрей трансдермальный 1,58 мг/доза (эквивалент 1,53 мг эстрадиола)	Микронизированный прогестерон 200–300 мг 12–14 дней
	Дидрогестерон 10–20 мг 14 дней
Монофазная комбинированная терапия эстроген/гестаген в непрерывном режиме (в постменопаузе)	
<i>Фиксированные комбинации</i>	
Эстрадиол/дидрогестерон (0,5 мг/2,5 мг; 1 мг/5 мг)	
Эстрадиол/дроспиренон (0,5 мг/0,25 мг, 1 мг/2 мг)	
<i>Свободные комбинации двух препаратов (эстроген/гестаген)</i>	
Эстрадиола валерат 2 мг	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Эстрадиола гемигидрат спрей трансдермальный 1,58 мг/доза (эквивалент 1,53 мг эстрадиола)	Микронизированный прогестерон 100–200 мг ежедневно
	Прогестерон гель вагинальный 8% 90 мг/доза 2 раза в неделю
	Дидрогестерон 10 мг/сут
	Внутриматочная система, содержащая 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС)
Прочие эстрогены	
Тиболон 2,5 мг	
<i>Монотерапия эстрогенами (для женщин после гистерэктомии)</i>	
Эстрадиола валерат 2 мг	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г	
Эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,1% — 0,5 г, 1,0 г, 1,5 г	
Эстрадиола гемигидрат спрей трансдермальный 1,58 мг/доза (эквивалент 1,53 мг эстрадиола)	

МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

Таблица 3. Зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты для локальной гормональной терапии

Локальные эстрогены	Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг)
	Эстриол микронизированный 0,2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные)
	Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный)
	Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные)
Прочие половые гормоны и модуляторы половой системы	Прастерон (суппозитории вагинальные 6,5 мг)

ных контролируемых исследований (РКИ) и систематических обзоров [20].

Длительные наблюдения (6–24 мес) показывают отсутствие влияния ЛЭ на эндометрий, поэтому дополнительное использование прогестагенов не требуется. ЛЭ не повышают риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), РМЖ, ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований [21].

В табл. 3 представлены зарегистрированные на территории РФ препараты для локальной МГТ.

После отмены ЛЭ симптомы ГУМС возобновляются, что обосновывает необходимость длительного применения [22].

Локальная терапия прастероном. Прастерон (дегидроэпиандростерон) — эндогенное вещество стероидной природы, которое метаболизируется в андрогены и эстрогены только в клетках мочевого тракта при местном применении. Прастерон имеет минимальный уровень абсорбции. При его применении сохраняются уровни эстрогенов в крови, соответствующие постменопаузальным значениям [23–27].

Основные принципы назначения МГТ:

1. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин моложе 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для начала МГТ — период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомов ГУМС.
2. Терапевтическая цель должна заключаться в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения.
3. Индивидуализация МГТ проводится с учетом факторов риска (ФР) развития РМЖ, ССЗ, остеопороза и переломов. Выбор дозы и лекарственной формы препарата, его состава, режима использования проводят с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний (ПНЯ (первичная/вторичная), наличия интактной матки/гистерэктомии, эндометриоз), коморбидных состояний, ее предпочтений и потребностей.
4. Наличие показаний к назначению МГТ и отсутствие противопоказаний.

Применение системной МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижать дозу МГТ.

5. Мониторинг лечения и регулярная (не реже 1 раз в год) переоценка польза/риск. Длительность тера-

пии определяется целью терапии и балансом польза/риск.

6. При выборе МГТ учитывается профиль безопасности составляющих компонентов. Персонифицировать дозировку МГТ с учетом факторов риска — ФР (ССЗ, РМЖ, остеопороз, коморбидные состояния пациентки и др.) позволяет подбор минимальной эффективной дозировки и способа доставки лекарственных препаратов [14, 15].

Назначение, коррекция или отмена МГТ, а также динамический контроль за эффективностью и переносимостью лечения находятся в зоне ответственности акушера-гинеколога.

РАЗДЕЛ 4.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ, МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Согласно имеющимся научным данным период естественного менопаузального перехода сопровождается постепенным формированием дефицита прогестерона; позднее, в период ранней постменопаузы, уровни эстрогенов и прогестерона резко снижаются [28, 29].

Эстрогены играют важную роль в биологии жировой ткани: снижают число рецепторов к андрогенам в висцеральной жировой ткани, препятствуют распределению жировой ткани по висцеральному типу, благоприятно действуют на нейроэндокринный контроль пищевого поведения. Эстрадиол обеспечивает гомеостаз, участвует в регуляции утилизации и сохранения энергии; его дефицит постепенно приводит к развитию менопаузального метаболического синдрома (ММС) [30].

Выраженное снижение концентрации эстрогенов, сопровождающееся формированием относительной гиперандрогении у ряда женщин, рассматривается как основной фактор, вызывающий увеличение массы тела и перераспределение жира в организме у женщин в постменопаузе [31].

При этом выработка андрогенов надпочечниками не меняется, а в яичниках сохраняется продукция андрогенов тека-клетками. Вместе с тем вслед за снижением выработки эстрогенов яичниками снижается уровень глобулина, связывающего половые гормоны, что закономерно приводит к увеличению индекса свободных андрогенов. Кроме того, у женщин в постменопаузе увеличивается синтез андрогенов в периферических тканях внутри клетки в соответствии с концепцией интракринологии. Это способствует формированию физиологического сдвига в сторону относительного преобладания андрогенов над эстрогенами в ранней постменопаузе,

при этом уровень тестостерона остается в пределах референсных значений [29, 32–34].

В крупном исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) установлено, что изменение соотношения уровня эстрогенов и андрогенов в период менопаузального перехода, а не динамика их абсолютных значений является предиктором формирования ММС у женщин в дальнейшем [35].

Относительная гиперандрогения тесно связана с метаболическими нарушениями, включая резистентность к инсулину. Инсулин стимулирует синтез андрогенов и, кроме того, способен подавлять выработку глобулина, связывающего половые гормоны, в печени, что приводит к повышению уровней как общего, так и свободного тестостерона. Гиперандрогения, в свою очередь, способствует развитию инсулинорезистентности и висцерального ожирения. Сформировавшийся таким образом порочный круг причинно-следственных нарушений с течением времени может усугублять клинические симптомы гиперандрогении и резистентности к инсулину [29, 36–41].

Инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и абдоминальное ожирение — основные маркеры ММС [42]. По сравнению с репродуктивным периодом, женщины в период перименопаузы и ранней постменопаузы подвержены более высокому риску прогрессирования инсулинорезистентности [43].

Нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность признаны ключевыми патогенетическими механизмами формирования сахарного диабета (СД) 2-го типа. В свою очередь СД 2-го типа и метаболический синдром являются значимыми факторами риска развития атеросклеротических ССЗ и приводят к увеличению смертности от них [29, 44–46]. С возрастом риск развития метаболического синдрома увеличивается у женщин в 5 раз. Распространенность ССЗ повышается у женщин с нарушениями углеводного обмена в 5 раз [47].

Снижение уровня эстрогенов у женщин с наступлением менопаузы сопровождается изменением регуляции энергетического гомеостаза, что приводит к избыточному накоплению жировой ткани [48, 49]. Ожирение, особенно абдоминальное, тесно ассоциировано с метаболическим синдромом и значительно повышает риск развития кардиометаболических нарушений, что негативно влияет на прогноз и продолжительность жизни женщин [50].

Помимо дефицита эстрогенов относительная гиперандрогения и активация минералокортикоидных рецепторов в постменопаузе способствуют формированию висцерального ожирения, которое первоначально может носить скрытый характер в случае сохранения нормальной массы тела [29, 51].

В свою очередь ожирение является основным ФР ряда других хронических заболеваний, включая СД 2-го типа и ССЗ. Женщины с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 24,9$ кг/м² имеют более высокий риск развития СД, а риск смерти от ССЗ у них в 4 раза выше, чем у женщин с нормальным ИМТ [29, 37–41, 52–56].

Ожирение является независимым ФР развития венозных тромбозометаболческих осложнений (ВТЭО). В РКИ WHI (Women's Health Initiative) у женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) отмечено трехкратное увеличение риска раз-

вития ВТЭО по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ даже в группе плацебо [57].

Для практикующего врача важное значение имеет не только лечение пациентов с сформировавшимися метаболическими нарушениями и ССЗ, но и их первичная профилактика. Важным аспектом является снижение риска развития и обратимость ММС при своевременном изменении образа жизни, контроле/снижении массы тела, а также вовремя начатой патогенетически обоснованной терапии.

При ожирении нежелательно назначать препараты, содержащие гестагены с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение отдается метаболически нейтральным прогестагенам [58]. После обнаружения связи минералокортикоидных рецепторов с дифференциацией жировой ткани установлена потенциальная роль прогестерона и прогестинов с антиминералокортикоидными свойствами в контроле массы тела и пролиферации жировой ткани [59].

На фоне снижения уровней эстрогенов у некоторых женщин возможно развитие абдоминального ожирения и повышение риска развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также относительной гиперандрогении, которая сопровождается появлением поздних акне, алопеции, гирсутизма [4, 60].

В случае развития гирсутизма или акне в период постменопаузы необходимо исключить такие патологии, как стромальная гиперплазия яичников, гормонпродуцирующая опухоль яичников или надпочечников, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Иценко–Кушинга, образования щитовидной железы [61]. При выраженных признаках гиперандрогении необходимо углубленное исследование для уточнения причины и назначения патогенетической терапии. При подозрении на указанные состояния целесообразно направить пациентку к эндокринологу для дифференциальной диагностики причин гиперандрогенного состояния и назначения патогенетически обоснованной терапии [4, 61]. Изолированные акне без гирсутизма (acne tarda) могут быть не связаны с гиперандрогенией.

Распространенность СД 2-го типа в популяции женщин составляет в 40–44 года — 1,2%, в 45–49 лет — 2,4%, в 50–54 года — 4,2%, в 55–59 лет — 9,4% [62]. Своевременное начало применения МГТ может отложить риск развития СД 2-го типа.

По данным метаанализа 107 исследований, МГТ снижает риск развития СД 2-го типа на 30% (отношение рисков — ОР 0,7; 95% ДИ 0,6–0,9), а при имеющемся СД на фоне МГТ происходит снижение уровня глюкозы в крови и индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), а также наблюдается улучшение липидного состава крови и снижение артериального давления (АД) наряду со снижением степени абдоминального ожирения. На фоне монотерапии эстрогенами или комбинированной МГТ у женщин с СД 2-го типа не отмечено увеличения риска смерти от ССЗ [63].

При СД 2-го типа может быть назначен любой вид МГТ в отсутствие противопоказаний. При назначении комбинированной МГТ важно учитывать метаболические эффекты гестагена, входящего в состав комбинированной МГТ: следует остановить выбор на прогестагенах

с нейтральным воздействием на метаболические процессы (микронизированный прогестерон, дроспиренон, дидрогестерон) [64].

Благоприятное влияние МГТ на углеводный обмен прекращается при отмене терапии.

Совместимость сахароснижающей терапии с МГТ, заместительной терапии левотироксином натрия (L-T4), тиреостатической и дофаминергической терапией с учетом путей введения отражена в табл. 4 [65].

Заболевания ЖКТ, связанные с нарушением всасывания, у пациенток с метаболическим синдромом

Снижение уровней эстрогенов и прогестерона в постменопаузе может быть ассоциировано с прогрессированием заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и усугублять риск развития мальабсорбционных состояний, особенно у пациенток с метаболическими нарушениями [66].

Синдром нарушенного всасывания (мальабсорбция) возникает вследствие дисфункции тонкой кишки, поджелудочной железы с нарушением ее внешнесекреторной функции, заболеваний желчного пузыря [67]. При хронических воспалительных заболеваниях ЖКТ нарушаются процессы всасывания и конъюгации эстрогенов, ухудшается моторика ЖКТ, нарушается секреция желчных кислот, усиливается развитие жировой дистрофии печени, повышается риск формирования камней в желчном пузыре [68, 69].

При наличии заболеваний ЖКТ, таких как врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция следует использовать трансдермальные формы эстрогенов [4, 70].

Ключевые положения:

- На фоне дефицита прогестерона и эстрогенов в период ранней постменопаузы, при продолжающейся выработке андрогенов в яичниках и надпочечниках

происходит формирование физиологического сдвига в сторону относительного преобладания андрогенов в ранней постменопаузе. При этом абсолютные значения уровня тестостерона соответствуют референсным для стадии репродуктивного старения.

- Физиологический сдвиг в сторону относительного преобладания андрогенов в постменопаузе ассоциирован с увеличением последующего риска развития метаболических и ССЗ, СД 2-го типа.
- При выраженных признаках гиперандрогении необходимо направление к эндокринологу для уточнения причины и назначения патогенетической терапии. При наличии клинических признаков гиперандрогении целесообразно добиваться антиандрогенного эффекта.
- Следует учитывать, что эстрогены обладают уникальной кардиопротективной ролью и прогрессирующее снижение их выработки ассоциировано с повышением риска развития ССЗ.
- МГТ оказывает благоприятное влияние на состав тела за счет уменьшения висцерального ожирения.
- В сочетании с применением МГТ у женщин с ожирением рекомендуется проводить образовательные беседы с целью коррекции привычного образа жизни и снижения массы тела.
- У женщин с сохраненной маткой следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы. Своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2-го типа.
- Пациенткам с СД 2-го типа может быть назначена МГТ. Выбор режима, состава и пути введения МГТ осуществляется на основе персонифицированного подхода.
- МГТ оказывает положительное влияние на гликемический профиль у женщин как без СД, так и с СД 2-го типа.

Таблица 4. Совместимость МГТ и других фармакологических групп в эндокринологии

Группа препаратов	Комбинированная МГТ		Только эстроген-содержащая МГТ		Тиболон	Локальная МГТ (эстриол или прастерон)
	ПО Э/Г	ТД Э/Г	ПО Э	ТД Э		
Пероральная сахароснижающая терапия	1	1	1	1	1	1
Инсулинотерапия	1	1	1	1	1	1
L-T4*	1	1	1	1	1	1
Тиреостатики	1	1	1	1	1	1
Агонисты дофамина**	2	2	2	2	2	1

1 — прием данной терапии на фоне МГТ безопасен, противопоказаний не имеет. 2 — прием данной терапии на фоне МГТ в целом безопасен, может потребоваться подбор дозы одного/двух компонентов. * — при сочетании терапии L-T4 и МГТ может потребоваться коррекция дозировки L-T4 в связи с увеличением нагрузки на глобулин, связывающий половые стероиды, в связи с применением МГТ; ** — прием МГТ не влияет на размер микро/макропролактиномы. МГТ — менопаузальная гормональная терапия; ПО Э/Г — пероральные Эстроген/Гестагены ТД Э/Г — трансдермальные Эстроген/Гестагены — ПО Э пероральные Эстрагены—ТД Э— трансдермальные Эстрагены. L-T4 — левотироксин натрия.

РАЗДЕЛ 5.**МГТ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЯМИ,
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕН, ВЕНОЗНЫМИ ЭМБОЛИЯМИ****5.1. Состав МГТ и риск развития венозных
тромбоэмболических осложнений**

Считается, что МГТ с использованием в ее составе пероральных эстрогенов повышает риск развития ВТЭО — тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочных артерий (ТЭЛА) [71]. Однако этот эффект, отмеченный в РКИ и выполненных на их основе метаанализах, может быть во многом связан с назначением «тромбогенных» препаратов на основе конъюгированных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА), а также с несвоевременным началом МГТ [72].

Так, по данным ретроспективного анализа баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода случай—контроль, назначение комбинированной МГТ КЭЭ в сочетании с МПА ассоциировалось с наиболее высоким риском развития ВТЭО. Для перорального эстрадиола отмечено достоверное повышение риска развития ВТЭО и этот эффект был дозозависимым. В то же время для комбинации перорального эстрадиола с дидрогестероном риск развития ВТЭО не увеличивался вне зависимости от режима и дозы эстрадиола. Назначение трансдермального эстрадиола не было связано с увеличением риска развития ВТЭО как при монотерапии, так и в составе комбинированной МГТ. Вне зависимости от ИМТ назначение перорального эстрадиола в комбинации с дидрогестероном, трансдермального эстрадиола как в монотерапии, так и в комбинации с гестагеном, не было связано с увеличением риска развития ВТЭО. В когорте женщин, имевших в анамнезе эпизоды ВТЭО и/или получающих терапию антикоагулянтами, отмечено достоверное снижение риска развития ВТЭО при назначении трансдермального эстрадиола в монорежиме, а также отсутствие увеличения риска развития ВТЭО при комбинированном использовании трансдермального эстрадиола с гестагеном и перорального эстрадиола с дидрогестероном [73].

По данным наблюдательных исследований, на фоне применения трансдермального эстрадиола как в низких (<50 мкг/сут), так и в более высоких дозах в монорежиме, а также его сочетания с любым гестагеном в циклическом или непрерывном режимах, риск развития ВТЭО не увеличивался [73–76].

РКИ надлежащего методологического качества или иные клинические исследования по сопоставлению этих подходов пока отсутствуют.

В наблюдательном исследовании EURAS-HRT (более 30 тыс. женщин) был подтвержден долгосрочный профиль безопасности препаратов, содержащих дроспиренон, для МГТ в отношении ВТЭО. Риск развития ВТЭО на фоне МГТ с дроспиреноном был сопоставим, а риск развития клинически значимых артериальных тромбоэмболических осложнений (главным образом острого ИМ и ишемического инсульта) был достоверно ниже, чем при приеме другой МГТ (детальное сопоставление по составу и особенностям другой МГТ не проводилось) [77].

По имеющимся данным, применение трансдермальных эстрогенов не ассоциировано с повышенным риском развития ВТЭО. У женщин с ФР развития ВТЭО использование трансдермальных эстрогенов не повышало риск ВТЭ [78].

Следует отметить, что в ретроспективном исследовании Y. Vinogradova и соавт. (2019) [73] авторы указали на недостаточность данных для оценки современных препаратов для МГТ (эстрадиол с дроспиреноном, эстрадиол с норгестрелом или левоноргестрелом) и их сравнения с трансдермальной терапией. Исследования, показавшие, по мнению авторов, более высокий риск развития ВТЭО при применении пероральных препаратов в сравнении трансдермальными, относятся к периоду до 2012 г. В последнем систематическом обзоре по данной теме M.S. Goldstajn и соавт. (2023) [74] авторы отмечают, что данные, сравнивающие трансдермальный и пероральный способы введения МГТ, ограничены и имеют низкое методологическое качество, что требует проведения дополнительных исследований.

В рекомендациях Североамериканского менопаузального общества (The North American Menopause Society) 2022 г. также отмечается, что на до сих пор неизвестно, связан ли непероральный путь применения препаратов МГТ с более низким риском развития ВТЭО, РМЖ и ССО, при этом выбор прогестагена также может повлиять на риск развития ВТЭО [70].

В целом современная низкодозированная и ультранизкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола представляется безопасной в отношении ВТЭО и по риску венозных тромбозов сопоставимой с трансдермальной МГТ [70, 73]. Однако оценка пользы и риска при назначении МГТ, выбор лекарственного препарата, его состава и пути введения должны проводиться индивидуально, с учетом особенностей клинической картины и наличия ФР развития ВТЭО.

По данным ретроспективного анализа баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода случай—контроль, не было отмечено увеличения риска развития ВТЭО для тиболона [73].

Локальная терапия эстрадиолом в связи с симптомами ГУМС и прастероном (ДГЭА) — по причине симптомов ВБА не приводит к увеличению риска венозных тромбозов и может использоваться у пациенток всех категорий [65, 79].

ЛНГ-ВМС, содержащая 52 мг микронизированного левоноргестрела, также может быть использована как компонент МГТ. По данным исследований, применение ЛНГ-ВМС не приводило к повышению риска развития ВТЭО [80, 81].

При принятии решения о возможности и составе МГТ следует учитывать, что риск развития ВТЭО нельзя рассматривать отдельно от других рисков развития тромбозов. Так что даже в случаях, когда не исключено некоторое повышение риска развития ВТЭО, этот эффект может нивелироваться снижением частоты артериальных тромбозов и других ССО, что в итоге обеспечит нейтральное или положительное воздействие на смертность [71, 81, 82].

Ключевые положения:

- Современная трансдермальная, содержащая эстрадиол, как в монорежиме, так и в комбинации с геста-

геном, а также низкодозированная и ультранизкодозированная комбинированная пероральная МГТ с использованием эстрадиола безопасна в отношении ВТЭО.

- МГТ обеспечивает положительный баланс между снижением и повышением риска развития различных тромботических осложнений в пользу снижения частоты развития ССО, что обеспечивает нейтральное или положительное воздействие на смертность.

5.2. МГТ в различных клинических ситуациях, связанных с тромбозами

Венозные тромбозы

МГТ при остром ТГВ и/или ТЭЛА противопоказана.

Большинство экспертов рекомендуют отказаться от МГТ и у пациенток с ВТЭО в анамнезе [65, 81, 84]. Есть свидетельства отсутствия увеличения риска рецидива ВТЭО при трансдермальной МГТ на фоне лечения антикоагулянтами, однако данные о безопасности такого подхода после ВТЭО ограничены [76, 78].

При тяжелых менопаузальных симптомах помимо локального применения эстрогенов возможно применение минимальной эффективной дозы трансдермального эстрадиола (<50 мкг/сут). Не исключается возможность применения ультранизкодозированной (0,5 мг эстрадиола) пероральной комбинированной МГТ при соответствующей антикоагулянтной терапии [75, 76, 83, 84]. Не исключено также, что современная МГТ достаточно безопасна после планового прекращения использования антикоагулянтов у больных отдельных категорий с низким риском рецидива венозных тромбозов [76].

Имеющиеся данные не позволяют однозначно судить о риске, связанном с МГТ при остром тромбозе поверхностных вен (ТПВ) голени и ТПВ в анамнезе [85]. Решение о возможности применения современной пероральной и трансдермальной МГТ при ТПВ должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей клинической ситуации, наличия ФР развития ВТЭО, а также наличия ТПВ в анамнезе как противопоказания к применению в инструкции к конкретному препарату.

В исследованиях по оценке риска развития ТГВ и/или ТЭЛА после перенесенного ТПВ не проводится разделение между тромбозом неварикозных и тромбозом варикозных поверхностных вен (варикотромбофлебитом). Варикотромбофлебит в первую очередь обусловлен наличием варикозного расширения вен, которое может быть устранено задолго до назначения МГТ.

Варикотромбофлебит в анамнезе следует считать ограничением для назначения МГТ при прямом указании на ТПВ в анамнезе как на противопоказание к применению в инструкции к конкретному препарату для МГТ.

Варикозное расширение вен

Наличие варикозного расширения вен не является противопоказанием к МГТ и не должно влиять на принятие решения о назначении МГТ. В настоящее время нет данных, что МГТ увеличивает риск развития тромбоза варикозно измененных вен (варикотромбофлебита). Проведение ультразвукового исследования вен нижних конечностей перед назначением МГТ не требуется.

Тромбофилии

Данных о безопасности МГТ при антифосфолипидном синдроме очень мало [78]. Из-за высокого риска венозных и/или артериальных тромбозов пероральная и трансдермальная МГТ у больных с антифосфолипидным синдромом не рекомендуется. Потенциально ее возможность не исключена у женщин с невысокой активностью заболевания или бессимптомными изменениями отдельных лабораторных показателей, не имеющих дополнительных ФР тромбозов [85].

Данные о безопасности МГТ при бессимптомных тромбофилиях ограничены. В некоторых исследованиях установлен повышенный риск развития ВТЭО при пероральной МГТ на фоне ряда тромбофилий (дефицит протеина С, дефицит протеина S, дефицит антитромбина, лейденская мутация гена фактора V, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII) [76, 86]. Однако этого недостаточно для однозначного запрета пероральной МГТ на фоне бессимптомной тромбофилии, требуются дополнительные исследования данного вопроса.

Применение трансдермальных эстрогенов не повышает риск для женщин — носительниц генов протромботических мутаций (полиморфизмов фактора V — лейденская мутация, и гена протромбина G20210A) [76, 78, 86].

Решение о возможности назначения и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных ФР развития ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ [70, 76]. Обследование в целях выявления тромбофилий перед началом МГТ не рекомендуется.

Семейный анамнез тромбозов (венозный или артериальный тромбоз у родственников I степени родства в возрасте до 50 лет) указывает на повышенный риск развития ВТЭО, однако не служит основанием для запрета МГТ [17, 70]. В рекомендациях NAMS 2022 г. и согласительном документе MHT Eligibility Criteria Group 2022 г. нет ограничений по семейному анамнезу в отношении какой бы то ни было формы МГТ [65, 70].

В рекомендациях ASH 2023 г. в вопросе принятия решения о возможности назначения МГТ выделяются тромбофилии высокого риска развития ВТЭО (дефицит протеинов С, S или антитромбина), рассматриваются сценарии необходимости тестирования на указанные тромбофилии и рекомендуется воздержаться от назначения МГТ при их выявлении [87].

Для пациентки, имеющей родственников I или II степени родства с лабораторно подтвержденным дефицитом протеинов С, S или антитромбина, целесообразно проведение анализа на установленную в семье тромбофилию. При подтверждении наличия этих тромбофилий у обследуемой следует воздержаться от назначения эстрогенсодержащих препаратов. При исключении этих тромбофилий противопоказаний к проведению какой бы то ни было МГТ нет.

Для пациентки с семейным анамнезом тромбозов, в отсутствие в личном анамнезе ситуаций повышенного риска развития ВТЭО, связанных с изменением баланса женских половых гормонов (беременность,

прием пероральных контрацептивов), целесообразно тестирование на дефицит протеинов С, S и антитромбина для принятия решения о возможности проведения МГТ. При выявлении этих тромбофилий следует воздержаться от назначения эстрогенсодержащих препаратов. При исключении этих тромбофилий противопоказаний к проведению какой бы то ни было МГТ нет. Принятие решения о целесообразности тестирования является прерогативой лечащего врача.

По имеющимся данным, трансдермальная МГТ не увеличивает риск развития ВТЭО у женщин с бессимптомной тромбофилией, однако свидетельства в пользу ее безопасности в этой клинической ситуации ограничены [76, 78, 86].

Ограничением для применения конкретного препарата является указание на семейный тромбофобический анамнез и/или наличие определенных тромбофилий как противопоказание к применению в инструкции.

Ключевые положения:

- Хронические заболевания вен, в том числе варикозное расширение вен нижних конечностей, не являются противопоказанием или ограничением для проведения МГТ.
- Абсолютным противопоказанием к проведению пероральной комбинированной МГТ служит острый ТГВ или ТЭЛА.
- Семейный анамнез тромбозов не является противопоказанием к проведению МГТ. Наличие семейного анамнеза тромбозов может быть основанием для проведения тестирования на дефициты протеинов С, S и антитромбина. Принятие решения о целесообразности тестирования является прерогативой лечащего врача.
- Наличие бессимптомной тромбофилии (без тромботического осложнения в личном анамнезе), за исключением дефицита протеинов С, S и антитромбина, не является противопоказанием к проведению МГТ.

5.3. МГТ при хирургических вмешательствах и госпитализации с острым нехирургическим заболеванием

В настоящее время нет доказательств пользы от отмены МГТ перед хирургическими вмешательствами или при госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания (кроме тех, при которых МГТ противопоказана) [88].

При стратификации риска развития ВТЭО у подобных больных с помощью соответствующих шкал (например, шкала Каприни для оценки риска послеоперационных ВТЭО, шкалы Падуа (Padua) или IMPROVE VTE у госпитализированных нехирургических пациентов) продолжение МГТ рекомендуется рассматривать как дополнительный ФР развития ВТЭО. Тромбопрофилактика проводится в соответствии с рассчитанным риском и при необходимости обеспечивается назначением антикоагулянтов, которые полностью нивелируют протромботический эффект гормональных препаратов. Отмена МГТ при хирургических вмешательствах не требуется.

Ключевые положения:

- При госпитализации по поводу острого нехирургического заболевания или при проведении планового или экстренного хирургического вмешательства отмена МГТ не требуется.

РАЗДЕЛ 6.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В 1998 г. исследование HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), первое плацебо-контролируемое РКИ гормональной терапии (ГТ) эстрогенами и прогестином для вторичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузе с установленной ИБС, не выявило пользы в отношении развития ССО и общей смертности при использовании ГТ. Результаты этого исследования являются аргументом против начала ГТ для вторичной профилактики ИБС [89].

Более поздний метаанализ 19 РКИ с участием 40 410 женщин в постменопаузе, получавших МГТ, не выявил значительного увеличения смертности от всех причин, от ССЗ или ИМ на фоне МГТ в рамках как первичной, так и вторичной профилактики ССО. Анализ в подгруппах, основанный на сроках начала МГТ, показал следующее [72]:

- у женщин, начавших МГТ в течение 10 лет после менопаузы, была более низкая смертность (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,95) и меньшее число ССО (смерть от ССЗ и неслетельного ИМ; ОР 0,52; 95% ДИ 0,29–0,96);
- у женщин, начавших МГТ >10 лет от начала менопаузы, риск развития инсульта повышался без влияния на смертность или другие исходы ССЗ.

Сравнительных исследований по оценке безопасности тех или иных видов МГТ очень немного. В наблюдательном исследовании EURAS-HRT (более 30 тыс. женщин) при приеме МГТ с дроспиреноном риск развития острого ИМ и ишемического инсульта был достоверно ниже, чем при приеме другой МГТ. Однако детального сопоставления по составу и путям введения МГТ не проводилось [77]. В ретроспективном когортном исследовании с участием 268 596 корейских женщин показано увеличение риска развития ССЗ при приеме тиболона; прием эстрогена как отдельно, так и в комбинации с прогестагеном не увеличивал этот риск; дидрогестерон в составе комбинированной МГТ с эстрогеном был ассоциирован с достоверно более низким риском развития ССО [90]. В настоящее время начало МГТ не рекомендовано женщинам с установленным диагнозом ИБС, включая стенокардию [70], а ИМ служит противопоказанием к МГТ. Манифестация ИБС на фоне приема МГТ, как правило, предполагает ее отмену. Хотя авторы упомянутого исследования HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) по его результатам заключают, что, учитывая благоприятную картину ишемических событий после нескольких лет МГТ, женщинам с ИБС, получающим это лечение, можно его продолжить [91]. Метаанализ, включивший 5766 пациенток с имеющимися ССЗ, показал, что абсолютный риск смерти, развития ИМ, стенокардии или реваскуляризации у больных этой категории на фоне МГТ был низким (табл. 5). Таким образом, у пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально совместно кардиологом и гинекологом.

У пациенток с инсультом в анамнезе рекомендуется избегать системной МГТ и требуется рассмотреть альтернативное (негормональное) лечение. В РКИ WHI

Таблица 5. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти при гормональной терапии у пациенток в постменопаузе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований)

Показатель	ОР	95% ДИ
Смерть от всех причин	1,04	0,87–1,24
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	1,00	0,78–1,29
Инфаркт миокарда	0,98	0,81–1,18
Стенокардия	0,91	0,74–1,12
Реваскуляризация	0,98	0,63–1,53
Инсульт	1,09	0,89–1,33

ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

(Women's Health Initiative) повышенный риск развития ишемического инсульта отмечен как в группе комбинированной МГТ (ОР 1,37; 95% ДИ 1,07–1,76), так и в группе монотерапии эстрогенами (ОР 1,35; 95% ДИ 1,07–1,70), независимо от исходного риска [91, 92]. В мета-анализе 4 исследований, включивших 719 участниц без ССЗ, риск развития инсульта повышался на МГТ (ОР 1,32; 95% ДИ 1,12–1,56) по сравнению с плацебо. В метаанализе исследований, выполненных в рамках вторичной профилактики ССЗ (5172 участницы в 5 исследованиях), отмечена тенденция к увеличению риска развития инсульта (см. табл. 6.1) [72]. Неатеросклеротическая/нетромботическая ИБС чаще встречается у женщин, однако в настоящее время нет достаточно данных для стратификации риска, связанным с применением МГТ, по подтипам заболевания. Для женщин 50–59 лет с ИМ в анамнезе без обструктивного поражения коронарных артерий (КА), спонтанной диссекции КА, коронарной микрососудистой дисфункции или коронарного вазоспазма требуется индивидуальный подход к назначению МГТ. Рекомендуется избегать системной МГТ при спонтанной диссекции КА из-за предполагаемой патофизиологической связи с уровнем женских половых гормонов. Эта рекомендация исходит из того, что >90% пациентов со спонтанной диссекцией КА — женщины.

При симптомах ГУМС у женщин с ССЗ может применяться локальная терапия эстриолом [4, 21, 70]. Необходимо обратить внимание, что в инструкциях к эстрогенам для локального применения содержатся те же противопоказания, что и к эстрогенам для системной МГТ. Это предупреждение основано не на данных научных исследований, а связано с международными требованиями обязательного указания единых противопоказаний для препарата, независимо от путей его введения [83]. Эстриол при локальном применении характеризуется минимальной системной абсорбцией и не метаболизируется в более активные формы эстрогенов (эстрадиол и эстрон), а уровни циркулирующего эстриола, эстрадиола и эстрона сохраняются в пределах нормальных значений для постменопаузы [93, 94]. Результаты нескольких крупных обсервационных исследований подтвердили отсутствие повышенного риска неблагоприятных последствий для здоровья, включая ССЗ, ВТЭО и рак при использовании локальной МГТ эстриолом [95, 96].

Ключевые положения:

- МГТ не рекомендована пациенткам с ИБС, а также с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой.

Для лечения вазомоторных симптомов у этих пациенток должна применяться негормональная терапия.

- У пациенток с ИБС, развившейся в процессе МГТ, настроенных на ее продолжение, вопрос об отмене МГТ должен быть решен индивидуально в рамках консилиума, включающего кардиолога и гинеколога.
- Отсутствуют ограничения при назначении локальной МГТ для лечения симптомов ГУМС.

РАЗДЕЛ 7.

МГТ У ПАЦИЕНТОК С ФАКТОРАМИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

7.1. Дислипидемии

Клинические исследования показали, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения МГТ может значительно повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), а также снизить уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛНП) и липопротеида-а — Лп(а) [97, 99]. Следует отметить, что Лп(а) является независимым ФР развития ССЗ и, в частности повторного ишемического инсульта [100,101]. Статинотерапия оказывает слабое влияние на уровень этого проатерогенного липопротеида, о влиянии на него МГТ данные ограничены. В рамках анализа данных 90 тыс. пациенток в первичной профилактике не обнаружено достоверных различий по снижению уровня Лп(а) у пациенток, получавших и не получавших МГТ [102]. Противоречивые данные имеются в отношении действия МГТ на уровень триглицеридов (ТГ). В части исследований имело место достоверное повышение уровня ТГ [103], а в других работах не было обнаружено существенной разницы уровня ТГ между двумя группами, принимающих плацебо и МГТ [97, 103–112].

В целом МГТ рассматривается как терапия, связанная с благоприятными изменениями параметров липидного обмена как при кратковременном, так и при длительном применении у женщин в постменопаузе. Однако есть особенности, связанные с дозами препаратов и способом их доставки.

Показано, что пероральная МГТ увеличивает концентрацию ТГ по сравнению с трансдермальной МГТ [99]. Умеренное, но достоверное повышение уровня ТГ даже на фоне терапии фенофибратом и/или полиненасыщенными жирными кислотами может оказать клинически значимое воздействие как на прогрессирование атеросклероза, так и на развитие панкреатита. Таким образом,

для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная или низкодозированная МГТ либо тиболон.

В то же время пероральная МГТ связана с положительным влиянием на уровень ХС ЛНП, а концентрация именно этого проатерогенного фактора в наибольшей степени влияет на развитие атеросклероза и дестабилизацию атеросклеротических бляшек.

Вопрос о том, может ли МГТ в низких дозах оказывать такое же влияние на липидный состав крови, как и стандартные дозы МГТ, все еще остается неясным. Одно исследование показало, что по сравнению со стандартными дозами низкие дозы МГТ были связаны с более высокими уровнями ОХС и ХС ЛНП, более низким уровнем ТГ [113]. Другие исследования показали аналогичное преимущество в отношении ТГ в группе низких доз эстрогенов в составе МГТ, но не выявили существенных различий по уровням ОХС и ХС ЛНП между двумя группами (высоких и низких доз).

Кроме того, обнаружено, что низкие дозы эстрадиола в составе МГТ могут снижать уровень ХС ЛВП. Эпидемиологически низкий уровень ХС ЛВП в плазме был связан с повышенным риском развития ишемических ССЗ [114]. В совокупности преимущество низких доз МГТ и трансдермального пути введения эстрадиола в отношении липидного состава крови, возможно, ограничивается только уровнем ТГ.

Существуют противоречивые данные о влиянии тиболона на липидный состав крови. Метаанализ, проведенный в 2021 г., показал, что тиболон снижает уровни ОХС, ХС ЛВП и ТГ. Концентрации ХС ЛНП значительно снижаются, если прием тиболона длится ≥ 26 нед [115]. В отношении влияния на Лп(а) различий между обычной МГТ и тиболоном не наблюдалось [116].

Имеются данные о повышенном риске развития ИБС у женщин, получавших комбинированную эстроген-гестагенную терапию, в отличие от женщин, получавших монотерапию эстрогенами [117]. К сожалению, ни в одном крупном РКИ липидный состав крови не оценивался в зависимости от типа используемого прогестагена. Одно из обсервационных исследований показало, что добавление прогестагенов ослабляет благоприятное влияние эстрогена на липидный состав крови [118], а метаанализ, проведенный в 2017 г., выявил отсутствие существенной разницы в снижении концентрации Лп(а) [115].

Хотя результаты ряда исследований продемонстрировали положительное влияние МГТ на липидный состав крови, необходимо подчеркнуть, что МГТ не рекомендуется для терапии дислипидемии и снижения риска развития ССЗ [119].

Ключевые положения:

- МГТ положительно влияет на липидный состав крови у женщин в пери- и постменопаузе.
- МГТ не рекомендуется в качестве терапии дислипидемии, поскольку изменения липидного состава крови на фоне МГТ минимальны и не сопоставимы с эффектами гиполипидемических препаратов.
- Пероральная МГТ может быть предпочтительным выбором у женщин с повышенным уровнем ХС ЛНП.
- Для женщин с гипертриглицеридемией более безопасным выбором являются трансдермальная, ультра-низкодозированная МГТ или тиболон.

7.2. Артериальная гипертензия

Специфичные для женщин ФР развития АГ и ССЗ в более позднем возрасте включают время наступления менархе, указания в анамнезе на нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, миому матки, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, неблагоприятные исходы беременности, ПНЯ и менопаузу. Повышенный риск в течение репродуктивного периода жизни может способствовать более значительному увеличению риска развития ССЗ в пери- и постменопаузе [120–124].

При АГ, как и при других заболеваниях, выделяют половые и гендерные различия, которые оказывают влияние на эпидемиологию, патофизиологию и клиническое ведение.

В 2019 г. стандартизированная по возрасту распространенность АГ (систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст., или прием антигипертензивной терапии) во всем мире у женщин составила 32% [125]. При этом в Восточной Европе распространенность АГ у женщин в возрасте 30–79 лет колебалась между 34 и 46% [125]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом [126], но имеет более выраженную тенденцию к снижению до наступления менопаузы у женщин по сравнению с таковой у мужчин того же возраста, с заметным повышением у женщин после наступления менопаузы [14]. После 65 лет распространенность АГ у женщин выше, чем у мужчин [125–127].

Траектории изменения в течение жизни у мужчин и женщин объясняются различиями механизмов регуляции АД, сочетанием половых и гендерных факторов [125, 126]. У женщин до наступления менопаузы эстрогены способствуют снижению АД в контексте их общего вазопрогекторного действия. Защита опосредована различными механизмами, в том числе эндотелиальной вазодилатацией за счет усиления пути выработки оксида азота и ингибирования активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы. Более того, эстрогены уменьшают выработку эндотелина, окислительный стресс и воспаление [124]. Прекращение функции яичников в результате естественного старения или хирургической менопаузы связано с повышенным бременем ФР кардиометаболических нарушений, включая увеличение массы тела, уровней глюкозы и ОХС в плазме крови, АД, что приводит к повышению риска развития ССЗ [123, 124, 128, 129]. После менопаузы заметное снижение уровня эстрогенов частично объясняет, почему уровень АД и риск развития АГ увеличиваются [124, 125]. Кроме того, в связи с резким снижением уровня прогестерона (природного антагониста альдостерона) происходит реактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с такими последствиями, как задержка жидкости, повышение АД [130].

Выделяют следующие специфичные для женщин патофизиологические характеристики АГ [131]:

- тесная связь ожирения с АГ;
- связь гинекологических нарушений (ановуляция, пролиферативные гинекологические заболевания) и неблагоприятного течения беременности (преэклампсия, гестационный СД) с риском кардиометаболических нарушений и АГ;
- кардиовазопрогективный эффект (в том числе вазодилатирующий) физиологического для репродуктивного возраста уровня эстрогена;

- фармакологическое использование эстрогена при наличии сформировавшейся дисфункции эндотелия может способствовать увеличению АД и риска развития ССЗ, введение экзогенных эстрогенов в дозировках, применяемых для МГТ, не оказывает негативное влияние на АД;
- прогестерон способствует лептин-опосредованной дисфункции эндотелия у женщин с ожирением до наступления менопаузы;
- более выражена чувствительность к натрию;
- более высокая частота развития воспалительных заболеваний, связанных с АГ и ССЗ.

В постменопаузе у женщин наблюдается более быстрое, чем у мужчин такого же возраста, увеличение жесткости артерий. У женщин пожилого возраста отмечается более высокая, чем у мужчин, ригидность аорты. Это, по-видимому, способствует развитию изолированной систолической АГ, неконтролируемой АГ, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), аортальному стенозу, что чаще встречается у женщин [132,133].

Установлено, что менопауза удваивает риск развития АГ даже после поправки на возраст и ИМТ [134]. Хотя МГТ содержит эстрогены, нет убедительных доказательств того, что АД будет значительно повышаться у женщин в менопаузе с АГ или без нее [135]. Однако после начала МГТ необходимо рекомендовать регулярное измерение АД для подтверждения сохраняющегося нормального АД или контроля уровня АД при антигипертензивной терапии [136, 137]. В случае неконтролируемой АГ МГТ следует прекратить. Решение об отмене МГТ целесообразно принимать совместно с кардиологом.

Ключевые положения:

- МГТ может быть назначена при условии контроля АД.
- МГТ не назначается для первичной или вторичной профилактики ССЗ.

7.3. Курение

Курение значительно увеличивает опасность артериальных ССО и является ФР развития злокачественных новообразований.

Курение не является ФР развития ВТЭО при МГТ (включая комбинированную пероральную МГТ). Несмотря на то что курение не служит основанием для отказа от МГТ, в том числе комбинированными пероральными препаратами, необходимо соблюдать осторожность при назначении МГТ курильщицам, информировать их о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на прекращении курения. Женщинам, продолжающим курить, несмотря на все предостережения, следует сообщить, что курение помимо всех своих других негативных эффектов, может также поставить под угрозу успех МГТ [57, 138–140].

Ключевые положения:

- Необходимо информировать женщин о рисках для здоровья, связанных с курением, и настаивать на его прекращении.
- У курящих женщин решение о возможности применения МГТ следует принимать с учетом совокупности всех ФР.

РАЗДЕЛ 8.

МГТ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

8.1. Атеросклероз периферических артерий

Среди женщин в возрасте 45–49 лет распространенность атеросклероза периферических артерий составляет 4,89%, в возрасте 50–55 лет — 5,73%, в возрасте 56–60 лет — 6,73%. Менопауза увеличивает риск развития каротидного атеросклероза в 2 раза [141]. Преждевременная и ранняя менопауза связана с увеличением объема и распространенности атеросклеротических бляшек [142].

Применение монотерапии эстрогенами у женщин в постменопаузе в течение года снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 52%, как показано в наблюдательном исследовании Rotterdam study [142]. В другом наблюдательном исследовании определено, что МГТ независимо от ее выбора снижает риск развития атеросклероза периферических артерий на 20% [144]. В последних наблюдательных исследованиях показан положительное действие эстрогенов на толщину интимы-медии сонных артерий только в ранний период после менопаузы (до 6 лет), в более поздний период, особенно после 10 лет, эстрогены способствуют прогрессированию атеросклероза [145].

МГТ не снижает риск прогрессирования атеросклероза у женщин с установленным атеросклеротическими ССЗ [146].

У больных ИБС в РКИ HERS и HERSII (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) комбинированная пероральная МГТ не обеспечила статистически значимого снижения числа осложнений, связанных с атеросклерозом периферических артерий [89, 147].

В описательном обзоре R.S. Davies и соавт. [148] в качестве механизма, положительного влияния МГТ на течение периферического атеросклероза, обсуждается снижение уровня ХС ЛНП в сыворотке крови, повышение уровня ХС ЛВП и положительное воздействие на функцию эндотелия.

8.2. Хроническая сердечная недостаточность

В Российской Федерации по данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин в возрасте 50 лет составляет 12,2%, в возрасте 60 лет — 26,2%, преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ [149]. Пятилетняя выживаемость больных с ХСН составляет не более 50% [150].

Ранняя постменопауза увеличивает риск развития ХСН на 33%, как выявлено в метаанализе трех наблюдательных исследований [151].

В РКИ после 10 лет лечения выявлено, что женщины, получающие пероральную терапию эстрогенами или комбинированную МГТ, назначенную в первые 7 мес в среднем после менопаузы, имели значительно ниже риск смерти, развития ХСН, ИМ без увеличения риска развития рака, ВТЭО или инсульта [152].

Пероральная и трансдермальная терапия эстрогенами, а также комбинированная МГТ у пациенток в возрасте 50 лет и старше с ХСН III–IV функционального класса и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ неишемической этиологии обеспечила статистически значимое снижение общей

смертности на 40%, как продемонстрировано в анализе в подгруппах РКИ BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) [152].

Последний метаанализ 6 РКИ и наблюдательных исследований, в который были включены 25 047 женщин, не выявил статистической связи между любым вариантом МГТ и риском развития ХСН у женщин в постменопаузе. При этом снижение смертности от всех причин на 35% наблюдалось среди пациенток с ХСН, которые получали МГТ. В анализе возрастных подгрупп не замечено существенного изменения риска развития ХСН [153].

Анализ в подгруппах РКИ WHI (Women's Health Initiative) показал, что монотерапия пероральными эстрогенами и комбинированная МГТ не увеличивает риск госпитализаций, связанных с ХСН, независимо от ФВ ЛЖ и возраста женщины при назначении МГТ [154].

По данным мониторинга за выпиской рецептов и визитами к врачу системы Medicare среди 10 млн женщин в возрасте 65 лет и старше, монотерапия эстрогенами статистически значимо снижала риск развития ХСН на 5%, комбинированная МГТ — на 4% [155].

8.3. Фибрилляция предсердий

Известно, что женщины во всех возрастных группах имеют более низкую распространенность фибрилляции предсердий (ФП) по сравнению с мужчинами, но смертность от всех причин у женщин выше: ФП независимо связана с двукратным увеличением риска смерти у женщин по сравнению с 1,5-кратным увеличением риска смерти у мужчин [156]. В наблюдательном исследовании ATRIA ежегодная частота развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, не принимающих варфарин, составила 3,5% у женщин по сравнению с 1,8% у мужчин [156]. До 2024 г. считалось, что женщины с дополнительными ФР развития инсульта, особенно в старшем возрасте (>65 лет), подвергаются большему риску развития инсульта, даже если принимают антикоагулянтную терапию, в то время как риск кровотечения при антикоагуляции у мужчин и женщин был одинаковым [157]. В новых рекомендациях Европейского общества кардиологов принято решение о том, что женский пол является лишь возрастным модификатором риска развития инсульта, а не независимым биологическим ФР [157]. При этом у женщин с ФП более выражены симптоматика и тяжесть инсультов.

В постменопаузе на 82% увеличивается риск формирования ФП [158]. Показано, что эстроген оказывает как защитное, так и проаритмическое действие на сердце [159].

Данные наблюдательного исследования BiomarCaRE Consortium в Европе продемонстрировали, что у женщин в постменопаузе (средний возраст 49,2 года) распространенность ФП составила 4,4%, что было взаимосвязано с увеличением риска развития инсульта на 42%, ИМ на 78%, а частота смертельных исходов увеличивалась более чем в 3,5 раза [159].

По данным анализа в подгруппах РКИ WHI (Women's Health Initiative) и наблюдательных исследований комбинированная МГТ, монотерапия пероральными эстрогенами, применение тиболона увеличивают риск развития ФП [158, 161–163].

Исследования, проведенные в последние годы, демонстрируют противоречивые данные в этом вопросе. В ретроспективном наблюдательном исследовании продемонстрировано, что применение МГТ, за исключением использования монотерапии эстрадиолом в комбинации его с прогестинном, увеличивало риск развития ФП у женщин в менопаузе [164]. У женщин, принимающих ранее эстрадиол в сочетании с прогестинном, отмечалось снижение риска формирования ФП с поправкой на факторы риска ($p=0,027$). Продолжающаяся МГТ представляла повышенный риск развития ФП. Степень риска варьировала в зависимости от конкретного типа эстрогена и прогестина при сочетанном назначении. Результаты исследования указывают на то, что в отношении риска развития ФП пероральная эстрадиолсодержащая МГТ превосходит МГТ, содержащую пероральный лошадиный конъюгированный эстроген или тиболон.

Появились новые сведения мониторинга за выпиской рецептов и визитами к врачу системы Medicare среди 10 млн женщин в возрасте 65 лет и старше, в которых определено, что монотерапия эстрогенами и пероральная комбинированная МГТ статистически значимо снижала риск развития ФП на 4% независимо от вида МГТ [155].

Вклад локальных форм эстрогенов в развитие ФП у женщин в период менопаузы не определен.

8.4. Патология клапанов сердца

Возможность назначения пероральной МГТ у женщин в пери- и постменопаузе с патологией клапанов определяется наличием осложнений:

- при ФП и тромбах в камерах сердца — МГТ противопоказана;
- при ХСН неишемической этиологии и в отсутствие осложнений МГТ может быть назначена в рамках междисциплинарного консилиума [165].

8.5. Легочная гипертензия

Половые различия влияют не только на распространенность легочной гипертензии (ЛГ) независимо от ее патогенеза, но и на ее тяжесть, реакцию на лечение и результаты выживаемости [166]. Хотя женщины более восприимчивы к развитию ЛГ, у них также отмечают лучшую реакцию на лечение и более высокая выживаемость по сравнению с мужчинами [166]. Эти различия были названы «эстрогенный парадокс» с положительным влиянием эстрогена на течение и прогноз [167].

Результаты исследований, касающиеся использования МГТ при ЛГ, противоречивы. В экспериментальных исследованиях выявлено, что МГТ может улучшить состояние правых отделов сердца и снизить давление в легочной артерии [168]. Тем не менее крупное одноцентровое исследование, проведенное в 2020 г., не выявило существенных различий в эндо- или экзогенном воздействии половых гормонов в отношении развития и прогрессирования ЛГ [168].

РАЗДЕЛ 9. МИГРЕНЬ

Мигрень в популяции стран Европы и США встречается у 17% женщин и 8% мужчин. Взрослые женщины болеют в 2,5–3 раза чаще, чем мужчины [169].

Установлена зависимость частоты приступов мигрени от колебаний уровней половых стероидных гормонов.

Выделяют две основные формы мигрени: без ауры (до 80% всех случаев) и с аурой (20% всех случаев) — аура представляет собой преходящие неврологические нарушения (зрительные, чувствительные и/или речевые симптомы), предшествующие головной боли [170]. Мигрень с аурой сопряжена с двукратным увеличением риска развития инсульта [171].

При подозрении на мигрень у женщин в постменопаузе необходима консультация невролога для исключения другой патологии.

Поскольку данные о взаимосвязи между МГТ и мигренью отсутствуют, нельзя сделать вывод, что мигрень служит противопоказанием к МГТ [172].

Мигрень без ауры совместима практически с любыми вариантами и режимами МГТ. Непрерывная комбинированная МГТ в меньшей степени провоцирует головную боль, чем циклический режим, особенно при использовании низких доз эстрогена [173]. Мигрень с аурой не служит противопоказанием к МГТ. При мигрени с аурой следует использовать минимальную дозу эстрогенного компонента, биодентичного натуральному, которая эффективно контролирует вазомоторные симптомы [172]. Возможно использование трансдермальных эстрогенов в качестве монотерапии, которые обеспечивают стабильную плазменную концентрацию эстрадиола без резких пиковых суточных колебаний и позволяют минимизировать риск возникновения приступов мигрени или в комбинации с внутриматочной системой, содержащей 52 мг левоноргестрела микронизированного (ЛНГ-ВМС) [172, 174].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показания и противопоказания к назначению менопаузальной гормональной терапии определяются актуальными клиническими рекомендациями и инструкциями к конкретным препаратам.

Свод критериев приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями приведен в Приложении 1. Для унификации рекомендаций были определены следующие категории в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ [65].

КАТЕГОРИЯ 1 — нет ограничений для использования МГТ;

КАТЕГОРИЯ 2 — польза от применения МГТ превышает риски;

КАТЕГОРИЯ 3 — возможные риски превышают пользу;

КАТЕГОРИЯ 4 — не рекомендуется применение МГТ.

При обращении женщины с жалобами на приливы, потливость, сердцебиения врачу необходимо провести опрос с целью выявления взаимосвязи жалоб с возможными климактерическими нарушениями. Опрос должен включать сведения о дате последней самостоятельной менструации, нарушении регулярности менструального цикла и текущем приеме гормональной контрацепции или менопаузальной гормональной терапии. В случае подозрения на связь жалоб с климактерическими расстройствами необходимо направить женщину на консультацию к акушеру-гинекологу.

Назначение менопаузальной гормональной терапии, коррекция дозы, смена лекарственного средства, прекращение менопаузальной гормональной терапии, ежегодный динамический контроль за эффективностью/переносимостью лечения, актуализацию целей терапии и оценку баланса польза/риск проводит акушер-гинеколог (Приложения 2 и 3).

При выявлении/подозрении на наличие нежелательных явлений, ассоциированных с приемом менопаузальной гормональной терапии врачом негинекологического профиля пациентке должна быть рекомендована консультация акушера-гинеколога.

При выявлении/подозрении на наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний акушерами-гинекологами пациентке должна быть рекомендована консультация врача терапевтического профиля.

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.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 6. Критерии приемлемости назначения МГТ

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Нарушения углеводного обмена							
СД	2	2	2	2	НП	1	
ИМТ, кг/м²							2* — отсутствие кардиометаболических заболеваний, связанных с ожирением или нахождение под наблюдением у профильного специалиста, заболевания в стадии компенсации (Приложение 2).
18,5–24,9	1	1	1	1	НП	1	
25–29,9	1	1	1	1	НП	1	
30–34,9	2*/3**	2*/3**	2*/3**	2*/3**	НП	1	3** — наличие одного или нескольких кардиометаболических заболеваний, ассоциированных с ожирением (Приложение 2).
≥35	3***	3***	3***	3***	НП	1	***Нет данных по ИМТ >35 кг/м²
Венозные тромбозы и/или ТЭЛА							
Острый ТГВ/ТЭЛА	4	4	4	4	4	1	Под острыми ТГВ/ТЭЛА понимается период, требующий использования полной лечебной дозой антикоагулянта (основная фаза антикоагулянтной терапии, первые 3–6 мес)
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	4	3	4	3	4	1	При тяжелых менопаузальных симптомах во время лечения антикоагулянтами у отдельных больных можно рассмотреть трансдермальную или ультранизкодозированную пероральную МГТ; в большинстве случаев МГТ не следует использовать после отмены антикоагулянтов
Тромбоз поверхностных вен (острый или в анамнезе)	3	3	3	3	НП	1	
Нетромботические хронические заболевания вен							
Нетромботические хронические заболевания вен (варикозное расширение вен, ретикулярные вены, телеангиэктазии нижних конечностей)	1	1	1	1	1	1	

Продолжение таблицы 6

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Тромбофилии							
Бессимптомная тромбофилия с высоким риском развития ВТЭО (дефицит протеина S, дефицит протеина C, дефицит антитромбина)	4	4	4	4	НП	НП	
Бессимптомная тромбофилия лейденская мутация гена фактора V, мутация гена протромбина G20210A, высокий уровень фактора свертывания крови VIII	2	2	2	2	НП	1	Необходимо учитывать ранее выявленную тромбофилию, обследование на тромбофилию перед назначением МГТ не требуется. Решение о возможности назначения и составе МГТ следует принимать индивидуально с учетом сведений о наличии ранее выявленной бессимптомной тромбофилии, тяжести менопаузальных симптомов, наличия дополнительных факторов риска развития ВТЭО, а также указания определенных тромбофилий в перечне противопоказаний в инструкции к конкретному препарату для МГТ. По имеющимся данным, трансдермальные препараты для МГТ не повышают риск венозных тромбозов у пациенток с бессимптомной тромбофилией
Антифосфолипидный синдром	4	3	4	3	4	1	Возможность МГТ не исключена у женщин с низкой или умеренной активностью заболевания, не имеющих дополнительных факторов риска венозных тромбозов
Семейный анамнез тромбозов	2	2	2	2	2	1	Наличие родственника I степени родства, перенесшего венозный или артериальный тромбоз в возрасте моложе 50 лет

Продолжение таблицы 6

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Хирургические вмешательства и острые нехирургические заболевания с госпитализацией							
Хирургическое вмешательство	1	1	1	1	1	1	Перед хирургическим вмешательством необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА в послеоперационном периоде по шкале Каприни. Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл по шкале Каприни. Отмена МГТ при хирургических вмешательствах не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале Каприни категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА.
Острые нехирургические заболевания, требующие госпитализации	1	1	1	1	1	1	При госпитализации необходима оценка риска развития ТГВ/ТЭЛА по рекомендуемым шкалам (например, шкала Padua). Рекомендуется при оценке риска развития послеоперационных ТГВ/ТЭЛА учитывать проведение МГТ как 1 дополнительный балл. Отмена МГТ при острых нехирургических заболеваниях, требующих госпитализации, не входящих в состав противопоказаний к МГТ, не требуется. Профилактика венозных тромбозов антикоагулянтами должна проводиться в соответствии с определенной по шкале категорией риска развития ТГВ/ТЭЛА

Продолжение таблицы 6

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ Эстриол или прастерон	Примечание
	перорально	трансдермально	перорально	трансдермально			
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания							
ИБС	3	3	3	3	НП	1	При наличии ИБС начало МГТ не рекомендовано. У пациенток с развившейся в процессе терапии ИБС, настроенных на продолжение МГТ, вопрос о ее отмене должен быть решен индивидуально кардиологом и гинекологом совместно
Инфаркт миокарда (острый или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	
Нарушение мозгового кровообращения, включая транзиторную ишемическую атаку (острое или в анамнезе)	4	4	4	4	4	1	
Факторы риска развития ССЗ							
Гиперлипидемия (кроме гипертриглицеридемии)	1	1	1	1	1	1	
Гипертриглицеридемия	3	2	3	2	2	1	При уровне ТГ >4,5 ммоль/л не рекомендовано начало МГТ, требуется коррекция уровня ТГ
Артериальная гипертензия	1	1	1	1	1	1	МГТ может быть назначена при условии контроля АД
Курение	2/3*	2/3*	2/3*	2/3*	2/3*	1	3*При наличии любых других факторов риска развития ССЗ или ССЗ направление на консультацию терапевта/кардиолога
Другие заболевания/состояния							
Атеросклероз периферических артерий	3	3	3	НП	НП	НП	
Хроническая сердечная недостаточность (неишемического генеза)	3	3	3	НП	НП	НП	
Фибрилляция предсердий	4	4	4	4	4	НП	
Легочная гипертензия	4	4	4	НП	НП	НП	Доказательства получены в одном наблюдательном исследовании
Мигрень без ауры	1	1	1	1	НП	1	
Мигрень с аурой	2	1	2	1	НП	1	

КАТЕГОРИЯ 1 — нет ограничений для использования МГТ;

КАТЕГОРИЯ 2 — польза от применения МГТ превышает риски;

КАТЕГОРИЯ 3 — возможные риски превышают пользу;

КАТЕГОРИЯ 4 — не рекомендуется применение МГТ.

НП — неприменимо из-за отсутствия данных; МГТ — менопаузальная гормональная терапия; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ТГ — триглицериды; АД — артериальное давление.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 7. Кардиометаболические заболевания, связанные с ожирением

Нарушения, связанные с ожирением	Идентификация на основе информации, полученной при первоначальной оценке
Метаболический синдром	Окружность талии, АД, уровень в крови ТГ, ХС ЛВП, глюкозы натощак
Предиабет	Нарушение гликемии натощак/нарушение толерантности к глюкозе
Сахарный диабет 2-го типа	Уровень глюкозы натощак, гликированный гемоглобин
Дислипидемия	Уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ
Артериальная гипертензия	Систолическое и диастолическое АД
Неалкогольная жировая болезнь печени	Функциональные пробы печени (определение активности АлАТ, АсАТ, ГГТ в крови)

АД — артериальное давление ТГ — триглицериды; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ОХС — общий холестерин; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамил-транспептидаза.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

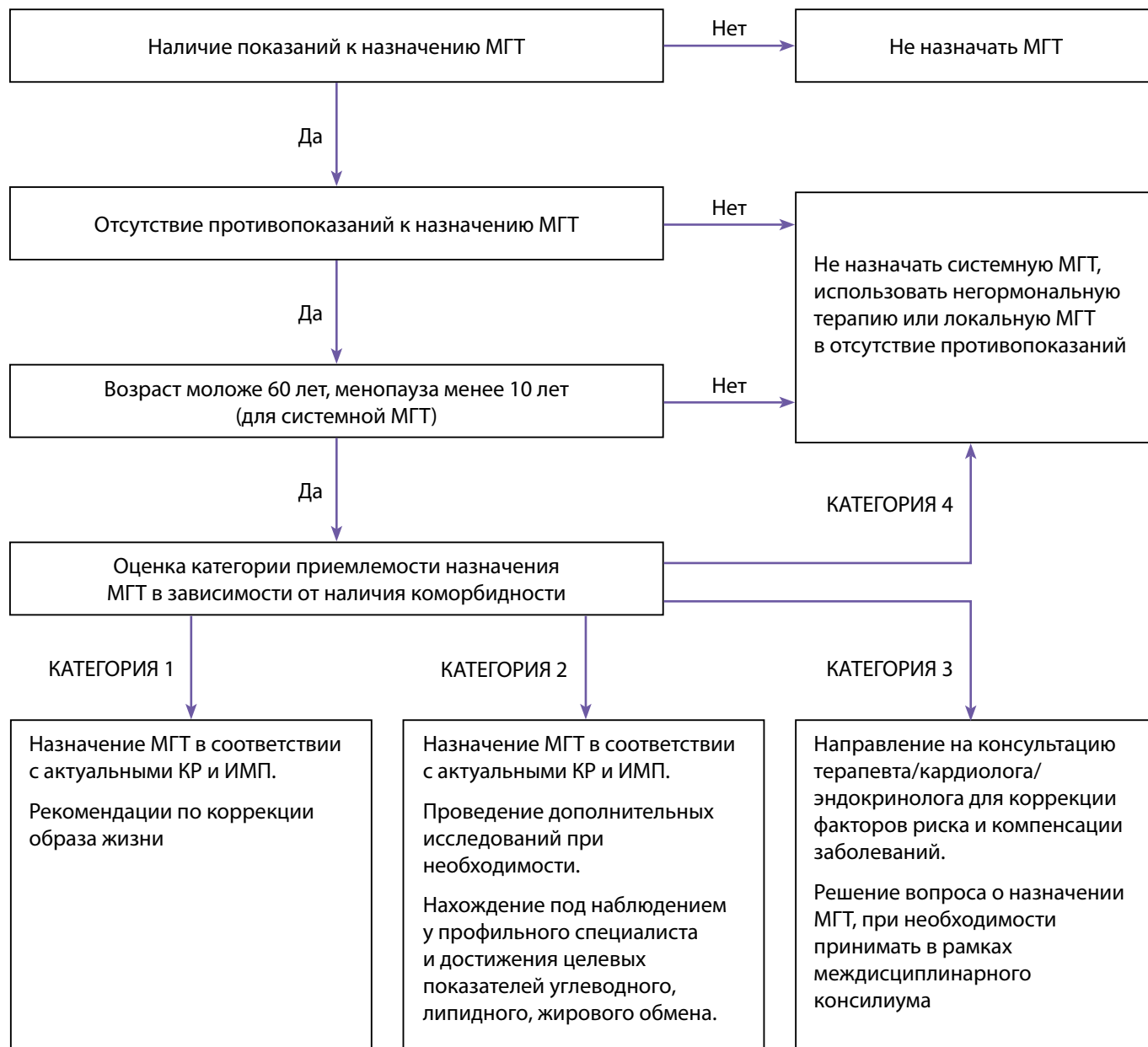


Рисунок 2. Алгоритм принятия решения о назначении МГТ

МГТ — менопаузальная гормональная терапия; КР — клинические рекомендации; ИМП — инструкции медицинских препаратов

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

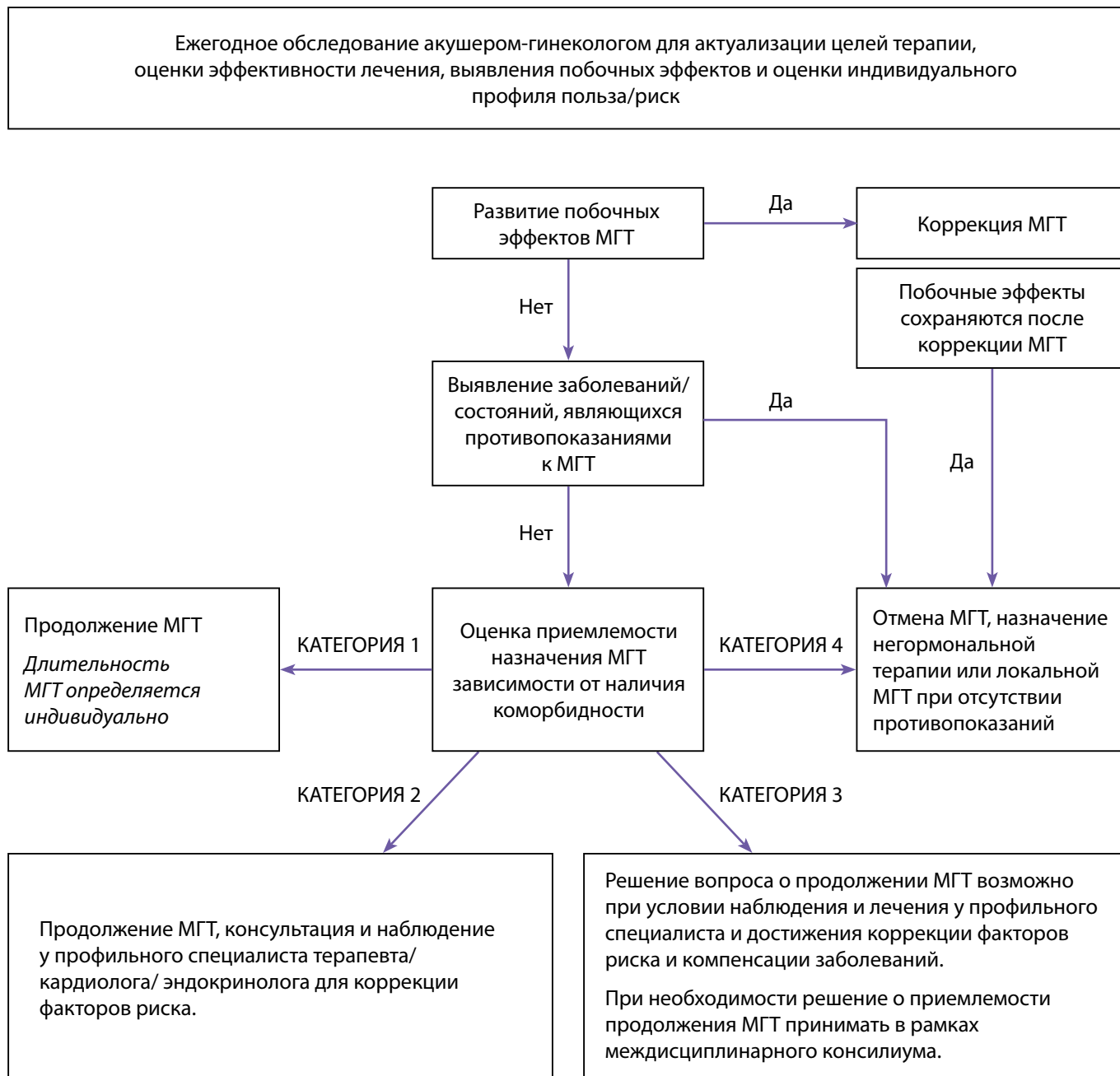


Рисунок 3. Алгоритм принятия решения об отмене МГТ

МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Правительство Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29.12.2022 № N 4356-р "Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023—2030 годы". Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691 [Government of the Russian Federation. Order of the Government of the Russian Federation dated 29.12.2022 No. 4356-p "Approval of the National Strategy for Women's Action for 2023-2030". Av.at:https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436691]
2. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2020;6(4(22)):23–53]. [Ulubekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. Healthcare Management. News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2020;6(4(22)):23–53] doi: <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14002>
3. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;163:1–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.04.008>
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/previewcr/117_2 [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines. Menopause and female climacteric states. 2021. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/117_2]
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–95. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
6. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *SpringerPlus*. 2015;4(1):65. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0808-y>
7. Schnatz PF, Romegialli A, Abrantes J, Marakovits K, Cunningham D, O'Sullivan DM. The North American Menopause Society: from abstract to publication. *Menopause*. 2008;15(5):996–1001. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318166f026>
8. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, Greendale GA, Santoro N, Crawford SL et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2017;24(2):142–9. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000736>
9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. 2015. Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073 [Ministry of Health of Russian Federation. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical Guidelines. 2015. Av. at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_320073]
10. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *International Journal of Epidemiology*. 2014;43(5):1542–62. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>
11. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–32. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000196>
12. Costanian C, Zangiabadi S, Bahous SA, Deonandan R, Tamim H. Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors. *Climacteric*. 2020;23(3):213–23. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1711051>
13. Prior JC. Progesterone for Symptomatic Perimenopause Treatment - Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts, Views & Vision in ObGyn*. 2011;3(2):109–20. PMID: 24753856
14. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015;44(3):497–515. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
15. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392–426 [Mel'nicenko G.A., Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Toropectsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
16. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(6):e0157417. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
17. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
18. Kaufman MR, Ackerman AL, Amin KA, Coffey M, Danan E, Faubion SS et al. The AUA/SUFU/AUGS Guideline on Genitourinary Syndrome of Menopause. *Journal of Urology*. 2025;214(3):242–50. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.00000000000004589>
19. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–92. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
20. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
21. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. doi: [10.1016/j.maturitas.2021.04.005](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005)
22. Weidlinger S, Schmutz C, Janka H, Gruetter C, Stute P. Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review. *Climacteric*. 2021;24(6):551–9. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1891218>
23. Matarazzo MG, Sarpietro G, Fiorito D, Di Pasqua S, Ingrassano S, Panella MM et al. Intravaginal 6.5 mg prasterone administration in postmenopausal women with overactive bladder syndrome: A pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;263:67–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.06.009>
24. Duarte PR, Maroto Martín MT, Mar Martín Moya MD, Prados PA. Quality of life analysis measured with the Cervantes 16 scale in treated menopausal women with genitourinary syndrome. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022;11(18):1365–74. doi: <https://doi.org/10.2217/ce-2022-0086>
25. Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and androgens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. *Menopause*. 2019;26(2):220–4. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000177>
26. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2018;25(11):1339–53. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.00000000000001238>
27. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017;24(11):1246–56. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000910>

28. Cappola AR, Auchus RJ, El-Hajj Fuleihan G, Handelsman DJ, Kalyani RR, McClung M et al. Hormones and Aging: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(8):1835–74. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad225>
29. Серов В.Н., Баранов И.И., Андреева Е.Н., Абашова Е.И., Аганезова Н.В., Беженарь В.Ф. и др. Объединенная позиция российских экспертов по вопросу клинического значения гиперандрогении у женщин в ранней постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2025;5:201–6 [Sеров В.Н., Baranov I.I., Andreeva E.N., Abashova E.I., Aganezova N.V., Bezhenar V.F. et al. Joint position of Russian experts on the clinical significance of hyperandrogenism in early postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 2025;5:201–6]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2025.118>
30. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D et al. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Current Vascular Pharmacology*. 2016;15(1):30–9. doi: <https://doi.org/10.2174/1570161114666161007164510>
31. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Advances in Clinical Chemistry*. 2015;72:1–75. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.07.001>
32. Hirschberg AL. Hyperandrogenism and Cardiometabolic Risk in Preand Postmenopausal Women – What Is the Evidence? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(5):1202–13. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad590>
33. Hirschberg AL. Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(5):1243–53. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac673>
34. Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, Petersen JH, Busch AS, Ljubicic ML et al. Sex- and age-specific reference intervals of 16 steroid metabolites quantified simultaneously by LC-MS/MS in sera from 2458 healthy subjects aged 0 to 77 years. *Clinica Chimica Acta*. 2024;562:119852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119852>
35. Torrens JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16(2):257–64. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318185e249>
36. Alemany M. The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11952. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911952>
37. Galmés-Pascual BM, Martínez-Cignoni MR, Morán-Costoya A, Bauza-Thorbrügge M, Sbert-Roig M, Valle A et al. 17 β -estradiol ameliorates lipotoxicity-induced hepatic mitochondrial oxidative stress and insulin resistance. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;150:148–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.016>
38. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon De Vargas A, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin Stimulates Testosterone Biosynthesis by Human Thecal Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome by Activating Its Own Receptor and Using Inositolglycan Mediators as the Signal Transduction System. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(6):2001–5. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4886>
39. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *International Journal of Women's Health*. 2022;14:91–105. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S344542>
40. Dicker A, Rydén M, Näslund E, Muehlen IE, Wirén M, Lafontan M et al. Effect of testosterone on lipolysis in human pre-adipocytes from different fat depots. *Diabetologia*. 2004;47(3):420–8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1324-0>
41. Zang H, Rydén M, Wählen K, Dahman-Wright K, Arner P, Hirschberg AL. Effects of testosterone and estrogen treatment on lipolysis signaling pathways in subcutaneous adipose tissue of postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. 2007;88(1):100–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.088>
42. Grundy SM. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):399–404. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0513>
43. Hu G, The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(5):608–17. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1096-6>
44. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2 [Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults. 2022. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2]
45. Zhang L, Bao L, Li Y, Wang C, Dong X, Abdulai T et al. Age at menopause, body mass index, and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal Chinese women: The Henan Rural Cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(8):1347–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.003>
46. Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2023;88:102348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102348>
47. Vishram JKK, Borglykke A, Andreassen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T et al. Impact of Age and Gender on the Prevalence and Prognostic Importance of the Metabolic Syndrome and Its Components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107294. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107294>
48. Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *BioMed Research International*. 2014;2014:757461. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/757461>
49. Zhu J, Zhou Y, Jin B, Shu J. Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2023;14:20420188231199359. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188231199359>
50. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):5–232. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):5–232] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>
51. Юренева С.В. Ожирение в период менопаузального перехода: как прервать негативные связи и предупредить последствия? *Акушерство и гинекология*. 2024;11:56–65. [Yureneva S.V. Obesity during the menopausal transition: how to break negative connections and prevent consequences? *Obstetrics and Gynecology*. 2024;11:56–65] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2024.291>
52. Chen G-C, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, WassertheilSmoller S et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *European Heart Journal*. 2019;40(34):2849–55. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz391>
53. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations. Obesity. 2024. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Ожирение. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3]
54. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62_3 [Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2024. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/62_3]
55. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059–62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
56. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sciences*. 2019;236:116940. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940>
57. Cushman M. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573–80. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1573>

58. Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. Ожирение у женщин. под ред. Мельниченко Г.А., Никифоровского Н.К. - М.: ООО Медицинское информационное агентство; 2017. – 272с ISBN 978-5-9986-0296-2 [Troshina E.A., Pokusaeva V.N., Andreeva E.N. Obesity in women. edited by Melnichenko G.A., Nikiforovskii N.K. - M.: Medical Information Agency LLC; 2017. - 272p]
59. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, Muscat A, Mammi C, Marzolla V et al. Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drosiprenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2011;152(1):113–25. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0674>
60. Сметник А.А., Иванов И.А., Ермакова Е.И., Табеева Г.И. Особенности использования менопаузальной гормональной терапии в России: результаты масштабного опроса женщин в пери- и постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2025;8:196–208. [Smetnik A.A., Ivanov I.A., Ermakova E.I., Tabeeva G.I. Characteristics of menopausal hormone therapy use in Russia: results of a largescale survey of peri- and postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 2025;8:196–208] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2025.200>
61. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Шляхто Е.В., Дедов И.И., Арутюнов Г.П., Ткачева О.Н. и др. Менопаузальная гормональная терапия у пациенток с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями: междисциплинарный дельфийский консенсус среди российских гинекологов, кардиологов, эндокринологов, геронтологов и гериатров, флебологов, клинических фармакологов. *Терапевтический архив*. 2026;98(1):6–27. [Sukhikh G.T., Serov V.N., Shlyakhto E.V., Dedov I.I., Arutyunov G.P., Tkacheva O.N. et al. Consensus Menopausal hormone therapy in patients with cardiovascular and metabolic diseases: an interdisciplinary Delphi consensus among Russian gynecologists, cardiologists, endocrinologists, gerontologists and geriatricians, phlebologists, and clinical pharmacologists. *Therapeutic Archive*. 2026;98(1):6–27] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2026.01.203470>
62. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–21. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–21] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
63. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006;8(5):538–54. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
64. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1–2):171–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.11.013>
65. Mendoza N, Ramírez I, De La Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008>
66. De Filippis A, Ullah H, Baldi A, Dacrema M, Esposito C, Garzarella EU et al. Gastrointestinal Disorders and Metabolic Syndrome: Dysbiosis as a Key Link and Common Bioactive Dietary Components Useful for their Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(14):4929. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21144929>
67. Zuvarox T, Goosenberg E, Belletieri C. Malabsorption Syndromes. In: *StatPearls-Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2025. PMID: 31971746
68. Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:1059825. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1059825>
69. Xie X, Song J, Wu Y, Li M, Guo W, Li S et al. Study on gut microbiota and metabolomics in postmenopausal women. *BMC Women's Health*. 2024;24(1):608. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03448-7>
70. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–94. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
71. Kim J-E, Chang J-H, Jeong M-J, Choi J, Park J, Baek C et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20631. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77534-9>
72. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué I Figuls M, Bonfill Cosp X et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(8):CD002229. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
73. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
74. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;307(6):1727–45. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06647-5>
75. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(6):101578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101578>
76. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis or a thrombophilia. *Post Reproductive Health*. 2023;29(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.1177/20533691221148036>
77. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drosiprenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349–56. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1183624>
78. Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause*. 2022;29(4):483–90. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001938>
79. Roetker N, MacLehose R, Hoogeveen R, Ballantyne C, Basu S, Cushman M et al. Prospective Study of Endogenous Hormones and Incidence of Venous Thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(11):1940–50. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673613>
80. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678–700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.04.014>
81. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4944>
82. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasculture*. 2019;22:123–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.01.001>
83. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597–610. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559>
84. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2022;6(6):e12763. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12763>
85. Roach REJ, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood*. 2013;122(26):4264–9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-518159>
86. Straczek C, Oger E, Yon De Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G et al. Prothrombotic Mutations, Hormone Therapy, and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495–500. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556>

87. Middeldorp S, Nieuwlaar R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Advances*. 2023;7(22):7101–38. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010177>
88. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):75–475. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.141253>
89. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605–13. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>
90. Yuk J-S, Kim GS, Kim D-G, Byun YS, Kim M-H, Yoon S-H et al. Association of menopausal hormone therapy with risk of cardiovascular disease in Korean women. *European Journal of Endocrinology*. 2025;192(2):73–80. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lae161>
91. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2673–84. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2673>
92. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE et al. Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113(20):2425–34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594077>
93. Te West NID, Day RO, Hiley B, White C, Wright M, Moore KH. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: A prospective observational study. *Neurology and Urodynamics*. 2020;39(4):1137–44. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.24331>
94. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361–70. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
95. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shiffen JL et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2019;26(6):603–10. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001284>
96. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11–20. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956>
97. Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Долгушин Г.О., Кириллова К.И., Михеев Р.К., Андреева Е.Н. Связь длительной менопаузальной гормональной терапии и показателей сосудистого и репликативного старения у женщин. Профилактическая медицина. 2023;26(7):96–102. [Orlova Ya.A., Plisyuk A.G., Dolgushin G.O., Kirillova K.I., Mikheev R.K., Andreeva E.N. Correlation between prolonged menopausal hormone therapy and indicators of vascular and replicative aging in women. *Prevention Medicine*. 2023;26(7):96–102] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20232607196>
98. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: Impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;11(6):835–42. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110615>
99. Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q et al. The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:850815. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850815>
100. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):250–97. [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):250–97] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
101. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*. 2010;31(23):2844–53. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386>
102. Honigberg MC, Trinder M, Natarajan P. Lipoprotein(a), Menopausal Hormone Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Individuals. *JAMA Cardiology*. 2022;7(5):565–8. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0716>
103. Stevenson JC, Chines A, Pan K, Ryan KA, Mirkin S. A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women From the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2329–38. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2649>
104. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A et al. Effects of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199–208. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520270033028>
105. Binder EF, Birge SJ, Kohrt WM. Effects of Endurance Exercise and Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44(3):231–6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb00907.x>
106. Bunyavejchevin S, Limpaphayom KK. The metabolic and bone density effects of continuous combined 17-beta estradiol and norethisterone acetate treatments in Thai postmenopausal women: a doubleblind placebo-controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2001;84(1):45–53. PMID: 11281499
107. Çayan F, Gen R, Akbay E, Dilek U, Dilek S. The Effect of Hormone Therapy and Tibolone on Glucose and Lipid Metabolism in Healthy Postmenopausal Women. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2011;14(1):19–25. [Av. at: <https://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=534>]
108. Cheng GJ, Liu JL, Zhang Q, Fan W, Ye HF, Wang ZQ et al. Nylestriol replacement therapy in postmenopausal women. A three-year prospective study. *Chinese Medical Journal*. 1993;106(12):911–6. PMID: 8198628
109. Conard J, Basdevant A, Thomas J-L, Ochsenein E, Denis C, Guyene TT et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progestin replacement therapy: a placebo-controlled study with norgestrel acetate and estradiol. *Fertility and Sterility*. 1995;64(5):957–62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57909-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57909-6)
110. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 1997;68(3):449–53. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00220-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00220-3)
111. Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Nanavati N et al. Effects of Continuous Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Regimens on Cardiovascular Risk Markers in Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(21):3315–25. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.21.3315>
112. Duvernoy CS, Rose PA, Kim HM, Kehrer C, Brook RD. Combined Continuous Ethinyl Estradiol/Norethindrone Acetate Does Not Improve Forearm Blood Flow in Postmenopausal Women at Risk for Cardiovascular Events: A Pilot Study. *Journal of Women's Health*. 2007;16(7):963–70. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0321>
113. Casanova G, Dos Reis AM, Spritzer PM. Low-dose oral or non-oral hormone therapy: effects on C-reactive protein and atrial natriuretic peptide in menopause. *Climacteric*. 2015;18(1):86–93. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.940309>
114. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Ali Qayyum A, Schou J, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. LCAT, HDL Cholesterol and Ischemic Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study of HDL Cholesterol in 54,500 Individuals. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(2):E248–56. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846>
115. Lv C, Zhang W, Tan X, Shang X, Găman M-A, Salem H et al. The effect of tibolone treatment on lipid profile in women: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2021;169:105612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105612>

116. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;99:27–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
117. Falkeborn M, Persson I, Adami H-O, Bergstrom R, Eaker E, Lithell H et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(10):821–8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb14414.x>
118. Shufelt CL, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):1245–54. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab042>
119. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020;135:82–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
120. Wenger NK, Lloyd-Jones DM, Elkind MSV, Fonarow GC, Warner JJ, Alger HM et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(23):e1059–71. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001071>
121. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *The Lancet*. 2021;397(10292):2385–438. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X)
122. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2018;27:176–81. doi: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000404>
123. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(20):2602–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.060>
124. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C et al. Sex differences in arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(46):4777–88. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
125. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021;398(10304):957–80. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
126. O'Keefe LM, Simpkin AJ, Tilling K, Anderson EL, Hughes AD, Lawlor DA et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;278:190–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030>
127. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen J, Claggett BL, Bairey Merz CN et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):19–26. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5306>
128. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, Van Dijken D, Hamoda H et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *European Heart Journal*. 2021;42(10):967–84. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
129. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506–32. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
130. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? *Climacteric*. 2017;20(4):306–12. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1315089>
131. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, Nuyt AM, Khan T, Twumasi-Ankrah B et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension*. 2023;80(6):1140–9. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20448>
132. Coutinho T. Arterial Stiffness and Its Clinical Implications in Women. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(7):756–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.020>
133. Picone DS, Kodithuwakku V, Mayer CC, Chapman N, Rehman S, Climie RE. Sex differences in pressure and flow waveform physiology across the life course. *Journal of Hypertension*. 2022;40(12):2373–84. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003283>
134. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243–62. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
135. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause*. 2015;22(4):456–68. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000322>
136. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874–2071. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
137. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
138. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM et al. Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(7):772–80. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.772>
139. Blondin M, Wiggins KL, Van Hylckama Vlieg A, McKnight B, Psaty BM, Rice KM et al. Smoking, postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thrombosis: a population-based, case-control study. *British Journal of Haematology*. 2013;163(3):418–20. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12508>
140. Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric*. 2015;18(1):38–46. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.929106>
141. Schreinlechner M, Noflatscher M, Reinstadler SJ, Sommer P, Lener D, Reiser E et al. Early onset of menopause is associated with increased peripheral atherosclerotic plaque volume and progression Atherosclerosis. 2020;297:25–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.023>
142. Rockman CB, Maldonado TS, Jacobowitz GR, Adelman MA, Riles TS. Hormone Replacement Therapy is Associated With a Decreased Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Postmenopausal Women. *Annals of Vascular Surgery*. 2012;26(3):411–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2011.10.012>
143. Westendorp I, In'T Veld BA, Grobbee DE, Pols H, Meijer WT, Hofman A et al. Hormone Replacement Therapy and Peripheral Arterial Disease: The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(16):2498–502. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.16.2498>
144. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(13):1221–31. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505241>
145. Chen IJ, Stanczyk FZ, Sriprasert I, Karim R, Shoupe D, Kono N et al. Sex steroid hormones and subclinical atherosclerosis progression in postmenopausal women. *European Journal of Endocrinology*. 2025;192(3):248–56. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf032>
146. Anagnostis P, Mikhailidis DP, Blinc A, Jensterle M, Ježovnik MK, Scherthaner G-H et al. The Effect of Menopause and Menopausal Hormone Therapy on the Risk of Peripheral Artery Disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2023;21(5):293–6. doi: <https://doi.org/10.2174/0115701611263345230919122907>
147. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49–57. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.1.49>

148. Davies RSM, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007;34(5):569–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.06.002>
149. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCHCHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628>
150. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loehr LR, Chang PP, Folsom AR. Association of Age at Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003769. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003769>
151. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6409>
152. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Khan S, Adams K, Goldman S et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1238–45. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00938-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00938-0)
153. Liu L, Klein L, Eaton C, Panjraht G, Martin LW, Chae CU et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of First Hospitalized Heart Failure and its Subtypes During the Intervention and Extended Postintervention Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(1):2–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.006>
154. Baik SH, Baye F, McDonald CJ. Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. *Menopause*. 2024;31(5):363–71. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002335>
155. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
156. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG et al. Gender Differences in the Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Embolism in Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation*. 2005;112(12):1687–91. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438>
157. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–414. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
158. Antoun I, Layton GR, Abdelrazik A, Eldesouky M, Zakkar M, Somani R et al. The Pathophysiology of Sex Differences in Stroke Risk and Prevention in Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *Medicina*. 2025;61(4):649. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina61040649>
159. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, Virnig BA, Cochrane B, Curb JD et al. Effects of Postmenopausal Hormone Therapy on Incident Atrial Fibrillation: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(6):1108–16. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.972224>
160. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588–97. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981>
161. Tsai W-C, Haung Y-B, Kuo H-F, Tang W-H, Hsu P-C, Su H-M et al. Hormone replacement therapy and risk of atrial fibrillation in Taiwanese menopause women: A nationwide cohort study. *Scientific Reports*. 2016;6(1):24132. doi: <https://doi.org/10.1038/srep24132>
162. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Moorthy MV, Conen D, Albert CM. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(24):1954–61. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>
163. Lee J, Kim Y, Park H, Kim C, Cho S, Kim J. Clinical Impact of Hormone Replacement Therapy on Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(23):5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>
164. Fleury M-A, Clavel M-A. Sex and Race Differences in the Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Valvular Heart Diseases. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(7):980–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.003>
165. Rodriguez-Arias JJ, García-Álvarez A. Sex Differences in Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Aging*. 2021;2:727558. doi: <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.727558>
166. Hye T, Dwivedi P, Li W, Lahm T, Nozik-Grayck E, Stenmark KR et al. Newer insights into the pathobiological and pharmacological basis of the sex disparity in patients with pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021;320(6):L1025–37. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00559.2020>
167. Liu A, Schreier D, Tian L, Eickhoff JC, Wang Z, Hacker TA et al. Direct and indirect protection of right ventricular function by estrogen in an experimental model of pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;307(3):H273–83. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00758.2013>
168. Badlam JB, Badesch D, Brittain E, Cordell S, Ding T, Fox K et al. Sex hormone exposure and reproductive factors in pulmonary arterial hypertension: a case-control study. *Pulmonary Circulation*. 2020;10(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1177/2045894020908786>
169. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Мигрень. 2024. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4 [Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations. Migraine. 2024. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/295_4]
170. Nappi R, Tiranini L, Sacco S, De Matteis E, De Icco R, Tassorelli C. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*. 2022;11(8):1355. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11081355>
171. Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong S-H et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *Journal of Menopausal Medicine*. 2020;26(2):69–98. doi: <https://doi.org/10.6118/jmm.20000>
172. Australasian Menopause Society. Migraine headaches, menopause and MHT/HRT. Available at: <https://menopause.org.au/hp/information-sheets/migraine-headaches-menopause-and-mht-hrt>
173. British Menopause Society. Migraine and HRT. Av. at: <https://thebms.org.uk/publications/tools-for-clinicians/migraine-and-hrt/>
174. Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. *Endocrine Practice*. 2014;20(9):977–89. doi: <https://doi.org/10.4158/EP14280.PS>

Рукопись получена: 13.11.2025. Одобрена к публикации: 30.11.2022. Опубликовано online: 30.12.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Орлова Яна Артуровна, д.м.н. [Yana A. Orlova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>;
e-mail: 5163002@bk.ru

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор [Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>; e-mail: info@scardio.ru

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор [Gennady T. Sukhikh, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>; e-mail: secretariat@oparina4.ru

Драпкина Оксана Михайловна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор [Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>; e-mail: drapkina@bk.ru

Серов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Serov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>; e-mail: v_serov@oparina4.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; e-mail: info@rae-org.ru

Арутюнов Григорий Павлович, д.м.н., профессор [Grigory P. Arutyunov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>; e-mail: arut@ossn.ru

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор [Igor A. Suchkov, MD, PhD, Professor]; e-mail: suchkov_med@mail.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

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; SPIN-код: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор [Igor I. Baranov, MD, Dr. Sc. (Med.)];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>; SPIN-код: 4224-0437; e-mail: l_baranov@oparina4.ru

Дудинская Екатерина Наильевна, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; SPIN-код: 6453-5835; e-mail: katharina.gin@gmail.com

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

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., профессор [Igor S. Yavelov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2816-1183>; e-mail: yavelov@yahoo.com

Виллевалде Светлана Вадимовна, д.м.н. [Svetlana V. Villevalde, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-2962>; e-mail: villevaldes@mail.ru

Илюхин Евгений Аркадьевич, к.м.н. [Evgeniy A. Ilyukhin, MD, PhD]; e-mail: iluhin-e@yandex.ru

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор [Natalya A. Koziolova, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7003-5186>; e-mail: nakoziolova@mail.ru

Сергиенко Игорь Владимирович, д.м.н., профессор [Igor V. Sergienko MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1534-3965>; e-mail: igorcardio@mail.ru

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; SPIN-код: 677476; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Иртюга Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Irtyuga], ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8656-3191>; e-mail: olgir@yandex.ru

Золотухин Игорь Анатольевич, д.м.н, профессор [Igor A. Zolotukhin, MD, PhD, Professor], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>

Сметник Антонина Александровна, к.м.н. [Antonina A. Smetnik, MD, PhD];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0627-3902>; e-mail: asmetnik@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шляхто Е.В., Дедов И.И., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Арутюнов Г.П., Сучков И.А., Драпкина О.М., Ткачева О.Н., Орлова Я.А., Баранов И.И., Андреева Е.Н., Юренева С.В., Ярмолинская М.И., Сметник А.А., Виллевалде С.В., Козиолова Н.А., Сергиенко И.В., Явелов И.С., Иртюга О.Б., Григорян О.Р., Дудинская Е.Н., Золотухин И.А., Илюхин Е.А. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ РКО, РОАГ, РАЭ, ЕАТ, АФР, РНМОТ, РАГГ// *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №6. — С.108-137. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13694>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shlyakhto E.V., Dedov I.I., Serov V.N., Sukhikh G.T., Arutyunov G.P., Suchkov I.A., Drapkina O.M., Tkacheva O. N., Orlova Ya.A., Baranov I.I., Andreeva E.N., Yureneva S.V., Yarmolinskaya M.I., Smetnik A.A., Villevalde S.V., Koziolova N.A., Sergienko I.V., Yavelov I.S., Irtyuga O.B., Grigoryan O.R., Dudinskaya E.N., Zolotukhin I.A., Ilyukhin E.A. Russian eligibility criteria for prescription of menopausal hormone therapy to patients with cardiovascular and metabolic diseases. Agreement document of RKO, ROAG, RAE, EAT, AFR, RNMOT, RAGG. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(6):108-137. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13694>