

Том 72 №2 2026  
2026 VOL. 72 ISS. 2

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

Problems of Endocrinology

# ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический  
рецензируемый журнал

**ЭНЦ**

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



РОССИЙСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



[WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU](http://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

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

# Проблемы Эндокринологии

Том 72, №2

Март-Апрель

2026

## ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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 04.03.2026 г.  
Подписано в печать 15.05.2026 г.  
Формат 60X90/8  
Печать офсетная  
Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.  
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ  
Reg. № 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

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

ДЕДОВ И.И., академ. РАН (Москва, РФ)

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академ. 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., академ. РАН (Москва, РФ)  
МОРУГОВА Т.В., д.м.н., проф. (Уфа, РФ)  
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)  
ПЕТЕРКОВА В.А., академ. 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)  
СУПЛОВА 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., академ. РАН (Москва, РФ)  
УГРЮМОВ М.В., академ. 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](mailto: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 standarts 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>

# Problems of Endocrinology

Vol. 72 Issue 2

March-April

2026

## 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. Bezlepkina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

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

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

### RESPONSIBLE SECRETARY

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

### EDITORIAL BOARD

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

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

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

BARKAN A., Prof. (Michigan, USA)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ROZHINSKAYA L.Y., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

SAENKO V.A., MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan)

SAMSONOVA L.N., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)

STRONGIN L.G., MD, PhD, Prof. (Nizhny Novgorod, Russian Federation)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ	EDITORIAL
<p>M.B. Воронцова, И.С. Чугунов, И.В. Копылова, А.Э. Шаповалова, А.М. Горбачева, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева</p> <p><b>НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РОССИИ: ИТОГИ ДЕСЯТИЛЕТИЯ (2015–2025) И УРОКИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ</b></p>	<p>Vorontsova M.V., Chugunov I.S., Kopylova I.V., Shapovalova A.E., Gorbacheva A.M., Peterkova V.A., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN RUSSIA: A DECADE OF OUTCOMES (2015–2025) AND LESSONS FROM CLINICAL CASES</b></p>
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b>	<b>CLINICAL ENDOCRINOLOGY</b>
<p>Е.Д. Козлов, Е.Г. Бессмертная, С.Ш. Чандола, Е.И. Ямашкина</p> <p><b>МАНИФЕСТАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ БЕНДАМУСТИНОМ И РИТУКСИМАБОМ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b></p>	<p>Kozlov E.D., Bessmertnaya E.G., Chandola S.S., Yamashkina E.I.</p> <p><b>NEW ONSET OF GRAVES' ORBITOPATHY FOLLOWING BENDAMUSTINE-RITUXIMAB (BR) THERAPY IN A PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW</b></p>
<p>M.B. Воронцова, Т.С. Кокорина, Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева</p> <p><b>ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ</b></p>	<p>Vorontsova M.V., Kokorina T.S., Nuralieva N.F., Yukina M.Y., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA</b></p>
<p>M.H. Khaskhazyan, D.K. Shaghbatyan, T.A. Ambartsumyan, R.S. Mnatsakanyan, R.T. Shahbazyan</p> <p><b>A CASE REPORT OF A PATIENT WITH THYROID EYE DISEASE INDUCED BY HASHIMOTO'S THYROIDITIS</b></p>	<p>Khaskhazyan M.H., Shaghbatyan D.K., Ambartsumyan T.A., Mnatsakanyan R.S., Shahbazyan R.T.</p> <p><b>A CASE REPORT OF A PATIENT WITH THYROID EYE DISEASE INDUCED BY HASHIMOTO'S THYROIDITIS</b></p>
<b>БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ</b>	<b>BONES &amp; ADIPOSE TISSUES DISEASES</b>
<p>А.А. Аверкина, М.Г. Рафаелян, О.В. Васюкова, Р.М. Гусейнова, П.Л. Окорок, Ю.В. Бурмицкая, В.А. Романова, Д.А. Копытина, Е.П. Атавина-Ермакова, Н.Г. Мокрышева</p> <p><b>ОЦЕНКА ОСНОВНОГО ОБМЕНА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫХ ФОРМУЛ</b></p>	<p>Averkina A.A., Rafaelyan M.G., Vasyukova O.V., Guseinova R.M., Okorokov P.L., Burmitskaya Y.V., Romanova V.A., Kopytina D.A., Atavina-Ermakova E.P., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>RESTING ENERGY EXPENDITURE ASSESSMENT IN ADULTS WITH OBESITY: LIMITATIONS OF COMMONLY USED PREDICTIVE EQUATIONS</b></p>
<b>НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА</b>	<b>CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCES</b>
<p>Hind Bourkhime, Noura Qarmiche, Soumaya Benmaama, Nada Lazar, Mohammed Omari, Mohamed Berraho, Nabil Tachfouti, Samira EL Fakir, Hanan El Ouahabi, Nada Otmani</p> <p><b>PREDICTING ANXIETY IN INDIVIDUALS WITH DIABETES: A COMPARATIVE ANALYSIS OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS</b></p>	<p>Hind Bourkhime, Noura Qarmiche, Soumaya Benmaama, Nada Lazar, Mohammed Omari, Mohamed Berraho, Nabil Tachfouti, Samira EL Fakir, Hanan El Ouahabi, Nada Otmani</p> <p><b>PREDICTING ANXIETY IN INDIVIDUALS WITH DIABETES: A COMPARATIVE ANALYSIS OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS</b></p>
<p>С.Ш. Анварова, Г.Д. Наримова</p> <p><b>СНИЖЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОКСИТОЦИНА В КРОВИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА</b></p>	<p>Anvarova S.S., Narimova G.D.</p> <p><b>DECREASED BLOOD OXYTOCIN LEVELS IN OBESITY AND IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES</b></p>
<p>Maher Monir. Akl, Amr Ahmed</p> <p><b>FAILURE OF HEPATIC INSULIN CLEARANCE VIA CEACAM1-MEDIATED ENDOCYTOSIS: THE MISSING PHYSIOLOGICAL LINK BETWEEN PROINSULIN MISFOLDING, HYPERINSULINEMIA, AND METABOLIC COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES, OBESITY, AND NAFLD</b></p>	<p>Maher Monir. Akl, Amr Ahmed</p> <p><b>FAILURE OF HEPATIC INSULIN CLEARANCE VIA CEACAM1-MEDIATED ENDOCYTOSIS: THE MISSING PHYSIOLOGICAL LINK BETWEEN PROINSULIN MISFOLDING, HYPERINSULINEMIA, AND METABOLIC COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES, OBESITY, AND NAFLD</b></p>
<b>ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b>	<b>PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY</b>
<p>К.Г. Корнева, Д.А. Чичеватов, О.Б. Безлепкина, Л.Г. Стронгин, В.Е. Загайнов</p> <p><b>ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ С-ПЕПТИДА В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ</b></p>	<p>Korneva K.G., Chichevatov D.A., Bezlepkin O.B., Strongin L.G., Zagainov V.E.</p> <p><b>PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DYNAMIC EVALUATION OF C-PEPTIDE LEVEL IN PREDICTION TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN</b></p>
<p>А.А. Джамалудинова, Л.С. Созаева, Н.В. Маказан, А.А. Колодкина, К.С. Куликова, Н.Ю. Калинин, А.В. Болмасова, Е.Э. Новокрещенных, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева</p> <p><b>ОСЛОЖНЕНИЯ ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА И ВРОЖДЕННЫХ ФОРМ ГИПОПАРАТИРЕОЗА У ДЕТЕЙ</b></p>	<p>Dzhamaludinova A.A., Sozaeva L.S., Makazan N.V., Kolodkina A.A., Kulikova K.S., Kalinchenko N.Y., Bolmasova A.V., Novokreshennih E.E., Peterkova V.A., Mokrysheva N.G.</p> <p><b>COMPLICATIONS OF PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM AND CONGENITAL FORMS OF HYPOPARATHYROIDISM IN CHILDREN</b></p>
<b>РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ</b>	<b>REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY</b>
<p>М.О. Корчагина, Е.Н. Андреева, М.С. Шеремета, Г.А. Мельниченко</p> <p><b>ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</b></p>	<p>Korchagina M.O., Andreeva E.N., Sheremeta M.S., Melnichenko G.A.</p> <p><b>CHANGES IN OVARIAN FUNCTION AND OVARIAN RESERVE AFTER COMBINED TREATMENT FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER</b></p>
<p>Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева</p> <p><b>ЭНДОКРИННЫЙ ГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ</b></p>	<p>Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V.</p> <p><b>ENDOCRINE GENESIS OF THE DEVELOPMENT OF MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN REPRODUCTIVE AGE</b></p>
<b>ЮБИЛЕЙ</b>	<b>JUBILEE GREETINGS</b>
<p><b>СЕРДЕЧНО ПОЗДРАВЛЯЕМ С 80-ЛЕТИЕМ! К ЮБИЛЕЮ ЛЕОНИДА ГРИГОРЬЕВИЧА СТРОНГИНА</b></p>	<p><b>HEARTFELT CONGRATULATIONS ON YOUR 80TH BIRTHDAY! ON THE OCCASION OF THE ANNIVERSARY OF LEONID GRIGORIEVICH STRONGIN</b></p>

## НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РОССИИ: ИТОГИ ДЕСЯТИЛЕТИЯ (2015–2025) И УРОКИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ



© М.В. Воронцова<sup>1</sup>, И.С. Чугунов<sup>2</sup>, И.В. Копылова<sup>2</sup>, А.Э. Шаповалова<sup>2</sup>, А.М. Горбачева<sup>2\*</sup>, В.А. Петеркова<sup>2</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Неонатальный скрининг на врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) проводится в России с 2006 г. За 2015–2025 гг. скрининг охватил 15 546 274 новорожденных и позволил выявить 1871 ребенка с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы. Средняя частота выявляемости составила 1:8309 (0,012% или 1,20 на 10 000 в год) с ежегодными колебаниями от 1,03 до 1,48 на 10 000 новорожденных в год. Установлена выраженная межрегиональная вариабельность заболеваемости: максимальные значения зафиксированы в Карачаево-Черкесской Республике (6,16/10 000 в год), Ленинградской области (4,04/10 000 в год) и Приморском крае (3,07/10 000 в год), среди федеральных округов лидирует Уральский (0,017% от всех скринированных новорожденных). Сроки диагностики обуславливают критические различия в исходах, включая риск развития кризов надпочечниковой недостаточности. Неонатальный скрининг подтверждает свою высокую эффективность, а выявленные региональные различия обосновывают необходимость дальнейших популяционно-генетических исследований для оптимизации медико-генетического консультирования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденная дисфункция коры надпочечников; неонатальный скрининг; дефицит 21-гидроксилазы.

### NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN RUSSIA: A DECADE OF OUTCOMES (2015–2025) AND LESSONS FROM CLINICAL CASES

© Maria V. Vorontsova<sup>1</sup>, Igor S. Chugunov<sup>2</sup>, Irina V. Kopylova<sup>2</sup>, Anna E. Shapovalova<sup>2</sup>, Anna M. Gorbacheva<sup>2\*</sup>, Valentina A. Peterkova<sup>2</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (CAH) has been conducted in Russia since 2006. An analysis of results from 2015–2025, covering 15,546,274 newborns, identified 1,871 children with classic forms of 21-hydroxylase deficiency. The average detection rate was 1:8,309 (0.012% or 1,20 per 10 000 per year) with annual variations ranging from 1.03 to 1.48 per 10,000 newborns per year. Significant interregional variability in incidence was observed, with the highest rates recorded in the Karachay-Cherkess Republic (6.16/10,000 per year), Leningrad Oblast (4.04/10,000 per year), and Primorsky Krai (3.07/10,000 per year). Among federal districts, the Urals Federal District ranked highest. The timing of diagnosis leads to critical differences in outcomes, including the risk for adrenal crisis. Newborn screening confirms its high efficiency, and the identified regional variations underscore the need for further population genetic studies to optimize medical genetic counseling.

**KEYWORDS:** congenital adrenal hyperplasia; neonatal screening; 21-hydroxylase deficiency.

#### ВВЕДЕНИЕ

Неонатальный скрининг является важным инструментом ранней диагностики врожденных заболеваний, позволяющим выявить патологические нарушения на доклинической стадии, своевременно начать терапию и предотвратить жизнеугрожающие состояния. История неонатального скрининга началась в 1960-х годах с внедрения Робертом Гатри теста для раннего выявления фенилкетонурии. Ключевой инновацией стало использование образцов капиллярной крови, высушенных на фильтровальной бумаге, что позволило стандартизировать и централизовать массовое обследование ново-

рожденных [1]. В дальнейшем этот подход стал моделью для разработки программы скрининга других тяжелых наследственных заболеваний, включая врожденную дисфункцию коры надпочечников.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных дефектом ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Наиболее распространенной формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, при нарушении функции которой нарушается синтез как кортизола, так и альдостерона в большинстве случаев. Специфическим маркером данной формы ВДКН

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



служит повышение концентрации 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП). Клинические проявления варьируют в зависимости от степени недостаточности фермента и включают гипогликемический синдром, вирилизацию наружных гениталий у девочек, симптомы гиперандрогении у мальчиков и девочек, а также развитие сольтеряющего синдрома, проявляющегося гипонатриемией, гиперкалиемией, дегидратацией и артериальной гипотензией [2, 3, 4]. При отсутствии своевременно начатой заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами у пациентов с ВДКН резко возрастает риск развития криза надпочечниковой недостаточности, потенциально приводящего к летальному исходу в раннем неонатальном периоде.

Впервые скрининг на ВДКН был реализован в 1977 г. в штате Аляска, где наблюдалась высокая распространенность данной патологии среди коренного населения — эскимосов. В рамках экспериментальной программы методом радиоиммунного анализа был исследован уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) в сухих пятнах капиллярной крови на фильтровальной бумаге, взятых из пятаки у 53 357 новорожденных. Результаты пилотного проекта продемонстрировали возможность проведения и эффективность неонатального скрининга ВДКН [3, 5, 6].

Основанием для внесения заболевания в программу расширенного неонатального скрининга служит соответствие его ряду установленных требований: потенциальная угроза жизни в условиях отсутствия терапии, достаточно высокая распространенность среди населения страны, наличие чувствительного и специфического диагностического теста, наличие эффективного лечения, а также готовность национальной системы здравоохранения обеспечить последующее ведение пациента. ВДКН полностью удовлетворяет этим требованиям, так как является относительно распространенным орфанным заболеванием, с потенциально летальным исходом в первые недели или месяцы жизни ребенка, для диагностики которого достаточно исследования одного специфического маркера финансово не затратной тест-системой. Это обусловило включение ВДКН в национальные программы скрининга в ряде стран [7, 8]. Согласно данным, полученным при анализе международных программ неонатального скрининга за 1980–1988 годы, частота выявления классической формы ВДКН составила 1 случай на 14 199 живорожденных. При этом сольтеряющая форма регистрировалась приблизительно в три раза чаще, чем простая вирильная. Кроме того, была зафиксирована более высокая общая заболеваемость по сравнению с предыдущими эпидемиологическими оценками, что свидетельствовало о повышении выявляемости случаев ВДКН в результате введения неонатального скрининга [8]. На сегодняшний день скрининг новорожденных на ВДКН в рамках национальных программ или пилотных проектов внедрен более чем в 40 странах мира [9, 10]. Тотальный неонатальный скрининг на ВДКН позволяет вовремя диагностировать тяжелые сольтеряющие формы заболевания и исключить ошибки в определении половой принадлежности у девочек.

В Российской Федерации внедрение неонатального скрининга проходило поэтапно: в 1972 г. была создана первая отечественная программа для выявления фенил-

кетонурии, затем, с 1993 г., два заболевания — фенилкетонурия и врожденный гипотиреоз — был включены в национальную скрининговую программу В 2006 г. в рамках национального проекта «Здоровье» в перечень патологий были включены галактоземия, муковисцидоз и ВДКН (дефицит 21-гидроксилазы). Организация и реализация программы скрининга в России на протяжении последних 20 лет основывалась на нормативных положениях приказа Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», устанавливающего единый протокол обследования [11]. Согласно указанным стандартам, забор капиллярной крови из пятаки доношенного новорожденного осуществлялся на 4-е сутки жизни, у недоношенных — на 7–14-е сутки; для иммунологического исследования 17-ОНП рекомендовано использовать строго регламентированные коммерческие наборы с целью формирования централизованной системы мониторинга.

В связи с расширением перечня заболеваний, включенных в неонатальный скрининг, а также тенденцией к сокращению срока пребывания детей в родильном доме, приказом Министерства здравоохранения России от 21.04.2022 №274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» [12] пересмотрены сроки проведения исследования: рекомендовано производить забор крови в течение первых 24–48 часов жизни у доношенных и на 7-е сутки (144–68 часов) у недоношенных.

Несмотря на логистические преимущества и возможность минимизировать пропуски случаев заболеваний, смещение сроков забора биоматериала на более ранний постнатальный период сопряжено с увеличением частоты ложноположительных результатов в отношении ВДКН. Это обусловлено физиологическим подъемом концентрации стероидных гормонов, в том числе 17-ОНП, в первые сутки жизни, особенно у недоношенных детей и детей с тяжелой соматической патологией [13]. Помимо этого, причиной ложноположительных результатов может быть относительно низкая специфичность антител и их перекрестная реакция с метаболитами стероидогенеза в ходе иммуноферментного анализа [6]. С целью повышения специфичности диагностических тестов в 2000-х годах началось активное внедрение второго этапа неонатального скрининга на ВДКН методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС, или LC-MS/MS). Первый опыт применения ТМС продемонстрировал снижение количества ложноположительных результатов, особенно в группе недоношенных новорожденных [14]. В последующие годы метод внедрен в национальные программы неонатального скрининга в ряде стран. Современные клинические рекомендации, в том числе отечественные, предполагают использование ТМС в качестве второго этапа при выявлении положительного результата скрининга или пограничных значений 17-ОНП. Помимо этого, ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН [15].

Помимо программы скрининга, золотым стандартом для окончательной постановки диагноза является молекулярно-генетическое тестирование, где оно технически доступно. Очевидно, что только генетические методы могут определить точную мутацию в исследуемом

гене даже в случаях вирильной и неклассической форм. Вместе с тем, как молекулярно-генетический анализ, так и мультистероидная ТМС, имеют ограниченную доступность, что осложняет их широкое использование.

Реализация и мониторинг неонатального скрининга в Российской Федерации требуют координации между государственными структурами, лабораториями и клиническими подразделениями с целью доступности тестирования для всех новорожденных, своевременного информирования семей и назначения соответствующей терапии. На текущий момент на основании приказа Министерства здравоохранения России от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» [12] в субъектах Российской Федерации приняты территориальные ведомственные акты, регламентирующие проведение неонатального и расширенного неонатального скрининга. Данные нормативные документы адаптируют федеральные требования к региональным условиям и обеспечивают организацию скрининга — порядок проведения, маршрутизацию пациентов, взаимодействие между медицинскими организациями и использование информационных систем.

#### НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ВДКН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2015–2025 ГГ.

Всего за указанный период скринированы на ВДКН 15 546 новорожденных, выявлен 1871 ребенок с данной патологией (0,00012%; 1:8 309 или 1,20 на 10 000). «Тепловая карта» распределения числа детей с ВДКН по субъектам Российской Федерации за период с 2015 по 2025 гг. представлена на рисунке 1.

Ежегодная заболеваемость колебалась в пределах 1,03–1,48 случая на 10 тыс. новорожденных в год. Динамика заболеваемости представлена на рисунке 2.

Обращает на себя внимание отличие в абсолютной заболеваемости между различными субъектами России. При анализе относительной заболеваемости (доли выявленных случаев заболевания относительно всех скринированных новорожденных) отличия также выявляются, однако меняются субъекты-лидеры (рис. 3).

Исследование, посвященное анализу выявляемости ВДКН в ходе неонатального скрининга в 2010–2015 гг., ранее было проведено Каревой М.А. и соавт. За тот период времени скрининг охватил более 9 млн новорожденных. Частота выявления классических форм 21-гидроксилазной недостаточности в РФ составила 1:9638, что превышало среднемировую распространенность заболевания (1:14 198). Кроме того, были установлены значительные межрегиональные различия в частоте выявления ВДКН в России (от 1:14 876 до 1:6749) [16]. К сожалению, в указанной работе детализированная информация была приведена только по федеральным округам.

При анализе данных за 2015–2025 гг. по федеральным округам наибольшее число случаев ВДКН было зарегистрировано в ЦФО (рис. 4).

При этом в относительном выражении наибольшая заболеваемость отмечена в Уральском федеральном округе (рис. 5). Это в целом согласуется с данными Каревой М.А. [16].

В разрезе субъектов в интервале 2015–2025 гг. наибольшая заболеваемость (6,16 случая на 10 тыс. новорожденных в год) определялась в Карачаево-Черкесской Республике; также высокая заболеваемость наблюдается в Ленинградской области (4,04 случая на 10 тыс. новорожденных в год), Приморском крае (3,07/10 тыс. в год).

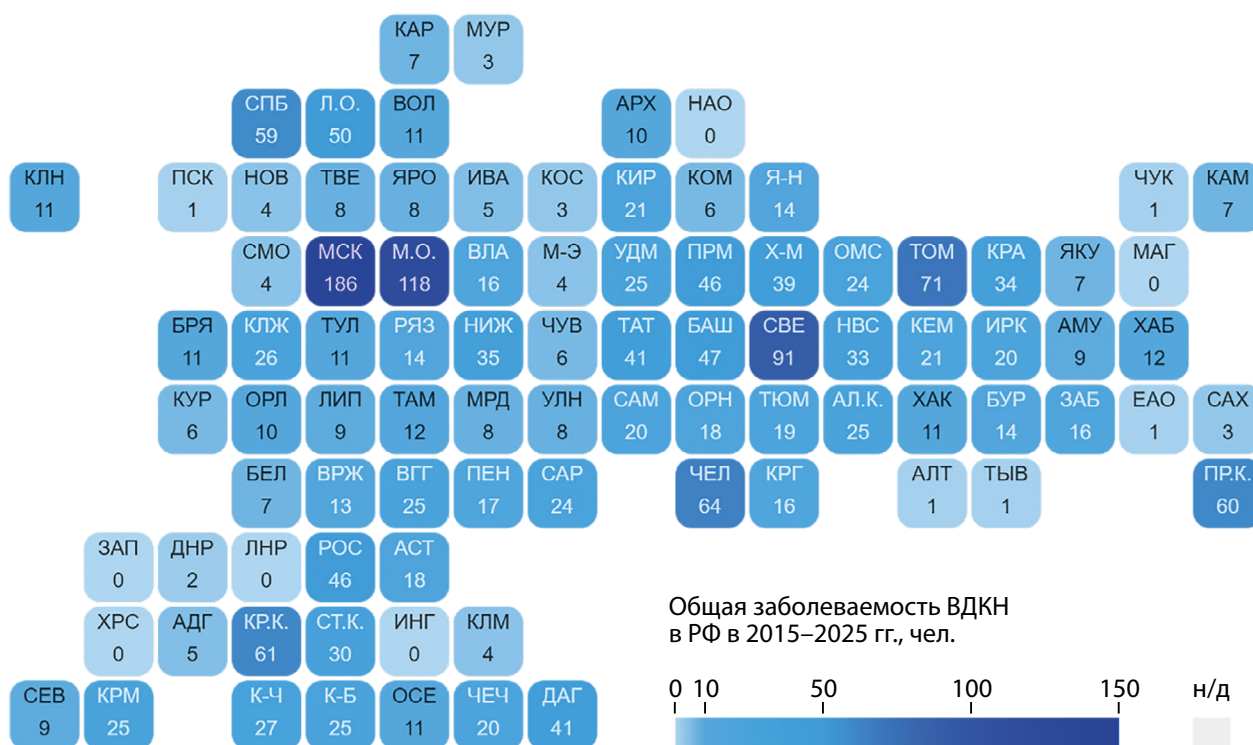


Рисунок 1. Общая заболеваемость ВДКН в РФ в 2015–2025 гг., чел.

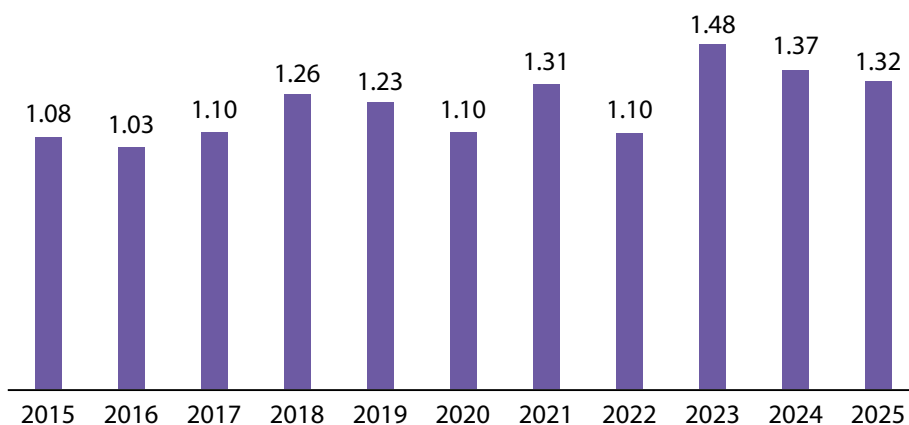
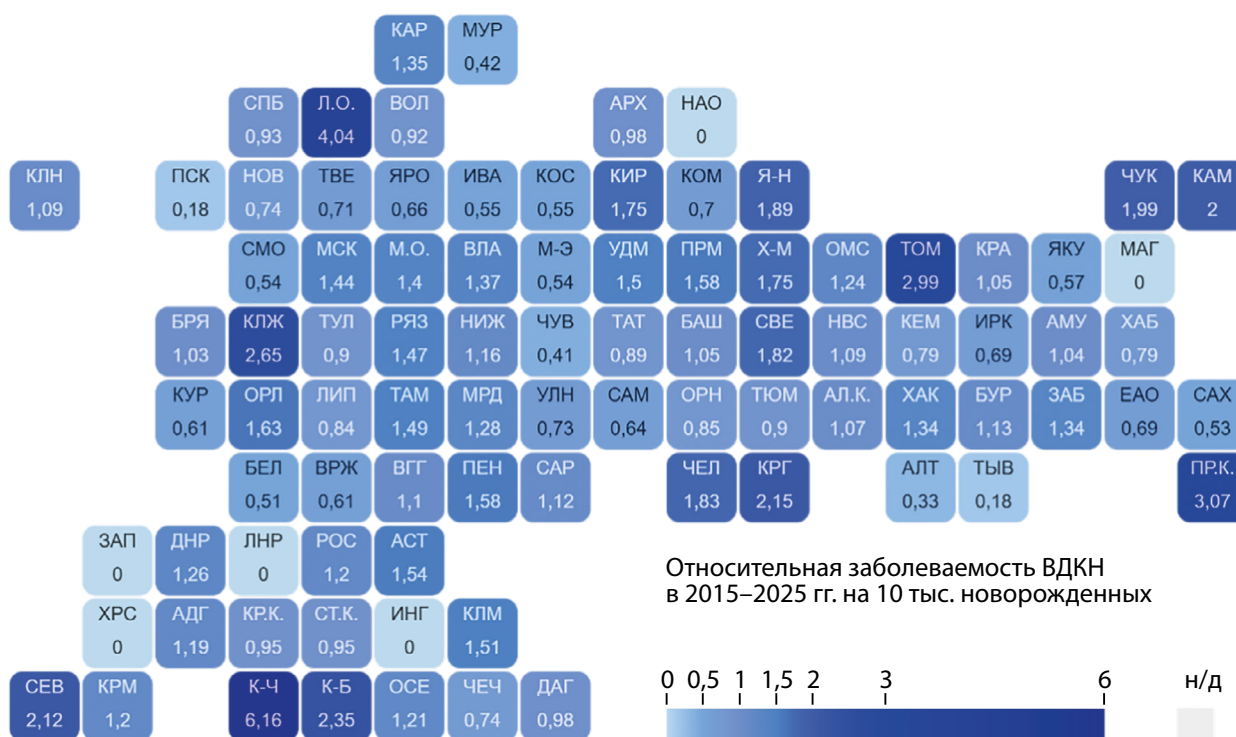


Рисунок 2. Заболеваемость ВДКН в России в 2015–2025 гг. на 10 тыс. новорожденных в год.



Относительная заболеваемость ВДКН в 2015–2025 гг. на 10 тыс. новорожденных

Рисунок 3. Относительная заболеваемость ВДКН в 2015–2025 гг. в разрезе субъектов РФ, на 10 тыс. новорожденных в год.

Полученные данные можно сопоставить со сведениями о национальном составе субъектов РФ, полученными Росстат в ходе Всероссийской переписи населения 2020 г. [17].

В Карачаево-Черкесской Республике на 2020 г. проживало 469 865 человек, из них на вопрос о национальной принадлежности ответили 463 268 (98,6%). Из их числа 44% респондентов считали себя карачаевцами, 28% — русскими, 13% — черкесами, 4% — ногайцами. Остальных национальностей в субъекте было менее 1%.

В Ленинградской области на 2020 г. проживало 2 000 997 человек, из них на вопрос о национальной принадлежности ответили 1 752 846 (87,6%). Из них 94% респондентов относили себя к русским, 1% — к украинцам, остальных национальностей в субъекте было менее 1%.

В Приморском крае на 2020 г. проживало 1 845 165 человек, из них на вопрос о национальной принадлежности ответили 1 473 979 (79,9%). Из них 94% респондентов считали себя русскими, 1% — украинцами, 1% — корейцами. Остальных национальностей в субъекте было менее 1%.

Таким образом, говорить об однозначной связи более высокой заболеваемости с размерами субъекта и/или национальным составом (с тенденцией к созданию семей в более узких социальных группах) на сегодняшний день не представляется возможным. Для определения причин выявленных закономерностей необходим анализ как семей, в которых рождаются дети с ВДКН, так и популяционный анализ носительства рецессивных мутаций, обуславливающих наличие заболевания, в разных этнических группах.

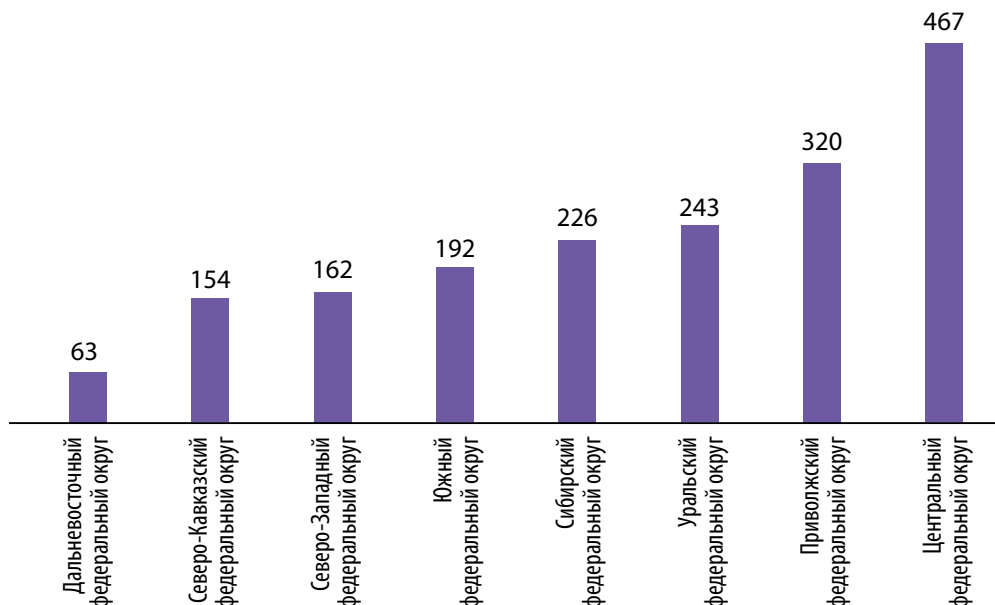


Рисунок 4. Абсолютная заболеваемость ВДКН в России в 2015–2025 гг. по данным неонатального скрининга в разрезе федеральных округов, чел в год.

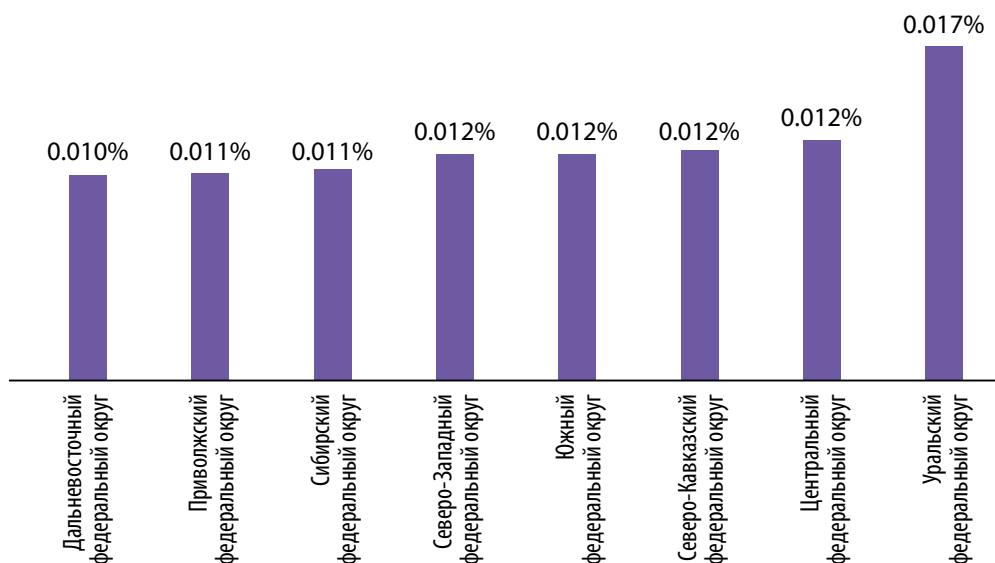


Рисунок 5. Относительная заболеваемость ВДКН в России в 2015–2025 гг. по данным неонатального скрининга в разрезе федеральных округов, % от скринированных новорожденных.

Подобные работы имели бы принципиальное значение для организации медико-генетического консультирования при планировании беременности у пациенток групп высокого риска рождения детей с ВДКН.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ВДКН

Диагностика ВДКН с первых дней жизни в рамках неонатального скрининга является крайне важной для своевременного начала лечения и предотвращения сольтеряющего криза. Данное заболевание является потенциально летальным, в связи с чем требует незамедлительного начала заместительной терапии гидрокортизоном и — при наличии минералокортикоидной недостаточности — флудрокортизоном. До появления

неонатального скрининга у девочек диагноз чаще устанавливался сразу после рождения на основании вирилизации наружных половых органов, в то время как у мальчиков классические формы ВДКН устанавливались лишь после развития сольтеряющего криза. Эффективность неонатального скрининга не вызывает сомнений [5, 8, 18, 19]. По данным литературы, до введения скрининга неонатальная смертность от сольтеряющего криза ввиду отсутствия правильной верификации диагноза варьировала от 4 до 10%, а также фиксировалось большое число случаев неправильного определения пола у девочек (до 10% случаев) [20]. После введения неонатального скрининга, в том числе в России, соотношение диагностированных случаев ВДКН у мальчиков и девочек сравнялось, и повысилась заболеваемость по сравнению с предыдущими эпидемиологическими данными, что

свидетельствует о большей выявляемости данной патологии [5, 8, 16, 18, 19].

Неправильное строение наружных половых органов у пациенток женского пола может приводить к ошибочному выбору мужской половой принадлежности, что в дальнейшем создает значительные трудности для родителей в отношении социализации ребенка. У пациентов с вирильной формой заболевания клиническая картина может проявляться не так ярко в первый год жизни, то есть могут отсутствовать сольтерряющие кризисы и явные признаки вирилизации половых органов. Вместе с тем сохраняются остальные клинические проявления, такие как гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие, прогрессия вирильного синдрома и гирсутизма у девочек, раннее закрытие зон роста, что в итоге приводит к низкорослости и психосоциальной дезадаптации. Длительное отсутствие заместительной терапии может приводить к повреждению яичек в связи с развитием эктопической ткани надпочечника в яичках (testicular adrenal rest tumors — TART), что в дальнейшем в значительной степени снижает репродуктивный потенциал молодых людей с ВДКН [21–23].

#### Клинический пример 1

Пациент С., 6 лет, впервые поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с жалобами на высокие темпы роста, значительное опережение в росте сверстников. Со слов родителей было известно, что в роддоме были взяты образцы крови в рамках неонатального скрининга, однако результаты родителями получены не были.

С первого года жизни отмечались высокие темпы роста, значительное опережение в росте сверстников, появление лобкового оволосения, однако родители к детскому эндокринологу не обращались.

Диагноз «ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, вирильная форма» установлен только в возрасте 5 лет на основании выраженного ускорения роста (SDS роста +2.8), ускорения полового развития (на момент осмотра половое развитие соответствовало Таннер 2 (G2, P1), значитель-

ного ускорения костного возраста (соответствовал 13 годам), повышения концентрации 17-ОНП до 798 нмоль/л (0,2–3,2). Диагноз был подтвержден молекулярно-генетически, выявлены компаунд-гетерозиготные патогенные варианты замены с.293-13C>G с.518T>A, p.I173N в гене *CYP21A2*. Была назначена заместительная терапия гидрокортизоном в дозе 12,5 мг/м<sup>2</sup>/сут, на фоне терапии концентрации 17-ОНП нормализовались.

Как осложнение длительной декомпенсации заболевания, снижение концентраций надпочечниковых андрогенов на фоне терапии гидрокортизоном при значительном опережении костного возраста привело к преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и развитию преждевременного гонадотропинзависимого полового развития, которое было диагностировано в возрасте 6 лет на основании увеличения размеров тестикул до 6 мл и данных стимуляционной пробы с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), где максимальный выброс ЛГ составил 12 Ед/л (норма — менее 6 Ед/л). По данным УЗИ органов мошонки были выявлены множественные парацентральные образования в тестикулах размером до 1,5 см, неправильной формы, гипоехогенные, с внутриузловым кровотоком, которые были расценены как вторичные образования яичек, представляющие собой гиперплазию эктопированной надпочечниковой ткани (TARTs). При проведении МРТ органов мошонки — признаки очаговых образований обоих яичек, соответствующие TART (рис. 6).

Учитывая прогрессирующее гонадотропинзависимое половое развитие и, как следствие, значительное ухудшение ростового прогноза (конечный прогнозируемый рост с учетом костного возраста составлял 156 см при целевом среднеродительском росте 182,5 см), была инициирована терапия аналогами ГнРГ пролонгированного действия в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней.

Таким образом, поздняя диагностика ВДКН вне процедуры неонатального скрининга привела к снижению конечного прогнозируемого роста, формированию психосоциальной дезадаптации ребенка вследствие преждевременного полового развития и потребовала

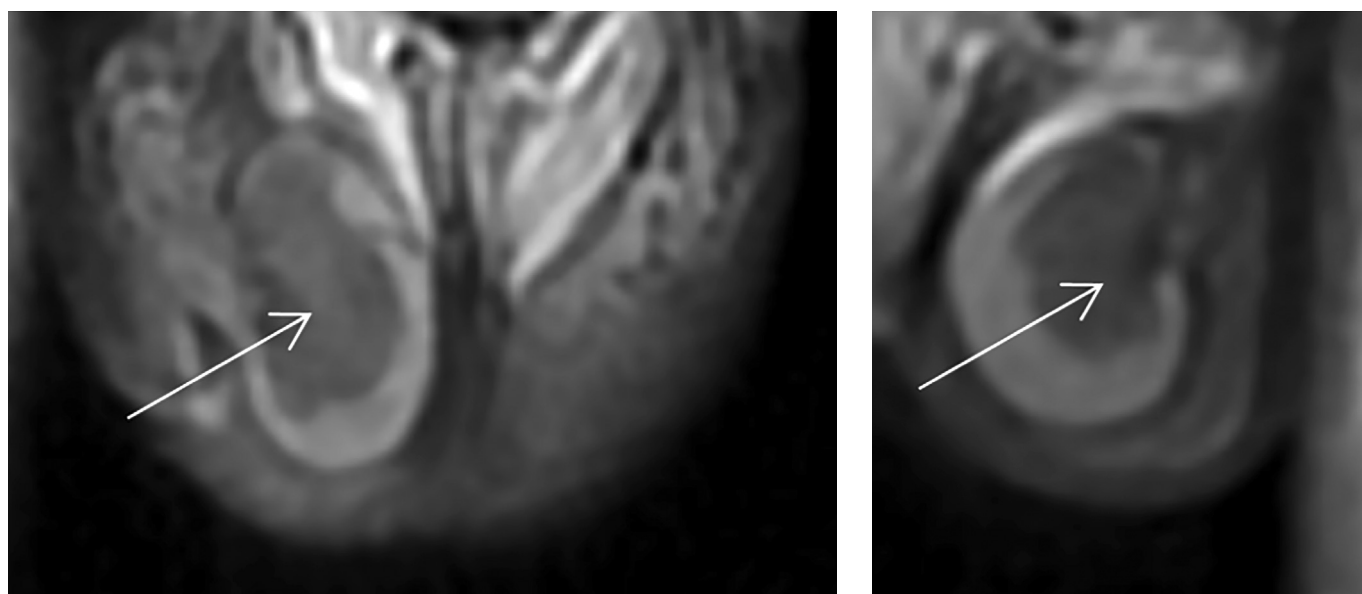


Рисунок 6. Двусторонние TARTs у пациента С. с ВДКН.

назначения дополнительных препаратов в попытке достичь социально приемлемого роста для пациента. Длительная декомпенсация заболевания вызвала образование TART в тестикулах, что в дальнейшем может привести к снижению репродуктивного потенциала у данного пациента.

В случае своевременно поставленного диагноза, адекватно подобранной заместительной терапии надпочечниковой недостаточности глюко- и минералокортикоидами и удовлетворительного контроля концентраций надпочечниковых андрогенов с достижением их супрессии физическое развитие и возраст начала полового созревания пациентов с ВДКН обычно соответствуют данным показателям в общей популяции [2–4, 16, 21, 24].

### Клинический пример 2

Пациентка Д., 17 лет, впервые была обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России в возрасте 5 месяцев.

На основании неправильного строения наружных гениталий (вирилизация 3 степени по шкале Прадера) в роддоме ребенок был зарегистрирован в мужском поле. С рождения отмечались частые срыгивания, отсутствие прибавки в весе, а со второй недели жизни — рвота фонтаном. После получения результатов неонатального скрининга (17ОНП — 458,2 нмоль/л (10–35) был установлен диагноз «ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма», инициирована терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном. По данным цитогенетического исследования был определен нормальный женский кариотип 46XX. Учитывая клинический диагноз, паспортный пол был изменен на женский.

Диагноз был подтвержден в возрасте 1 месяца жизни по результатам молекулярно-генетического исследования: выявлена патогенная вариантная замена E3Del в гомозиготном состоянии в гене *CYP21A2*.

В возрасте 2 лет проведен первый этап феминизирующей пластики (клиторопластика и синусотомия).

В дальнейшем девочка наблюдалась детским эндокринологом, отмечалась удовлетворительная компенсация заболевания. За все время наблюдения кризов надпочечниковой недостаточности не наблюдалось.

Менархе наступило в декретированные сроки (11 лет), в дальнейшем менструальный цикл был регулярным.

При обследовании в возрасте 16 лет конечный рост составлял 160 см (SDS роста 0.42) при целевом среднеродительском росте 162 см, половое развитие соответствовало Таннер 5 (B5, P 4), менструации были регулярными.

В возрасте 16 лет проведен второй этап феминизирующей пластики- интроитопластика кожно-слизистым лоскутом.

Данный клинический пример демонстрирует, что своевременно установленный диагноз по данным неонатального скрининга, даже в случае первоначально неправильно определенной половой принадлежности, позволяет правильно установить пол ребенку, вовремя назначить заместительную гормональную терапию, своевременно провести первый этап феминизирующей пластики. Высокая комплаентность и регулярное наблюдение позволило добиться адекватного течения полового развития и сохранить репродуктивный потенциал у этой пациентки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ результатов неонатального скрининга ВДКН в Российской Федерации за период 2015–2025 гг. подтверждает высокую эффективность данной программы как ключевого элемента системы охраны здоровья матери и ребенка. За десятилетний период скринингом было охвачено более 15,5 млн новорожденных, что позволило выявить 1871 пациента с ВДКН (дефицитом 21-гидроксилазы). Средняя частота выявления заболевания (1:8309 новорожденных) несколько выше, чем в ряде других стран, и подчеркивает значимость ВДКН как относительно распространенной наследственной патологии, ранняя диагностика которой является жизненно необходимой.

Выявленная существенная вариабельность показателей заболеваемости в различных субъектах и федеральных округах Российской Федерации свидетельствует о гетерогенности генетического ландшафта страны. Особого внимания требуют регионы с высокой заболеваемостью (Карачаево-Черкесская Республика, Ленинградская область, Приморский край), что обосновывает необходимость углубленных популяционно-генетических исследований.

Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют критическую важность своевременной диагностики. Позднее выявление заболевания ассоциировано с тяжелыми последствиями: необратимым ускорением костного созревания, низкорослостью во взрослом возрасте, формированием тестикулярных образований из эктопированной ткани коры надпочечников (TART) и психосоциальной дезадаптацией, что требует назначения комбинированной и более сложной терапии. В то же время диагностика на основании результатов неонатального скрининга позволяет не только предотвратить развитие жизнеугрожающего сольтеряющего криза, но и обеспечить правильную половую идентификацию, нормальное физическое и половое развитие, а также сохранение репродуктивного потенциала, даже в сложных клинических ситуациях.

Таким образом, клиническая и социальная эффективность неонатального скрининга на ВДКН в Российской Федерации не вызывает сомнений. Дальнейшее совершенствование программы должно быть направлено на минимизацию ложноположительных результатов за счет более широкого внедрения тандемной масс-спектрометрии (ТМС) на втором этапе, унификацию региональных протоколов маршрутизации пациентов, а также на углубление молекулярно-генетических исследований для раннего определения мутации и вместе с ней формы заболевания, а также для оптимизации медико-генетического консультирования семей высокого риска.

### 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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Maccready R, Hussey M. Newborn phenylketonuria detection program in Massachusetts. *American journal of public health and the nation's health*. 1964;54(12). doi: <https://doi.org/10.2105/ajph.54.12.2075>
- Копылова И.В. Состояние эстрогенчувствительных тканей у девочек с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2014. [Kopylova I.V. Sostoyanie estrogenchuvstvitel'nykh tkaney u devochek s klassicheskimi formami vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov. [dissertation] Moscow, 2014 (In Russ.))] Доступно по: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/1kopylova\\_i\\_v\\_0.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/1kopylova_i_v_0.pdf) Ссылка активна на 05.03.2026.
- Van der Kamp H, Otten B, Buitengeweg N, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(2). doi: <https://doi.org/10.1136/adc.87.2.139>
- Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):669-676. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01645.x>
- Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, et al. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999;153(12):1272-1278. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.153.12.1272>
- Pang S, Hotchkiss J, Drash A, Levine L, New M. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1977;45(5). doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-45-5-1003>
- Therrell B. U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Molecular genetics and metabolism*. 2001;74(1-2). doi: <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3238>
- Pang S, Wallace M, Hofman L, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 1988;81(6)
- Lind-Holst M, Bækvad-Hansen M, Berglund A, et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Denmark: 10 Years of Experience. *Hormone research in paediatrics*. 2022;95(1). doi: <https://doi.org/10.1159/000522230>
- Conlon T, Hawkes C, Brady J, Loeber J, Murphy N. International Newborn Screening Practices for the Early Detection of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormone research in paediatrics*. 2024;97(2). doi: <https://doi.org/10.1159/000530754>
- Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания" (вместе с "Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания", "Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания") [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated March 22, 2006 No. 185 "O massovom obsledovanii novorozhdennykh detey na nasledstvennye zabolovaniya" (vmeste s "Polozheniem ob organizatsii provedeniya massovogo obsledovaniya novorozhdennykh detey na nasledstvennye zabolovaniya", "Rekomendatsiyami po zaboru obraztsov krovi pri provedenii massovogo obsledovaniya novorozhdennykh detey na nasledstvennye zabolovaniya" (In Russ.))] Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_103237](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_103237). Ссылка активна на 05.03.2026
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями". [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 21, 2022 No. 274n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi pacientam s vrozhdennymi i (ili) nasledstvennymi zabolovaniyami" (In Russ.))] Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207130023>. Ссылка активна на 05.03.2026.
- Nomura S. Immature adrenal steroidogenesis in preterm infants. *Early human development*. 1997;49(3). doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(97\)00037-6](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(97)00037-6)
- Janzen N, Peter M, Sander S, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(7). doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2890>
- Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации - протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте. // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №2. — С. 42-50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>
- Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья. Дис. ... док. мед. наук. – Москва; 2019. [Kareva M.A. Vrozhdenennaya disfunktsiya kory nadpochechnikov u detey: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya. [dissertation] Moscow, 2019 (In Russ.))] Доступно по: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/kareva\\_doctorskaya\\_final\\_26\\_11\\_18.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/kareva_doctorskaya_final_26_11_18.pdf). Ссылка активна на 05.03.2026.
- rosstat.gov.ru/vpn/2020/Том5\_Nacionalnyj\_sostav\_i\_vladenie\_yazykami [интернет] Итоги ВВП-2020. Том 5 Национальный состав и владение языками [доступ от 05.03.2026]. Доступ по ссылке [https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Том5\\_Nacionalnyj\\_sostav\\_i\\_vladenie\\_yazykami](https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Том5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami)
- Thil'én A, Nordenström A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*. 1998;101(4). doi: <https://doi.org/10.1542/peds.101.4.e11>
- Van der Kamp H, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten B, Verkerk P. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*. 2001;108(6). doi: <https://doi.org/10.1542/peds.108.6.1320>
- Касаткина Э.П. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей. Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 1965. [Kasatkina E.P. Vrozhdenennaya disfunktsiya kory nadpochechnikov u detey. [dissertation] Moscow, 1965 (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.1542/peds.101.4.e11>
- Чугунов И.С. Репродуктивная система у мальчиков с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2016. [Chugunov I.S. Reproductivnaya sistema u mal'chikov s vrozhdennoy disfunktsiey kory nadpochechnikov. [dissertation] Moscow, 2016 (In Russ.))] Доступно по: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/1chugunov\\_diss.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/1chugunov_diss.pdf) Ссылка активна на 05.03.2026
- Kilinc Uğurlu A, Özsu E, Aycan Z. Long-term Complications and Testicular Adrenal Rest Tumors in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2025;17(Suppl 1). doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2024.2024-6-22-5>
- Cetin S, Aycan Z. Approach to testicular adrenal rest tumors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Cell Signaling*. 2023;1(1):29-34
- Trinh L, Nimkarn S, New M, Lin-Su K. Growth and pubertal characteristics in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*. 2007;20(8):883-91. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2007.20.8.883>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

\***Горбачева Анна Максимовна**, к.м.н. [**Anna M. Gorbacheva**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>; SPIN-код: 9815-7509; e-mail: [gorbacheva.anna@endocrincentr.ru](mailto:gorbacheva.anna@endocrincentr.ru)

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

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

**Копылова Ирина Владимировна**, к.м.н. [Irina V. Kopylova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9695-0806>; eLibrary SPIN: 7498-0581; e-mail: [iv\\_kopylova@mail.ru](mailto:iv_kopylova@mail.ru)

**Шаповалова Анна Эдуардовна** [Anna E. Shapovalova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1533-674>; eLibrary SPIN: 3962-8860; e-mail: [Shapovalova.Anna@endocrincentr.ru](mailto:Shapovalova.Anna@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](mailto:peterkovava@hotmail.com)

**Мокрышева Наталья Георгиевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 1642-5694; e-mail: [mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru](mailto:mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Воронцова М.В., Чугунов И.С., Копылова И.В., Шаповалова А.Э., Горбачева А.М., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Неонатальный скрининг врожденной дисфункции коры надпочечников в России: итоги десятилетия (2015–2025) и уроки клинических случаев // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т.72. — №2. — С. 4–12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13758>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Vorontsova MV, Chugunov IS, Kopylova IV, Shapovalova AE, Gorbacheva AM, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Russia: A Decade of Outcomes (2015–2025) and Lessons from Clinical Cases. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13758>

## МАНИФЕСТАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИИ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ БЕНДАМУСТИНОМ И РИТУКСИМАБОМ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Е.Д. Козлов<sup>1\*</sup>, Е.Г. Бессмертная<sup>2</sup>, С.Ш. Чандола<sup>1</sup>, Е.И. Ямашкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Мордовский государственный университет им Н.П. Огарёва, Саранск, Россия

<sup>2</sup>Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — это самостоятельное прогрессирующее аутоиммунное заболевание органа зрения, чаще всего ассоциированное с болезнью Грейвса. Несмотря на то, что ритуксимаб применяется off-label при активной стероидорезистентной ЭОП, описаны случаи парадоксальной активации аутоиммунных процессов на фоне его применения. Мы представляем редкий случай манифестации ЭОП после химиотерапии бендамустином и ритуксимабом (BR) по поводу хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). У 73-летнего мужчины с 3-летним анамнезом болезни Грейвса через 2 недели после второго цикла BR-химиотерапии появились двусторонний экзофтальм, диплопия и снижение остроты зрения. Пациент не курил, радиоiodтерапия не проводилась. При обследовании обнаружены высокие уровни антител к рецептору ТТГ, утолщение глазодвигательных мышц по данным МРТ орбит. Диагностирована активная фаза (CAS 6/6) среднетяжелой ЭОП (EUGOGO). Несмотря на два курса пульс-терапии метилпреднизолоном (суммарная доза — 12,2 г) и 10 ретробульбарных инъекций дексаметазона, заболевание прогрессировало до тяжелой степени, осложненной оптической нейропатией со снижением зрительных функций. Хотя у пациента была предрасположенность к аутоиммунным нарушениям, тесная временная связь с BR-терапией, быстрое прогрессирование и резистентность к глюкокортикоидам указывают на значимую роль химиотерапии в нарушении иммунного гомеостаза. Ритуксимаб-индуцированная деплеция В-клеток и синдром высвобождения цитокинов могли способствовать Т-клеточному воспалению в орбите, а бендамустин — усугубить состояние за счет лимфопении и нарушения иммунной толерантности. Данный клинический случай иллюстрирует потенциальную парадоксальную активацию аутоиммунного заболевания после BR-химиотерапии у предрасположенного пациента. Это определяет необходимость скрининга пациентов с сопутствующим аутоиммунным заболеванием щитовидной железы на наличие ЭОП до, во время и после BR-химиотерапии по поводу ХЛЛ. Необходимы дальнейшие исследования для верификации данного феномена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Грейвса; эндокринная офтальмопатия; бендамустин; ритуксимаб; хронический лимфолейкоз; аутоиммунные заболевания; клинический случай.

## NEW ONSET OF GRAVES' ORBITOPATHY FOLLOWING BENDAMUSTINE-RITUXIMAB (BR) THERAPY IN A PATIENT WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

© Evgeniy D. Kozlov<sup>1\*</sup>, Elena G. Bessmertnaya<sup>2</sup>, Swasti Sh. Chandola<sup>1</sup>, Ekaterina I. Yamashkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Graves' orbitopathy (GO) is a progressive autoimmune disorder of visual organ, mostly associated with Graves' disease (GD). Although rituximab has been used as an off-label therapy for steroid-resistant GO, paradoxical immune reactivation has also been reported. We present a rare case of GO that developed after bendamustine-rituximab (BR) therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL). A 73-year-old male with a 3-year history of GD, presented with new onset of bilateral proptosis, diplopia, and decreased visual acuity, that happened two weeks after his second BR cycle for CLL. The anamnesis was negative for both smoking, and radioiodine therapy. Laboratory studies showed persistently elevated thyrotropin receptor antibodies levels in plasma, and extraocular muscle enlargement on orbital MRI. The active phase (CAS 6/6) of moderate-to-severe (EUGOGO) GO was diagnosed. Despite two courses of intravenous methylprednisolone (cumulative dose — 12.2 g) and 10 retrobulbar dexamethasone injections, the patient progressed to dysthyroid optic neuropathy. Although the patient had a predisposing autoimmune background, the close temporal association with BR therapy, progressive disease course, and glucocorticoid resistance suggest that chemotherapy-induced immune dysregulation played a critical role in triggering GO. Rituximab-related B-cell depletion and cytokine release syndrome may have facilitated T-cell-mediated orbital inflammation, while bendamustine-induced lymphopenia further disrupted immune tolerance. This case illustrates the potential for paradoxical autoimmune activation following BR therapy in a predisposed patient. Clinicians should monitor for GO signs, and symptoms before, during, and after BR therapy in patients with underlying thyroid autoimmunity. Further clinical trials are needed to verify this phenomenon.

**KEYWORDS:** Graves' disease; hyperthyroidism; Graves' orbitopathy; thyroid eye disease; bendamustine; rituximab; chronic lymphocytic leukemia; autoimmunity; case report.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Received: 28.05.2025. Accepted: 08.09.2025.

Проблемы эндокринологии 2026;72(2):13-22

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13616>

Problems of Endocrinology. 2026;72(2):13-22



## ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП; орбитопатия Грейвса (ОГ)) — самостоятельное прогрессирующее аутоиммунное заболевание органа зрения, ассоциированное с патологией щитовидной железы (чаще всего с болезнью Грейвса (БГ)), вызывающее такие симптомы, как экзофтальм, боль и двоение в глазах, ощущение песка в глазах, снижение остроты зрения, и другие [1]. К факторам риска ЭОП относятся женский пол, генетическая предрасположенность, курение, высокие уровни антител к рецепторам тиреотропного гормона (а/т к рТТГ), недостаточный контроль тиреоидной дисфункции, радиойодтерапия (РЙТ) и гиперхолестеринемия. Также известно, что пациенты мужского пола в пожилом возрасте имеют повышенный риск более тяжелого течения ЭОП [2, 3, 4]. Патогенез ЭОП до конца не изучен, однако современные данные указывают на участие клеточных и гуморальных иммунных механизмов. Воспалительный процесс в глазнице развивается, когда антигенпрезентирующие клетки и В-лимфоциты активируют Т-клетки. Это приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ ), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6). Цитокины и а/т к рТТГ, произведенные В-лимфоцитами (CD20+), посредством активации специфических рецепторов, стимулируют дифференцировку орбитальных фибробластов в адипоциты и выработку гликозаминогликанов, включая гиалуроновую кислоту. В результате происходит гипертрофия орбитальных адипоцитов, отек орбитальных мышц и мягких тканей глазницы и развитие других признаков воспаления, дополнительно опосредованных хемокинами Th1 (ось CXCL9-11/CXCR3) [2, 5, 6]. Течение ЭОП варьирует от легкого, при котором чаще всего достаточно симптоматического лечения, до среднетяжелого, требующего введения высоких доз стероидов (4,5–8,0 г внутривенного метилпреднизолона), и угрожающего зрению, в ряде случаев, требующего хирургической декомпрессии орбиты. Препаратом второй линии терапии ЭОП, помимо других, является ритуксимаб (назначение off-label) [5–7].

Ритуксимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело, направленное против антигена CD20+ на поверхности В-клеток, вызывает немедленное истощение пула В-лимфоцитов через механизмы антителозависимой и комплемент-зависимой цитотоксичности, а также регуляции апоптоза [5, 6]. Снижение количества В-клеток приводит к уменьшению их способности к презентации антигенов Т-хэлперам (CD4+) и секреции цитокинов (IL-6, IFN- $\gamma$ ). Это нашло применение в терапии аутоиммунных заболеваний, включая ЭОП, а также онкологических заболеваний, таких как хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) [5, 6, 8].

ХЛЛ является одним из наиболее распространенных типов лейкоза у взрослых, чаще встречающимся у мужчин. Заболевание характеризуется клональной пролиферацией зрелых В-клеток (CD5+) в периферической крови, костном мозге, лимфоузлах и селезенке. ХЛЛ протекает медленно, но неизлечимо, что требует пожизненной терапии. Благодаря высокой эффективности и благоприятному профилю токсичности комбинация бендамусти-

на и ритуксимаба (BR) является эффективным методом терапии ХЛЛ, особенно у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Бендамустин вызывает повреждение ДНК и апоптоз раковых клеток, в то время как ритуксимаб усиливает этот эффект, взаимодействуя с антигеном CD20+ на поверхности В-клеток, что приводит к их лизису через комплемент-зависимую цитотоксичность и антителозависимую клеточную цитотоксичность [8].

В данной работе представлен случай парадоксальной манифестации ЭОП (резистентной к терапии стероидами) после второго цикла химиотерапии бендамустином и ритуксимабом у пациента с ХЛЛ и сопутствующей болезнью Грейвса.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В эндокринологическое отделение Мордовской Республиканской клинической больницы №4 6 мая 2024 г. поступил 73-летний мужчина с анамнезом болезни Грейвса, жалобами на двустороннее пучеглазие, двоение в глазах, боль при движении глазных яблок, покраснение конъюнктивы и снижение зрения. Данные симптомы развились впервые, примерно через 2 недели после завершения второго цикла химиотерапии по схеме BR, проведенного 22 марта 2024 г. по поводу ХЛЛ.

Болезнь Грейвса впервые диагностирована в октябре 2020 г. На тот момент лабораторные данные свидетельствовали о низком уровне тиреотропного гормона (ТТГ) (<0,0083 мМЕ/л), повышении свободного трийодтиронина (свТ3) (27,4 нмоль/л) и а/т к рТТГ (17,54 МЕ/л). Была назначена терапия тирозолом в стартовой дозе 30 мг/сут. Однако с декабря 2020 г. до января 2023 г. пациент не соблюдал режим терапии (изредка принимал тирозол 5 мг/сут), что привело к неконтролируемому гипертиреозу (рис. 1, табл. 1). В январе 2023 г. вновь инициирована тиреостатическая терапия (тирозол 25 мг/сут). Эутиреоза удалось достичь в феврале 2023 г., а контроля над БГ — к октябрю 2023 г. (поддерживающая доза тирозола — 20 мг/сут) (рис. 1, табл. 1).

ХЛЛ был заподозрен в октябре 2020 г. ввиду выраженного лимфоцитоза (лейкоциты 21 800 клеток/мкл, лимфоциты 17 900 клеток/мкл) и подтвержден в феврале 2023 г. (стадия 2В по классификации Бине) на основании результатов биопсии костного мозга, выявившей выраженную лимфоцитарную инфильтрацию (59,7%) (рис. 1, табл. 1). В октябре 2023 г., по достижении компенсации БГ, у пациента развилась прогрессирующая цервикальная лимфаденопатия. Была выполнена проточная цитометрия, которая подтвердила и иммунотипировала диагноз ХЛЛ (CD5+/CD19+/CD20+/CD22+/CD23+). Пациенту был назначен курс химиотерапии по схеме BR, включающий шесть циклов. Первый цикл химиотерапии был 15 января 2024 г. и привел к улучшению гематологических показателей. Однако вскоре у пациента развилась лекарственно-индуцированная цитопения, а также утрачен контроль над болезнью Грейвса (рис. 1, табл. 1), что потребовало интенсификации тиреостатической терапии (увеличение дозы тирозола до 25 мг/сут на 1 месяц). 19 марта у пациента развился левосторонний средний отит, потребовавший

противовоспалительной и антибактериальной терапии. Из-за данных нежелательных явлений второй цикл химиотерапии был отсрочен до 22 марта, однако привел к достижению гематологической ремиссии ХЛЛ (рис. 1, табл. 1).

Наследственный анамнез: у дочери пациента — хронический аутоиммунный тиреоидит с диффузно-узловым зобом. Пациент никогда не курил, не получал препаратов йода, радикальное лечение методом радиоiodтерапии (РЙТ) не проводилось. Из сопутствующих заболеваний имеется артериальная гипертензия II стадии, контролируемая приемом бисопролола (5 мг/сут) и зофеноприла (7,5 мг/сут).

При физикальном обследовании у пациента отмечалось нормостеническое телосложение с массой тела 70 кг и ростом 162 см. Частота пульса и сердечных сокращений составляла 83 уд/мин, артериальное давление — 132/81 мм рт.ст. Отмечался легкий интенционный тремор верхних конечностей. Щитовидная железа увеличена до 2-й степени, плотноэластической консистенции, безболезненная при пальпации.

При офтальмологическом обследовании, согласно классификации EUGOGO (Европейская группа по изучению орбитопатии Грейвса), стадия ЭОП по шкале NOSPECS была классифицирована как средне-тяжелая, активность ЭОП по шкале CAS составила 6/6 баллов (рис. 2 и 3А).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга от 20.04.2024 г.: глазные яблоки расположены симметрично, их дорсальные поверхности определяются на расстоянии 1 мм кзади от средней межскуловой линии ( $N=9,9 \pm 1,7$  мм [7]). Глазодвигательные мышцы утолщены до 10 мм, отечны, больше слева. Зрительные нервы симметричны, структурны, диаметром 2,5 мм в середине орбиты. Слева, сзади от глазницы, по контуру сифона левой внутренней сонной артерии по ходу интракраниального сегмента левого зрительного нерва, определяется образование не-

правильной формы, с четкими неровными контурами, имеющее характеристики жировой ткани, размерами 17x15x16 мм.

С мая по сентябрь 2024 г. пациент получал пульс-терапию метилпреднизолоном (курсовая доза — 5,625 г), что привело к временному снижению активности ЭОП. Однако в августе 2024 г. отмечена реактивация ЭОП с прогрессирующим снижением зрения и развитием оптической нейропатии (ОН); по шкале NOSPECS была диагностирована тяжелая степень ЭОП (рис. 1 и 3Б). В связи с чем была рекомендована комбинированная терапия (продолжение пульс-терапии метилпреднизолоном одновременно с лучевой терапией орбит).

Ввиду недоступности лучевой терапии было выполнено 10 ретробульбарных инъекций дексаметазона, что привело к временному уменьшению степени выраженности симптомов ЭОП и незначительному улучшению зрения.

В ноябре 2024 г. возникла реактивация ЭОП (рис. 1, 3В, 4А и 4В). Для дальнейшего обследования и лечения пациент был направлен в НМИЦ эндокринологии, где был рекомендован повторный курс пульс-терапии метилпреднизолоном.

Пульс-терапия была завершена в марте 2025 г., суммарная доза метилпреднизолона составила 12,2 г. В результате проведенного лечения удалось достичь снижения активности ЭОП (CAS 3/2), стабилизации ЭОП (рис. 3Г, 4Б, 4Г и 5) и в марте 2025 г. пациент был направлен на плановую тиреоидэктомию.

Следует отметить, что пациент сохранял эутиреоидное состояние с февраля 2023 по январь 2024 г., а затем с июня 2024 г. до тиреоидэктомии, что достигалось приемом тиамазола 20 мг/сут. Вместе с тем пациент завершил только 2 из 6 запланированных циклов BR-химиотерапии по поводу хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) с достижением полного ответа в периферической крови. В настоящее время пациент продолжает находиться под динамическим наблюдением.



Рисунок 1. Хронология ключевых клинических событий и проводимой терапии.

**Примечание:** ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ЭОП — эндокринная офтальмопатия, BR-терапия — химиотерапия бендамустином и ритуксимабом; EUGOGO — Европейская группа по изучению орбитопатии Грейвса.

Таблица 1. Динамика тиреоидных, гематологических и иммунологических параметров у пациента с ХЛЛ и болезнью Грейвса до и после BR-химиотерапии

Показатель / хронология событий	Октябрь 2020 (Ds БГ)	Январь 2023 (Ds ХЛЛ)	Октябрь 2023 (Пре-BR)	Март 2024 (Пост-BR / Дебют ЭОП)	Референсные значения
<b>Тиреограмма</b>					
ТТГ (МЕД/л)	<0,0083	<0,0083	0,42	<0,0083	0,4–4,0
свТ4 (пмоль/л)	29,91	28,14	11,20	21,57	9,0–19,05
свТ3 (пмоль/л)	27,4	14,7	4,8	5,6	3,0–5,6
а/т к рТТГ (МЕ/л)	17,54	Н/И	8,70	10,30	<1,8
<b>Гематологические показатели</b>					
Лейкоциты (тыс/мкл)	21,80	21,13	25,94	3,72	4,0–10,0
Лимфоциты (тыс/мкл)	17,29	16,06	21,01	0,80	1,0–4,8
Гемоглобин (г/л)	124	118	120	113	130–170
Тромбоциты (тыс/мкл)	204	180	350	128	150–400
Общий холестерин (ммоль/л)	4,02	4,17	4,34	4,05	<5,2
<b>Цитологическое исследование пунктата костного мозга</b>					
		Гипоцеллюлярность гранулоцитарного ростка 25,4%; эритроцитарного ростка 12,2%; мегакариоциты — 5 в 2 мазках; тромбоцитарные клетки собраны в кластеры по 23–46; лимфоцитарный росток увеличен до 59,7%	Лимфоцитарный росток увеличен до 88,8%, из них 6,6% — пролимфоциты; гранулоцитарный и эритроцитарный ростки значительно снижены; мегакариоциты — в достаточном количестве		Н/П
<b>Ультразвуковое исследование ЩЖ</b>					
Общий объем, см <sup>3</sup>	16,4	63	73,9	73,9	<25,0
Отклонения	Эхопризнаки АИТ; изоэхогенный узел правой доли ЩЖ 15x17 мм	Эхопризнаки АИТ; изоэхогенный узел правой доли ЩЖ 15x19 мм	Эхопризнаки АИТ; изоэхогенный узел правой доли ЩЖ 33x19 мм, гиперэхогенный узел левой доли ЩЖ 26x18 мм; ЛУ шеи увеличены до 35x18мм (“гроздья винограда”)	Эхопризнаки АИТ; изоэхогенный узел правой доли ЩЖ 33x19 мм, гиперэхогенный узел левой доли ЩЖ 26x18 мм; ЛУ шеи увеличены до 22 мм	Н/П

**Примечание:** АИТ — аутоиммунный тиреоидит, а/т к рТТГ — антитела к рецептору ТТГ, БГ — болезнь Грейвса, ЛУ — лимфатические узлы, Н/И — не исследовалось, Н/П — не применимо, ТТГ — тиреотропный гормон, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ЩЖ — щитовидная железа, ЭОП — эндокринная офтальмопатия, BR — бендамустин + ритуксимаб, Ds — диагноз.



**Рисунок 2.** Хемоз конъюнктивы и умеренный отек век, развившиеся после второго курса химиотерапии. Положительные глазные симптомы (Штельвага, Дальримпла (OD<OS), Грефе (OD<OS), Кохера (OD<OS), Мёбиуса) (май 2024 г.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, данный случай манифестации средне-тяжелой, прогрессирующей до тяжелой степени ЭОП, с развитием ОН, после второго цикла BR-терапии по поводу ХЛЛ у пациента с сопутствующей БГ, является первым описанным в литературе. Временная связь между дебютом офтальмопатии и курсом химиотерапии, прогрессирующее течение и резистентность к стандартной гормональной терапии вызывают вопрос о возможной причинно-следственной связи между BR-химиотерапией и активацией аутоиммунного процесса в орбите. Однако нельзя исключить естественное течение ЭОП.

ЭОП является наиболее распространенным экстра-тиреоидным проявлением болезни Грейвса, встречающимся у 25–50% пациентов [3, 4]. У нашего пациента на протяжении всего периода наблюдения сохранялся повышенный уровень а/т к рТТГ (табл. 1) — известного независимого фактора риска ЭОП, а также имеется отягощенный семейный анамнез аутоиммунных тиреопатий, что указывает на генетическую предрасположенность. Несмотря на достижение эутиреоза незадолго до разви-

тия офтальмопатии, контроль над БГ оставался неудовлетворительным более двух лет, что также является фактором риска. ЭОП может развиваться или прогрессировать спустя месяцы–годы после диагностики БГ (медиана — 18 месяцев), даже на фоне эутиреоза, особенно при персистирующем повышении а/т к рТТГ [2–4, 7]. Для прогнозирования ЭОП предложена шкала PREDIGO [9], согласно которой наш пациент имел 8 из 15 баллов до начала BR-терапии, что соответствует умеренному риску ЭОП. Однако из-за низкой прогностической ценности инструмента (0,28) этот результат не позволяет сделать уверенный вывод о возможном развитии заболевания [9].

Стоит отметить, что у 70% пациентов при дебюте БГ по данным МРТ выявляется субклиническое воспаление тканей орбиты, что может предшествовать явной клинической стадии [3]. Поскольку в данном клиническом случае исходная МРТ орбит не проводилась, нельзя исключить «немую» фазу ЭОП до химиотерапии. Однако также известно, что лишь у 5–10% пациентов ЭОП прогрессирует со временем (при отсутствии тяжелых форм в дебюте), тогда как у большинства на фоне тиреостатической терапии наблюдается ремиссия или регресс клинических проявлений [10, 11].

А

	Май 2024 г.	
	Правый глаз (OD)	Левый глаз (OS)
МКОЗ	0,9	1,0
ВГД, мм рт.ст.	19,0	19,2
Глазное дно (ДЗН)	бледно-розовый, границы четкие	бледно-розовый, границы четкие
Движение глазных яблок	Ограничено: ↑ — 15° → — 15°	Ограничено: ↑ — 15° ← — 15°
Конвергенция	ослаблена	ослаблена
Глазная щель, мм	11	10
Лагофталм, мм	5	3
Репозиция	умеренно затруднена	умеренно затруднена
Экзофтальмометрия, мм	24	24
Угол косоглазия по Гиршбергу	экзофория 10°	экзофория 10°
CAS, баллы	6*	6*
NOSPECS	1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-a	1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-a

Б

Август 2024 г.	
Правый глаз (OD)	Левый глаз (OS)
0,2	0,5
16,2	16,4
бледно-розовый, границы нечеткие	бледно-розовый, границы нечеткие
Ограничено: ↑ — 25° ↓ — 30° → — 30° ← — 25°	Ограничено: ↑ — 20° ↓ — 35° → — 20° ← — 20°
резко ослаблена	резко ослаблена
11	10
5	3
резко затруднена	резко затруднена
24	24
экзофория 10°	экзофория 10°
5*	5*
1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-b	1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-b

В

	Ноябрь 2024 г.	
	Правый глаз (OD)	Левый глаз (OS)
МКОЗ	0,4	0,5
ВГД, мм рт.ст.	21,2	18,6
Глазное дно (ДЗН)	бледно-розовый, границы нечеткие	бледно-розовый, границы нечеткие
Движение глазных яблок	Ограничено: ↑ — 25° ↓ — 30° → — 30° ← — 25°	Ограничено: ↑ — 20° ↓ — 35° → — 20° ← — 20°
Конвергенция	резко ослаблена	резко ослаблена
Глазная щель, мм	11	10
Лагофталм, мм	3,5	1
Репозиция	резко затруднена	резко затруднена
Экзофтальмометрия, мм	23	23
Угол косоглазия по Гиршбергу	экзофория 10°	экзофория 10°
CAS, баллы	4*	4*
NOSPECS	1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-b	1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-b

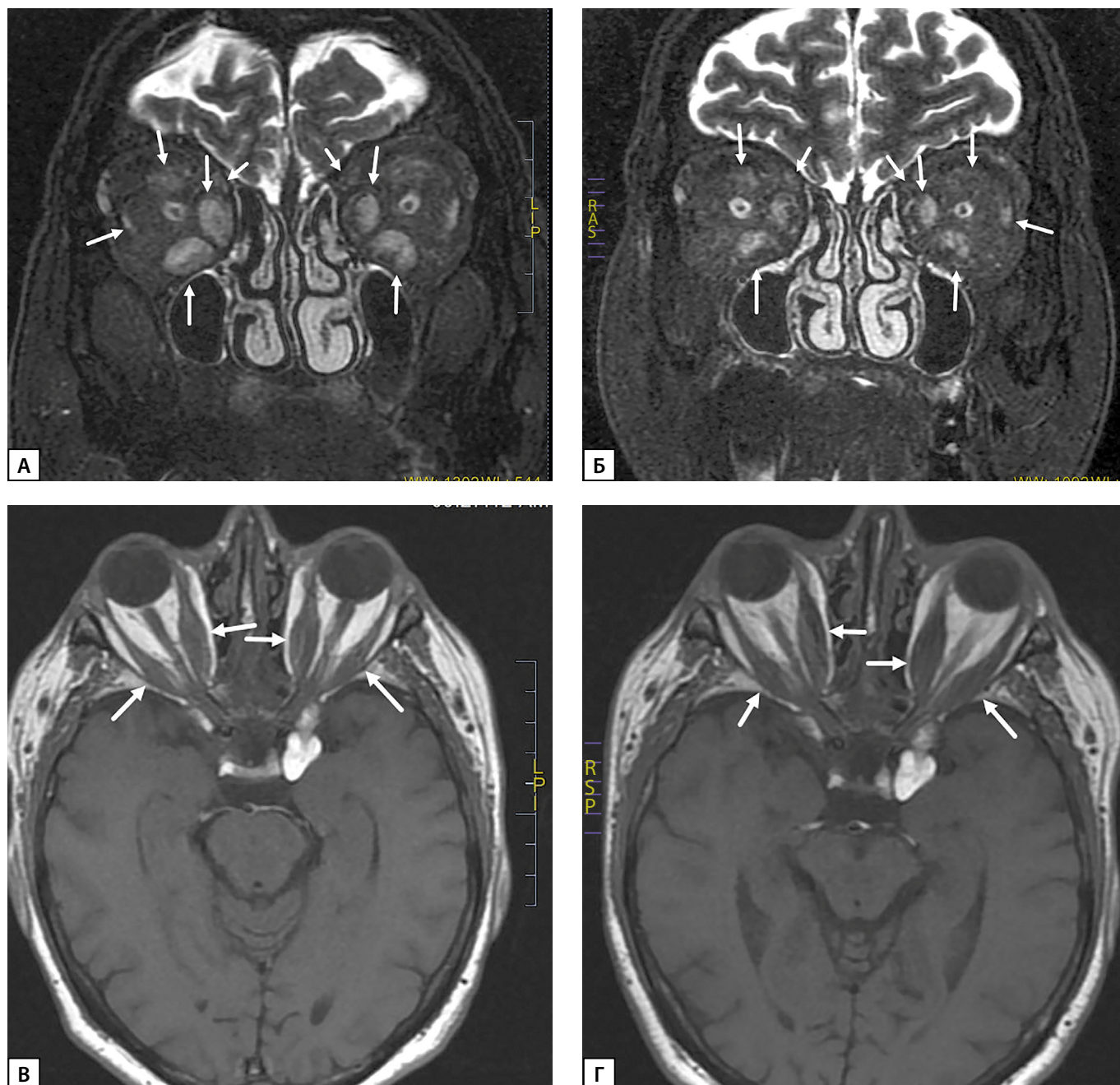
Г

Март 2025 г.	
Правый глаз (OD)	Левый глаз (OS)
0,4	0,5
18,2	17,7
бледный, границы нечеткие	бледно-розовый, границы нечеткие
Ограничено: ↑ — 25° ↓ — 30° → — 30° ← — 25°	Ограничено: ↑ — 20° ↓ — 35° → — 20° ← — 20°
резко ослаблена	резко ослаблена
11	10
2	смыкание век полное
умеренно затруднена	умеренно затруднена
22	21
экзофория 5°	экзофория 5°
3*	2*
1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-b	1-a, 2-b, 3-a, 4-b, 5-a, 6-b

Рисунок 3. Офтальмологический статус пациента в динамике.

Примечание: ВГД — внутриглазное давление; ДЗН — диск зрительного нерва; МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения; ↑ — движение глазных яблок вверх; ↓ — движение глазных яблок вниз; → — движение глазных яблок вправо; ← — движение глазных яблок влево.

\*Симптомы: периорбитальные отеки, покраснение век, инъекция конъюнктивы, хемоз конъюнктивы, отек слезного мясца, полулунной складки, боли при движении глаз.



**Рисунок 4.** МРТ орбит (А, Б — корональная проекция; В, Г — аксиальная проекция) перед вторым курсом пульс-терапии метилпреднизолоном (левые рисунки; ноябрь 2024 г.) и после ее завершения (правые рисунки; март 2025 г.)

- А. Утолщение и признаки отека ЭОМ, РБК (ЭОМ указаны стрелками).  
 Б. Уменьшение толщины ЭОМ, выраженное уменьшение отека ЭОМ, РБК.  
 В. Утолщение латеральных и медиальных прямых мышц, апикальное сгущение (ЭОМ указаны стрелками).  
 Г. Апикальное сгущение сохраняется, отек ЭОМ менее выражен.

Тем не менее отсутствие глазных симптомов в течение трех лет у некурящего пациента с 1-летней историей эутиреоза на фоне тиреостатической терапии и внезапное развитие прогрессирующей, резистентной к стероидам ЭОП через 2 недели после BR-химиотерапии (рис. 1) свидетельствуют о более сложном иммунологическом взаимодействии, чем просто естественное течение заболевания.

Ритуксимаб (химерное моноклональное антитело к CD20+ В-лимфоцитам) вызывает глубокую, но временную В-клеточную деплецию за счет антителозависимой цитотоксичности, активации комплемента и апоптоза [5, 6]. Это свойство позволяет применять препарат off-label

при активной стероид-резистентной ЭОП, с вариательной эффективностью [5–7]. Парадоксально, но ритуксимаб ассоциирован с индукцией/обострением аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку, ревматоидный артрит и БГ, а также с обострением симптомов ЭОП [12–14].

Механистически ритуксимаб истощает регуляторные В-клетки, в норме поддерживающие иммунную толерантность. Их потеря вместе с нарушением процесса презентации антигенов могут привести к неконтролируемому ответу аутореактивных Т-клеток и провоспалительному цитокиновому каскаду, особенно в фазе иммунного восстановления, когда наивные и аутореактивные



**Рисунок 5.** Уменьшение проптоза, периорбитальных отеков, инъекции конъюнктивы и хемоза после окончания пульс-терапии метилпреднизолоном (март 2025 г.).

В-клеточные клоны репопулируют [6, 12]. Кроме того, долгоживущие плазматические клетки, устойчивые к ритуксимабу, продолжают продуцировать патогенные а/т к рТТГ (что имеет место у нашего пациента), поддерживая активность заболевания несмотря на В-клеточную деплецию [6].

Бендамустин (алкилирующий агент с цитотоксическим и иммуносупрессивным действием) дополнительно нарушает иммунный гомеостаз. Он вызывает глубокую Т- и В-клеточную лимфопению и подавляет регуляторные Т-клетки, создавая временный «иммунный вакуум», благоприятный для аутоиммунной активации [15, 16]. В нашем случае лимфоциты пациента снизились до уровня  $0,8 \times 10^9/\text{л}$  после химиотерапии (табл. 1), что согласуется с гипотезой синдрома иммунной реконституции.

Провоспалительные сигналы (IL-6, растворимый рецептор IL-6, CXCL10), вовлеченные в патогенез ЭОП, недостаточно подавляются ритуксимабом [17]. Бендамустин, в свою очередь, может способствовать поляризации иммунного ответа в сторону Th1/Th17 и активации сигнального пути IGF-1R/IL-6/STAT3, что приводит к резистентности к стероидной терапии и персистенции воспалительного процесса в орбите.

Несмотря на редкость, в литературе описаны случаи, подтверждающие возможность развития или обострения ЭОП на фоне химиотерапии. N. Mora et al. (2019) описали случай возникновения БГ после R-СНОР терапии у пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и сопутствующим тиреодитом Хашимото, связав это с В-клеточной реконституцией [13]. С. Liu et al. (2018) сообщили о случае обострения течения ранее существовавшей ЭОП после каждого цикла R-СНОР терапии у пациента с В-клеточной лимфомой, успешно контролируемого назначением глюкокортикоидов, однако с негативным исходом [14]. Парадоксально, но ухудшение глазной симптоматики (хемоз, снижение зрения, дистиреодная оптическая нейропатия) также документировано среди пациентов получающих ритуксимаб по поводу ЭОП [18–21]. Данный феномен может быть объяснен синдромом высвобождения цитокинов или прямой иммуноотоксичностью препарата [14, 18–21]. Кроме того, имеются данные о возможном развитии ЭОП на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ремелиумаб, дурвалумаб) и алектумазумабом [22, 23]. Таким образом, иммуномодулирующая

терапия может провоцировать/обострять ЭОП посредством дисрегуляции иммунного гомеостаза, активации аутореактивных Т-клеток, сдвига цитокинового баланса в провоспалительную сторону.

Уникальность данного случая обусловлена: (1) четкой временной связью манифестации ЭОП со 2-м циклом BR-терапии, (2) резистентностью к пульс-терапии глюкокортикоидами (рефрактерная форма ЭОП), (3) прогрессирующим течением с развитием ОН, что потребовало интенсификации гормональной пульс-терапии.

Подобное агрессивное течение при отсутствии традиционных триггеров (РЙТ, анамнез курения) указывает на ключевую роль BR-терапии в патогенезе. Наиболее вероятно, что BR-индуцированная иммунная дерегуляция «разрешила» манифестацию латентного аутоиммунного процесса у генетически предрасположенного пациента с персистирующими а/т к рТТГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует сложное взаимодействие между иммунотерапией онкологического заболевания и эндокринным аутоиммунитетом. Химиотерапия ритуксимабом и бендамустином, несмотря на эффективность при лимфопролиферативных заболеваниях, может парадоксально индуцировать/усугублять ЭОП у предрасположенных лиц. Для верификации и более глубокого понимания патофизиологии данного феномена необходимы дальнейшие исследования. Клиницисты должны проявлять особую настороженность в отношении проявлений ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса, получающих BR-химиотерапию по поводу ХЛЛ, даже при эутиреоидном статусе. Профилактические меры могут предусматривать стратификацию риска ЭОП на основе шкал, таких как PREDIGO, проведение базовой офтальмологической оценки, мониторинг офтальмологического статуса, МРТ орбит по показаниям и мониторинг уровня а/т к рТТГ. Перспективные исследования также могут быть направлены на поиск прогностических биомаркеров (таких как антитела к IGF-1R, IL-6), а также на разработку таргетной терапии, минимизирующей аутоиммунные риски без ущерба для противоопухолевой эффективности. Этот случай подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с сочетанной онкологической

и аутоиммунной патологией, требующего сотрудничества между онкологами, эндокринологами, офтальмологами и иммунологами.

### 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.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи, 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».

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Газданова А.А., Князева С.А., Мараховская А.А., и др. Офтальмологические проявления эндокринных заболеваний. // *PMЖ. Медицинское обозрение* — 2023. — Т.7. — №9. — С.586-591. [Gazdanova AA, Knyazeva SA, Marakhovskaya AA, et al. Ophthalmic manifestations of endocrine diseases. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(9):586-591. (in Russ)] doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-9-4>
- Бровкина А.Ф. *Эндокринная офтальмопатия*. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brovkina AF. *Endocrine ophthalmopathy*. – Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2008. (in Russ.)]
- Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014;53(5):353-360. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1518>
- Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:615993. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615993>
- Hu Y, Chen J, Lin K, Yu X. Efficacy and Safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1160936. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1160936>
- Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Трошина Е.А., Лукина Г.В. Ритуксимаб в лечении болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии. Возможности и ограничения. // *Научно-практическая ревматология*. — 2023. — Т.61. — №5. — С.545-553. [Panevin TS, Zotkin EG, Troshina EA, Lukina GV. Rituximab in the treatment of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Opportunities and limitations. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):545-553. (in Russ)] doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-545-553>
- Аветисов С.Э., Бабаева Д.М., Беловалова И.М., и др. *Аутоиммунная патология щитовидной железы и эндокринная офтальмопатия: научное издание*. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.: Издательство Типография Печатных дел мастер; 2020. [Avetisov SE, Babaeva DM, Belovalova IM, et al. *Autoimmunaya patologiya shchitovidnoi zhelezy i endokrinnaya oftal'mopatiya: nauchnoe izdanie*. Ed by. Dedov II, Mel'nichenko GA. Moscow: Tipografiya Pechatnykh del master; 2020 (in Russ.)]
- Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1679-1705. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26367>
- Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L, et al. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):635-643. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0039>
- Бурса Т.Р. Эндокринная офтальмопатия. // *Проблемы Эндокринологии*. — 1998. — Т.44. — №5 — С.47-54. [Bursa TR. Endocrine ophthalmopathy. *Problemy Endocrinologii*. 1998;44(5):47-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11651>
- Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1443-1449. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3873>
- Kersh AE, Feldman RJ. Autoimmune Sequelae Following Rituximab Therapy: A Review of the Literature and Potential Immunologic Mechanisms. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(8):427-435. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000756>
- Mora N, Vu KN, Hoang TD, Mai VQ, Shakir MKM. R-CHOP-Associated Graves' Hyperthyroidism. *Case Rep Oncol*. 2019;12(2):581-588. doi: <https://doi.org/10.1159/000501714>
- Liu C, Dalm VASH, van Hagen PM, Croon-de Boer F, Paridaens D. Chemotherapy-induced exacerbations of thyroid orbitopathy in a patient with B-cell lymphoma. *Orbit*. 2018;37(4):299-302. doi: <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1423086>
- Gafter-Gvili A, Polliack A. Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):512-519. doi: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1110748>
- Dote S, Inose R, Goto R, Kobayashi Y, Muraki Y. Risk of a second cancer and infection in patients with indolent B-cell lymphoma exposed to first-line bendamustine plus rituximab: A retrospective analysis of an administrative claims database. *Hematol Oncol*. 2023;41(3):354-362. doi: <https://doi.org/10.1002/hon.3128>
- Vannucchi G, Campi I, Bonomi M, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(3):436-443. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04191.x>
- Fournier-Guilloux AL, Feigel-Guiller B, Lebranchu P, et al. Syndrome de relargage de cytokines avec réaction orbitaire aiguë au cours d'un traitement par rituximab pour orbitopathie basedowienne sévère: à propos d'un cas illustré. *Annales d'Endocrinologie*. 2016;77(4):382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.426>
- Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):422-431. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014>
- Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Efficacy Profile and Safety of Very Low-Dose Rituximab in Patients with Graves' Orbitopathy [published correction appears in *Thyroid*. 2022 May;32(5):605. doi: 10.1089/thy.2020.0269.correx.]. *Thyroid*. 2021;31(5):821-828. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0269>
- Deltour JB, d'Assigny Flamen M, Ladsous M, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: a retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(9):2013-2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04651-6>
- Sabini E, Sframeli A, Marinò M. A case of drug-induced Graves' Orbitopathy after combination therapy with Tremelimumab and Durvalumab. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(7):877-878. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0906-0>
- Muller I, Maioli S, Armenti M, et al. Alemtuzumab-induced thyroid eye disease successfully treated with a single low dose of rituximab. *Eur Thyroid J*. 2024;13(2):e230236. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0236>

Рукопись получена: 28.05.2025. Одобрена к публикации: 08.09.2025. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Козлов Евгений Дмитриевич [Evgeniy D. Kozlov]**; адрес: Россия, 430005, Саранск, ул. Большевистская, д. 68 [address: 68 Bolshevistskaja street, 430005, Saransk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>; SPIN-код: 8868-7404; e-mail: [dr.kozlov@yandex.ru](mailto:dr.kozlov@yandex.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](mailto:bessmertnaya.eg@gmail.com)

**Чандола Свасты Шри** [Swasti Sh. Chandola]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2883-9966>; e-mail: [shreeswasti4567@gmail.com](mailto:shreeswasti4567@gmail.com)

**Ямашкина Екатерина Ивановна**, к.м.н. [Ekaterina I. Yamashkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5092-7872>; SPIN-код: 3440-1291; e-mail: [yamashkinamzrm@inbox.ru](mailto:yamashkinamzrm@inbox.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Козлов Е.Д., Бессмертная Е.Г., Чандола С.Ш., Ямашкина Е.И. Манифестация эндокринной офтальмопатии после химиотерапии бендамустином и ритуксимабом у пациента с хроническим лимфолейкозом: клинический случай и обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 13–22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13616>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Kozlov ED, Bessmertnaya EG, Chandola SS, Yamashkina EI. New Onset of Graves' Orbitopathy Following Bendamustine-Rituximab (BR) therapy in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report and Literature Review. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13616>

## ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© М.В. Воронцова<sup>1,2</sup>, Т.С. Кокорина<sup>1\*</sup>, Н.Ф. Нуралиева<sup>1</sup>, М.Ю. Юкина<sup>1</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект ферментов стероидогенеза коры надпочечников. В зависимости от варианта ферментного блока спектр клинических проявлений ВДКН варьирует от малосимптомных до потенциально фатальных нарушений. В обзоре представлен детальный анализ шести основных форм ВДКН (липоидная гиперплазия, дефициты HSD3B2, CYP17A1, CYP21A2, CYP11B1, POR) с углубленным описанием их молекулярных основ, патогенеза и характерных клинико-лабораторных проявлений.

Особое внимание уделено современным методам генетической диагностики ВДКН, включая анализ высокоомологичного локуса CYP21A2, пренатальную и преимплантационную диагностику. Детально описаны не только современные подходы к заместительной терапии, но и перспективные методы лечения: антагонисты рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона, генная терапия и клеточные технологии. Уникальность работы заключается в комплексном анализе заболевания от фундаментальных основ до прикладных аспектов ведения пациентов с учетом российских клинических реалий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденная дисфункция коры надпочечников; надпочечниковая недостаточность; 21-гидроксилаза; заместительная терапия; надпочечники.

### CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

© Maria V. Vorontsova<sup>1,2</sup>, Tatiana S. Kokorina<sup>1</sup>, Nurana F. Nuralieva<sup>1</sup>, Marina Yu. Yukina<sup>1</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1</sup>, Natalia G. Mokrysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a group of diseases with an autosomal recessive inheritance pattern, which are caused by a defect in the enzymes involved in steroidogenesis in the adrenal cortex. Depending on the enzyme block variant, the spectrum of clinical manifestations of CAH varies from mild symptoms to potentially fatal disorders. The review provides a detailed analysis of the six main forms of CAH (lipoid hyperplasia, HSD3B2, CYP17A1, CYP21A2, CYP11B1, POR) with an in-depth description of their molecular basis, pathogenesis, and clinical and laboratory manifestations.

Particular attention is paid to modern methods of genetic diagnosis of CAH, including analysis of the highly homologous CYP21A2 locus, prenatal and preimplantation diagnosis. Not only modern approaches to replacement therapy are described in detail, but also promising methods of treatment: corticotropin-releasing hormone receptor antagonists, gene- and cell-based technologies. The study's strength lies in its comprehensive analysis of the disease, spanning fundamental research to practical patient management, as applied to the realities of clinical practice in Russia.

**KEYWORDS:** adrenal hyperplasia; congenital; adrenal insufficiency; steroid 21-hydroxylase; hormone replacement therapy; adrenal glands.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общие звенья патогенеза данных состояний — снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции адренокортикотропный гормон (АКТГ) и — как следствие — развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза (рис. 1).

Иными словами, клиническими проявлениями заболевания, в зависимости от уровня «поломки» цепочки

стероидогенеза, станет комбинация явлений надпочечниковой недостаточности и нарушений строения наружных гениталий и развития ребенка. В зависимости от выраженности проявлений можно говорить о практически фатальных, без лечения ведущих к быстрой гибели, и о медленно прогрессирующих формах.

В настоящее время описано семь форм ВДКН (дефект StAR-протеина, дефицит 20,22-десмолазы, дефицит 17 $\alpha$ -гидроксилазы/17,20-лиазы, дефицит 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 $\beta$ -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы), шесть из которых представлены на рисунке 1, а последний фермент является донором электронов для других ферментов.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



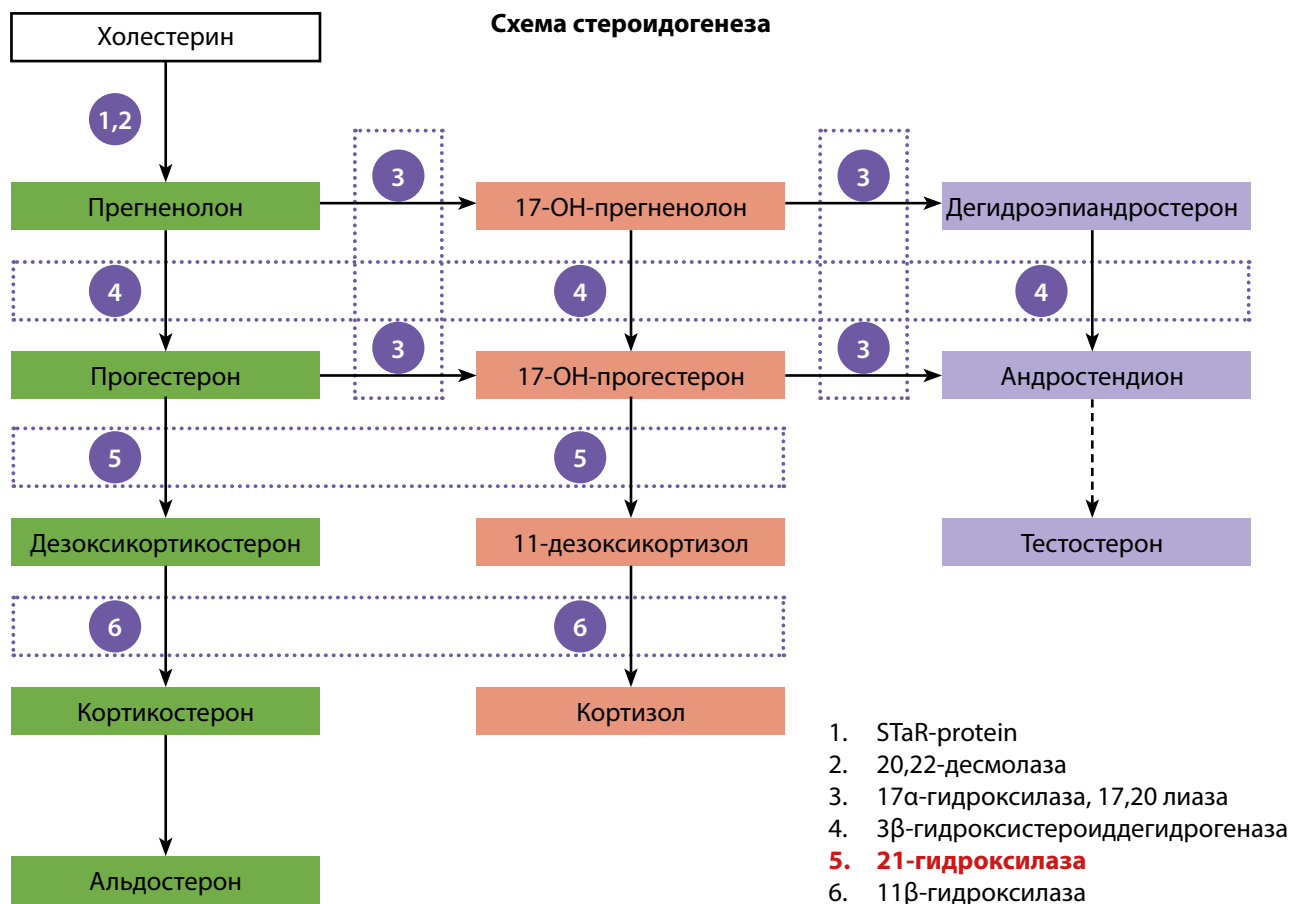


Рисунок 1. Схема стероидогенеза в коре надпочечников и расположение основных ферментов, дефект в которых может приводить к ВДКН.

## ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ

История изучения ВДКН восходит к середине XIX века. В 1865 г. неаполитанский врач Луиджи Де Креккио (Luigi De Creschio) опубликовал первое подробное описание случая, при котором пациент, проживший жизнь как мужчина, при вскрытии имел женские внутренние половые органы и выраженную гиперплазию надпочечников [1, 2].

В 1912 г. А. Галле (Gallais) предложил термин «адрено-генитальный синдром» (adreno-genital syndrome), который широко использовался в первой половине XX в. для обозначения сочетания патологии надпочечников и нарушений полового развития [3]. В последующем в международной литературе этот термин был вытеснен более точным "congenital adrenal hyperplasia (CAH)".

Ключевой перелом в понимании патологии произошел в середине XX в. с развитием биохимии стероидов и появлением кортикостероидной терапии. В 1950 г. Уилкинс (Wilkins L.) и параллельно Бартер (Bartter F.C.) продемонстрировали, что синтетический кортизон подавляет АКГТ-зависимую гиперандрогению при врожденной гиперплазии надпочечников, заложив тем самым основы патогенетической терапии ВДКН [4–6]. К концу 1950-х годов была установлена ведущая роль дефицита 21-гидроксилазы в развитии ВДКН: клинико-биохимические работы Бонджованни и Эберлейна (Bongiovanni & Eberlein) связали клинические фенотипы (сольтеряющая и вирильная формы) с конкретным блоком стероидогенеза [7–9]. В последующие годы были описаны и другие дефициты ферментов пути биосинтеза стероидов, вклю-

чая 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназу и 11 $\beta$ -гидроксилазу, что окончательно закрепило «ферментный» принцип нозологической классификации ВДКН.

Дальнейшее развитие молекулярно-генетических исследований привело к картированию и клонированию генов 21-гидроксилазы. К 1984–1985 годам были клонированы P450c21 у млекопитающих и показано существование двух тесно расположенных копий — функционального *CYP21A2* и псевдогена *CYP21A1P* — в составе RCCX-модуля главного комплекса гистосовместимости HLA [10, 11]. Это открытие объяснило механизм частых конверсионных событий и делеций при формировании патогенных аллелей. К началу XXI в. было установлено, что около 90–95% случаев ВДКН обусловлены мутациями в гене *CYP21A2* [12].

В отечественной литературе первые систематические описания заболевания относятся к 1924 г., когда О.В. Верещинский обобщил 12 случаев надпочечно-полового синдрома [13]. В 1946 г. один из основателей эндокринологии в России Н.А. Шерешевский выделил мышечный тип супрарено-генитального синдрома, соответствующий вирильной форме дефицита 21-гидроксилазы [14]. Термин «врожденная дисфункция коры надпочечников» был внедрен в отечественную практику благодаря работам Э.П. Касаткиной и ее коллег, предложивших комплексный подход к диагностике и лечению этого заболевания.

Важным этапом стало внедрение в 1977 году простого и надежного метода скрининга 21-гидроксилазной недостаточности, основанного на определении уровня 17-гидроксипрогестерона (17ОНП) радиоиммунным

методом [15]. В последующие десятилетия шире интегрировали определение панели стероидов при помощи второго диагностического метода: жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией: LC-MS/MS-панель стероидов, что улучшило позитивную прогностическую ценность теста и снизило уровень ложноположительных результатов [16].

В России федеральный неонатальный скрининг на дефицит 21-гидроксилазы был официально введен в 2006 г. (приказ Минздравсоцразвития РФ №185 от 22.03.2006), что позволило значительно улучшить раннюю диагностику и лечение этого заболевания.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ВДКН

В настоящее время принято выделять шесть клинических вариантов ВДКН:

- липоидная гиперплазия надпочечников (дефекты STAR или CYP11A1);
- дефицит HSD3B2;
- дефицит CYP17A1;
- дефицит CYP21A2;
- дефицит CYP11B1;
- дефицит POR.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВДКН

### Липоидная гиперплазия надпочечников

В основе большинства случаев липоидной гиперплазии надпочечников лежат дефекты гена *STAR*, кодирующего белок StAR (острый стероидогенный регулятор). Реже заболевание вызывают дефекты гена *CYP11A1*, кодирующего P450<sub>scc</sub> (20,22-десмолаза). Оба белка необходимы для осуществления первого этапа биосинтеза стероидных гормонов — превращения холестерина в прегненолон. При липоидной гиперплазии надпочечников имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в половых железах.

Вследствие нарушения синтеза тестостерона в яичках уже на ранних этапах эмбриогенеза у генетических мальчиков не происходит маскулинизации наружных половых органов, при этом, однако, происходит регресс дериватов женских внутренних половых органов (нарушение формирования пола (НФП) 46XY). У девочек формирование наружных и внутренних половых органов не нарушено. Гипофункция яичников может проявиться лишь в пубертатном периоде.

Заболевание манифестирует симптомами сольтеряющего криза уже в течение первых двух недель жизни. Возможны также проявления синдрома дыхательных расстройств. В биохимическом анализе крови определяют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и повышение уровня мочевины.

Диагноз ставят на основании сочетания клиники надпочечниковой недостаточности (НН), НФП 46XY (у генетических мальчиков) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Уровни глюкокортикоидов (ГК), минералокортикоидов (МК) и андрогенов в крови и моче (как базальные, так и после стимуляции АКТГ), как правило, не поддаются детекции. Наружные половые ор-

ганы, как у генетических мальчиков, так и девочек, сформированы полностью по женскому типу. Единственный достоверный метод подтверждающей диагностики — молекулярно-генетические исследования, при которых определяют мутации в генах *STAR* или *CYP11A1*.

Лечение проводят с помощью ГК и МК (см. ниже). Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле, и яички должны быть удалены. В пубертате пациентам обоего пола показана заместительная гормональная терапия эстрогенами.

### Дефицит HSD3B2

В основе заболевания лежат дефекты гена *HSD3B2*, кодирующего фермент 3β-гидроксистероиддегидрогеназу II типа. HSD3B2 необходим для превращения Δ5-стероидов прегненолона, 17-гидроксиpregненолона и ДГЭА в соответствующие им Δ4-стероиды: прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион. HSD3B2 экспрессирован в коре надпочечников и половых железах.

Недостаточность HSD3B2 приводит к нарушению синтеза всех классов стероидов в надпочечниках и половых железах. Секретируемый в избытке ДГЭА обладает слабой андрогенной активностью, однако в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон. Суммарное количество андрогенов при этом недостаточно для адекватной маскулинизации наружных половых органов у плода с генетически мужским полом, однако избыточно для плода женского пола и приводит к незначительной вирилизации у девочек.

К типичным проявлениям заболевания относится тяжелая НН, возникающая на первом месяце жизни. Наружные половые органы как у мальчиков, так и у девочек сформированы, как правило, ближе к женскому типу.

С помощью биохимических методов исследования диагноз недостаточности HSD3B2 устанавливается на основании повышения сыровоточных уровней Δ5-стероидов (pregненолон, 17-гидроксиpregненолон, ДГЭА) и повышения соотношения Δ5/Δ4-стероидов. Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене *HSD3B2*.

В большинстве случаев показана сочетанная терапия ГК и МК. Генетические мальчики в зависимости от степени маскулинизации наружных половых органов могут быть адаптированы как в мужском, так и женском паспортном поле.

### Дефицит CYP17A1

Причина заболевания — дефекты гена *CYP17A1*. Кодируемый данным геном фермент P450<sub>c17</sub> активирует 17α-гидроксилирование прегненолона и прогестерона соответственно до 17-гидроксиpregненолона и 17ОНР, а также последующее превращение этих стероидов в ДГЭА и андростендион посредством расщепления C17, 20-углеродного мостика. Эти ферментативные активности необходимы для биосинтеза стероидов как в надпочечниках, так и половых железах.

Результат дефицита 17α-гидроксилазы — нарушение синтеза кортизола, что приводит к гиперпродукции АКТГ и активации синтеза предшественников альдостерона. Избыточная секреция дезоксикортикостерона вызывает задержку натрия и подавление ренин-ангиотензиновой системы — основного регулятора клубочковой зоны коры надпочечников. Явных симптомов НН при

нехватке данного фермента обычно не отмечают, что обусловлено избытком кортикостерона. Снижение активности 17/20-лиазы ведет также к нарушению синтеза половых гормонов в надпочечниках и половых железах. В результате этого у плода с генетически мужским полом происходит недоразвитие наружных половых органов разной степени выраженности (НФП 46XY). У генетических женщин формирование внутренних и наружных половых органов не нарушено, а гипофункция яичников проявляется только в пубертате.

Наружные половые органы у генетических мальчиков при рождении имеют полное феминное строение или степень маскулинизации минимальна (НФП 46XY). Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют. У генетических девочек внутренние и наружные половые органы при рождении не изменены. При данной форме развивается низкоренивая артериальная гипертензия.

Заболевание может быть заподозрено при выявлении НФП 46XY или первичного гипогонадизма (при женском поле) в сочетании с синдромом избытка МК. При лабораторном исследовании определяют гипокалиемию, снижение уровня половых гормонов, повышение уровня гонадотропинов, низкую активность ренина в плазме и повышение концентраций кортикостерона и дезоксикортикостерона. Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене *CYP17A1*.

Необходима заместительная терапия ГК, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона. Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле. Начиная с пубертатного возраста проводят заместительную терапию эстрогенами.

#### Дефицит *CYP21A2*

Более 90% всех случаев ВДКН приходится на дефицит *CYP21A2*. Популяционная частота классического варианта данного заболевания варьирует в разных странах от 1 на 10 000 до 1 на 15 000, достигая в отдельных генетических изолятах частоты 1 на 280 (эскимосы Юпик) и 1 на 2000 (остров Реюнион в Индийском океане), в России — 1:100.

В основе заболевания лежат мутации гена *CYP21A2*, кодирующего 21-гидроксилазу. *CYP21A2* отвечает за 21-гидроксилирование прогестерона и 17ОНП, соответственно, в дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол.

При дефиците *CYP21A2* нарушен синтез ГК и МК в коре надпочечников. Дефицит кортизола приводит к АКТГ-опосредованному повышению активности интактных этапов стероидогенеза и — как следствие — избыточной продукции субстанций, для синтеза которых не нужно 21-гидроксилирование, преимущественно 17ОНП — субстрата для синтеза андростендиона и тестостерона. Избыточная секреция андрогенов надпочечниками плода с генетически женским полом ведет к вирилизации наружных половых органов, степень которой может варьировать от умеренно выраженной клиторомегалии (стадия I по Прадеру) до полного сращения больших половых губ и формирования пенильной уретры (стадия V по Прадеру). Внутренние половые органы у девочек при этом не изменены. У мальчиков внутриутробный избыток надпочечниковых андрогенов не оказывает заметного эффекта на формирование половых органов.

В зависимости от выраженности дефицита *CYP21A2* клинически выделяют сольтерную, простую вирильную и неклассическую формы заболевания.

При рождении у девочек при недостаточности *CYP21A2* отмечают различную степень вирилизации наружных половых органов. В последующем избыток надпочечниковых андрогенов как у мальчиков, так и у девочек приводит к развитию синдрома ложного ППС. При сольтерной форме, помимо указанных выше симптомов, заболевание проявляется также НН. На фоне сольтерного криза в биохимическом анализе крови определяют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и повышение уровня мочевины.

С помощью биохимических методов исследования диагноз устанавливают при обнаружении повышенного уровня 17ОНП в крови. К типичным изменениям гормонального профиля относится также повышение активности ренина в плазме. Подтверждающая диагностика осуществляется при выявлении мутаций в гене *CYP21A2*. В настоящее время проводится неонатальный скрининг на дефицит *CYP21A2*. Скрининг основан на определении повышенного уровня 17ОНП в пятне крови, полученном на 4-е сутки жизни (у недоношенных — на 10-е сутки).

#### Дефицит *CYP11B1*

Причина заболевания — дефекты гена *CYP11B1*, кодирующего фермент 11 $\beta$ -гидроксилазу. *CYP11B1* необходим для 11 $\beta$ -гидроксилирования 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол.

При дефиците *CYP11B1* нарушен синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и избыточной продукции предшественников, образующихся проксимально к данному этапу стероидогенеза. Избыток дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью, ведет к задержке натрия, повышению артериального давления и подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме этого, при недостаточности *CYP11B1* происходит накопление предшественников андрогенов, что служит причиной развития вирилизации и преждевременного полового созревания надпочечникового генеза.

При недостаточности *CYP11B1* у девочек при рождении отмечают вирилизацию наружных половых органов. Степень вирилизации может быть столь значительной (стадии IV–V по Прадеру), что пациентов ошибочно регистрируют в мужском поле и воспитывают как мальчиков. У большинства больных заболевание сопровождается также повышением артериального давления. Следует отметить, что, хотя для данного варианта ВДКН характерен избыток МК, иногда у детей раннего возраста заболевание может проявляться синдромом потери соли.

Биохимически диагноз подтверждается при выявлении повышенных уровней 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в крови. Активность ренина в плазме снижена. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена *CYP11B1*.

При дефиците *CYP11B1* необходима заместительная терапия ГК, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона и предшественников надпочечниковых андрогенов. Так же, как и при дефиците *CYP21A2*, у девочек проводят феминизирующую пластику наружных половых органов.

### Дефицит POR

Причина заболевания — дефекты гена *POR*, кодирующего фермент P450-оксидоредуктазу, которая представляет собой флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома P450, включая CYP21A2 и CYP17A1.

При недостаточности P450-оксидоредуктазы у девочек при рождении можно наблюдать умеренную вирилизацию наружных половых органов (как правило, не превышающую стадию III по Прадеру). Постнатального прогрессирования вирилизации нет. У мальчиков формирование наружных половых органов либо не нарушено, либо наблюдается клиника умеренно выраженного НФП 46XY, но с преобладанием мужского строения. У части пациентов отмечаются умеренно выраженные проявления сочетанного дефицита ГК и МК.

Особенностью заболевания является возможность вирилизации матери при беременности плодом с дефицитом POR вследствие нарушения работы ферментов ароматизации дегидроэпиандростерона (ДЭА) в плаценте.

Биохимически диагноз может быть заподозрен при выявлении повышенных уровней 17ОНР и 17-гидроксипрегненолона. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена *POR*.

При дефиците P450-оксидоредуктазы некоторым больным показана заместительная терапия ГК и МК. Потребность в лечении устанавливают индивидуально, исходя из клинических проявлений, показателей АКГТ и активности ренина в плазме. При необходимости проводят корригирующую пластику наружных половых органов.

### Неклассическая ВДКН

Неклассическая форма дефицита 21-гидроксилазы (нВДКН) не сопровождается признаками НН и проявляется поздно — обычно после пубертатного возраста. У мужчин это заболевание практически никогда не диагностируется и не требует лечения в связи с отсутствием характерных признаков. У женщин отмечаются признаки умеренной гиперандрогении, нарушение менструального цикла и проблемы с вынашиванием беременности [17–19].

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВДКН

### Пrenатальная диагностика

Пrenатальная диагностика ВДКН рекомендована в тех случаях, когда оба родителя являются носителями патогенных вариантов гена *CYP21A2*, что чаще всего выявляется после рождения в семье ребенка с ВДКН. Исторически применявшиеся биохимические подходы (определение стероидов в амниотической жидкости) и HLA-типирование сегодня уступили место прямому генетическому анализу клеточного материала плода [20]. Инвазивная диагностика включает биопсию хориона (на 10–12-й неделе гестации) и амниоцентез (чаще 15–16-я неделя) с тестированием «семейных» вариантов *CYP21A2* и оценкой перестроек в *RCCX*-локусе (например, MLPA для делеции/дупликаций и химерных вариантов).

Перспективным направлением является поиск неинвазивных методов диагностики ВДКН на пренатальном этапе, наиболее существенный прогресс связан с опре-

делением внеклеточной фетальной ДНК в плазме матери. Внеклеточная фетальная ДНК (cffDNA) — это короткие фрагменты ДНК трофобластического происхождения, циркулирующие в плазме беременной с ранних сроков и быстро элиминирующиеся после родов [21]. Методика пренатального определения пола плода заключается в детекции SRY посредством ПЦР амплификации внеклеточной фетальной ДНК и может применяться на самых ранних сроках беременности (с 6–8 недель). Метаанализ 90 исследований (9965 беременностей; 10 587 тестов) продемонстрировал высокую диагностическую точность определения пола плода по cffDNA с чувствительностью 96,6% и специфичностью 98,9% вне зависимости от триместра/недели тестирования (начиная ≥5 нед. гестации) [22]. Раннее определение пола плода позволит минимизировать потенциально неоправданную пренатальную терапию дексаметазоном плодов мужского пола.

Выявление патогенных вариантов в гене *CYP21A2*, ассоциированных с ВДКН, сопряжено с методологическими сложностями, обусловленными особенностями его геномного локуса. Высокая гомология между функциональным геном *CYP21A2* и его псевдогеном *CYP21A1P* в регионе *RCCX* комплекса *HLA* (6p21.3), составляющая ~98% в кодирующих областях и ~96% в интронах, затрудняет интерпретацию данных короткоридного секвенирования без предварительного гено-специфичного обогащения и последующей биоинформатической фильтрации ридов, происходящих из псевдогена. В связи с этим рутинные диагностические протоколы комбинируют таргетное секвенирование *CYP21A2* с анализом крупных перестроек методом MLPA, а для разрешения сложных случаев привлекают технологии длинного прочтения (long-read sequencing) [12, 23].

Спектр патогенных аллелей при 21-гидроксилазной недостаточности формируется преимущественно за счет двух механизмов: микроконверсии последовательностей от *CYP21A1P* к *CYP21A2* (около 70–75% случаев) и крупных делеций или химерных перестроек (около 20–30%), в то время как на долю иных вариантов, включая *de novo* мутации, приходится незначительный процент [24, 25].

Попытки использовать ПЦР-амплификацию для специфического увеличения только *CYP21A2* также сопряжены с трудностями. Высокая гомология затрудняет дизайн праймеров, которые были бы абсолютно специфичны к функциональному гену и не гибридизировались бы с псевдогеном. Даже незначительная неспецифическая амплификация *CYP21A1P* приведет к ложноположительным или ложноотрицательным результатам, поскольку ампликоны будут содержать смесь последовательностей от обоих локусов.

Проблема высокой гомологии усугубляется в контексте неинвазивной пренатальной диагностики на основе внеклеточной фетальной ДНК плода. Доля фетальной ДНК в материнской плазме переменна, и в ранние сроки беременности обычно составляет ~3–10% от общей циркулирующей ДНК, достигая ~10–15% к 10–20-й неделе гестации [26]. Кроме того, фетальная ДНК фрагментирована. Прямое секвенирование такой сложной смеси без предварительного обогащения гаплотипов приведет к тому, что сигнал от потенциально мутантного фетального аллеля *CYP21A2* будет «зашумлен» сигналом

от многочисленных копий псевдогена *CYP21A1P*, присутствующих в материнской ДНК и, возможно, в ДНК самого плода.

Для преодоления проблемы гомологии применяются высокоточные непрямые методы, такие как гаплотипориентированная диагностика (RHDO). Вместо поиска самой мутации этот подход анализирует уникальные фланкирующие SNP-маркеры, которые однозначно идентифицируют родительские гаплотипы, несущие дефектный ген. Таким образом, можно установить, унаследовал ли плод «рисковый» гаплотип, определив аллельное происхождение фетальной ДНК на основе анализа ДНК родителей и, если доступен, пробанда (ранее рожденного ребенка с заболеванием) [26–29].

Клинические исследования подтверждают высокую точность метода при его выполнении в специализированных центрах, в том числе на ранних сроках беременности (с 5–6 недель) [29]. Для успешной диагностики необходимо соблюдение нескольких критически важных условий: достаточная фракция фетальной ДНК, применение *CYP21A2*-специфичного таргетного обогащения и биоинформатической фильтрации данных для исключения чтений псевдогена *CYP21A1P*. Кроме того, обязателен контроль рекомбинаций в участке с высокой гомологией, для чего используются маркеры по обе стороны гена, позволяющие детектировать кроссинговер. Также следует учитывать, что в случае близкородственных браков информативность метода снижается.

#### Преимплантационная диагностика

Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) моногенных заболеваний является эффективной стратегией профилактики рождения ребенка с дефицитом 21-гидроксилазы в парах-носителях *CYP21A2* и выполняется в рамках ЭКО с селективным переносом эмбрионов, не унаследовавших заболевание [30].

Современные протоколы ПГД рекомендуют проведение биопсии на стадии бластоцисты (5–6-й день развития), когда эмбрион состоит приблизительно из 120 клеток, а трофобласта четко дифференцирована от внутренней клеточной массы. Забор 5–10 клеток трофобласта обеспечивает достаточный материал для генетического анализа при минимальном воздействии на эмбриональные структуры, ответственные за дальнейшее развитие плода [31, 32]. Альтернативный подход — биопсия полярных тел ооцита — позволяет проводить прекоцепционную диагностику, однако при аутосомно-рецессивных заболеваниях, таких как ВДКН, этот метод обладает принципиальным ограничением, поскольку не обеспечивает информации об отцовском аллеле [31].

#### Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидроксилазы рекомендуется проводить неонатальный скрининг.

С середины 2006 г. неонатальный скрининг (исследование 17 оксипрогестерона) у новорожденных на 4-й день жизни, у недоношенных — на 7–10-й день жизни) был внедрен в России, что позволяет поставить диагноз и начать лечение еще в раннем детском возрасте.

Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте обычно уже не требуется. Однако иногда заболевание не диагностируется вовремя, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при сочетании несоответствия паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации.

В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте рекомендуется использовать как главный диагностический маркер уровень 17ОНП в сыворотке крови в ранние утренние часы.

Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНП — предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен — более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Кроме того, отмечается значительное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения не требуется. Для окончательного уточнения диагноза и с целью генетического консультирования пациентов используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы — *CYP21A2*.

#### Диагностика неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы

Диагностику нВДКН рекомендуется проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности.

Рекомендуется проводить диагностику нВДКН по результатам утреннего уровня 17ОНП в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу, далее при необходимости диагноз можно подтвердить с помощью стимулирующего теста с тетракозактидом (в РФ в настоящее время не зарегистрирован) [33, 34].

Не рекомендуется исследовать для диагностики нВДКН уровни дигидротестостерона, андростендиола глюкоронида, 17-кетостероидов мочи [35].

Забор крови на 17ОНП проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5–7 дня), при аменорее — в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики нВДКН. В случае значений базального 17ОНП более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз ВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17ОНП (6–30 нмоль/л или 2–10 нг/мл — так называемая серая зона), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо проводить дополнительный стимулирующий тест с тетракозактидом — синтетическим аналогом АКТГ, что является золотым стандартом диагностики ВДКН во всем мире (табл. 1, 2) [33, 34, 36, 37].

При положительных или сомнительных результатах определения 17ОНП или теста с тетракозактидом,

Таблица 1. Диагностика ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17ОНП		
<6 нмоль/л (<2 нг/мл)	6–30 нмоль/л (2–10 нг/мл)	>30 нмоль/л (>10 нг/мл)
<b>Дополнительная диагностика не требуется</b>	<b>Показано проведение пробы с тетракозактидом</b>	
	<30 нмоль/л (<10 нг/мл)	>30 нмоль/л (>10 нг/мл)
Патологии не выявлено		Неклассическая ВДКН

Таблица 2. Протокол проведения пробы с тетракозактидом-депо

Протокол проведения пробы с тетракозактидом-депо:
- исходно исследуется базальный уровень 17ОНП утром в раннюю фолликулярную фазу цикла;
- после забора крови глубоко внутримышечно вводится 1 мг тетракозактида-депо;
- через 12 и/или 24 часа исследуются уровни 17ОНП и кортизола.

а также в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генотипирование в сертифицированной лаборатории.

ВДКН является аутосомно-рецессивным заболеванием, поэтому для подтверждения диагноза необходимо, чтобы было выявлено одновременно 2 мутации в определенных положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо 2 разные мутации в гетерозиготном положении). При выявлении лишь одной гетерозиготной мутации человек считается здоровым гетерозиготным носителем, и лечения не требуется.

#### Диагностика дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы

Диагностику дефицита 11 $\beta$ -гидроксилазы рекомендуется проводить по уровню 11-дезоксикортизола в сыворотке крови у пациентов с нетипичным течением ВДКН или появлением артериальной гипертензии.

В рутинной практике это возможно сделать только в ходе проведения мультистероидного анализа. При подозрении на гипертоническую форму ВДКН: при низком уровне калия и активности ренина плазмы вне приема МК или передозировки ГК, при повышении артериального давления у пациентов с ранее выявленной вирильной формой заболевания, а также при отсутствии типичных мутаций в гене *CYP21* пациента необходимо направить в специализированные центры для уточнения диагноза и подбора терапии.

#### Инструментальная диагностика при классических формах дефицита 21-гидроксилазы и 11 $\beta$ -гидроксилазы

Рекомендуется использовать такие методы инструментальной диагностики, как УЗИ, КТ, денситометрию, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с целью оценки осложнений заболевания и длительной заместительной терапии глюкокортикостероидами.

Инструментальная диагностика у взрослых пациентов направлена на выявление вторичных образований в надпочечниках, особенно при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе (УЗИ, КТ надпочечников). Необходимый этап — оценка состояния репродуктивной системы, используемые скрининговые методики — УЗИ

органов малого таза у женщин (выявление поликистоза яичников), тестикул у мужчин (диагностика образований яичек из остаточной надпочечниковой ткани (TART)). При первичном обращении пациента проводится инструментальная оценка состояния минеральной плотности костной ткани (проведение денситометрии минимум 2 отделов — позвоночника, проксимального отдела бедренной кости). Необходимо помнить о важности мониторинга состояния желудочно-кишечного тракта пациентов — проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, т.к. пациенты находятся на пожизненной терапии глюкокортикостероидами.

#### Редактирование генома эмбрионов

Потенциальной профилактикой тяжелых наследственных заболеваний с ограниченными возможностями терапии, таких как врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВДКН), может стать редактирование генома эмбрионов. Технологии программируемых нуклеаз, в частности CRISPR/Cas9, теоретически позволяют осуществлять коррекцию патогенных вариантов уже на стадии зиготы, что открывает перспективу полного устранения заболевания у будущего потомства [38, 39].

Научные исследования демонстрируют принципиальную осуществимость данного подхода, включая работы по изучению раннего эмбриогенеза человека. Однако на пути клинической реализации сохраняются существенные методологические сложности. Ключевыми проблемами являются мозаицизм редактирования, временная динамика активности нуклеаз и сложности предимплантационного контроля результатов [38–40]. Международное научное сообщество проявляет осторожный подход к вопросам клинического применения наследуемого редактирования генома. Ведущие экспертные организации, включая ВОЗ, акцентируют внимание на необходимости поэтапного и прозрачного развития исследований в этой области при обеспечении строгого этического контроля. Особое значение придается вопросам безопасности, определению критериев допустимости вмешательства и созданию эффективных механизмов общественного обсуждения [41].

**Таблица 3.** Частотное распределение различных генотипов и генетически-фенотипические корреляции у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в РФ

Мутация	Процент встречаемости	Форма заболевания (%)
<i>I2spl/I2spl</i>	47%	Сольтеряющая 85% Вирильная 15%
<i>I172N/I172N</i>	33%	Сольтеряющая 21% Вирильная 78%
<i>E3del/E3del</i>	5%	Сольтеряющая 100%
<i>R356W/R356</i>	5%	Сольтеряющая 100%
<i>Q318X/Q318/X</i>	2%	Сольтеряющая
<i>I2spl/I172N</i>	2%	Сольтеряющая
<i>I2spl/P30L</i>	2%	Вирильная
<i>I2spl/V281L</i>	2%	Вирильная
<i>I172N/R356W</i>	2%	Вирильная

В контексте ВДКН редактирование генома эмбрионов в настоящее время остается преимущественно предметом фундаментальных исследований. Существующие клинические подходы, такие как ПГД и пренатальная диагностика, продолжают оставаться основными методами профилактики заболевания, в то время как технологии геномного редактирования требуют дальнейшего изучения.

#### Генетические исследования

При точечных мутациях и сохранении до 50% активности фермента развивается неклассическая форма ВДКН. В случае гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией (табл. 3) [37].

Особенности строения гена *CYP21A2*, а именно наличие в непосредственной близости псевдогена *CYP21A1*, приводят к тому, что примерно за 90% случаев ВДКН отвечают 12 наиболее частых патогенных вариантов, образовавшихся в результате рекомбинации генов. С целью удешевления и ускорения исследования разработаны методики аллель-специфической ПЦР для определения наиболее частых мутаций. Однако этот метод имеет ряд ограничений: он не позволяет выявить спорадические патогенные варианты. С помощью него невозможно различить гомо- и гемизиготные варианты, что может играть принципиальное значение при генетическом консультировании при планировании беременности. Более точным и предпочтительным методом генетической диагностики является секвенирование гена *CYP21A2*, т.к. оно позволяет определить спорадические патогенные варианты. Так, при неклассических формах ВДКН возможна идентификация как патогенных вариантов, приводящих к незначительной потере функции белка, так и вариантов, ответственных за полную инактивацию белка.

Однако, как и аллель-специфическая ПЦР, при выявлении двух и более мутаций секвенирование не позволяет определить, находятся ли они в комплаунд-гетерозиготе или в одном положении гена. Кроме того, сложность в диагностике представляет определение количества копий гена, больших делеций и перестроек. При подозрении на подобные случаи можно использовать коли-

чественную ПЦР в реальном времени или мультиплексную лигазозависимую амплификацию (MLPA). В связи с вышеперечисленными сложностями, несоответствие лабораторных, клинических и генетических параметров не может являться показанием к снятию диагноза ВДКН. В таких спорных случаях большинство исследователей рекомендуют проводить диагностику с использованием нескольких молекулярно-генетических методов, а также проводить генетическое исследование родителей пациентов [33, 37, 42–49].

#### ПРИНЦИПЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

##### Заместительная терапия глюкокортикоидами

При классических формах дефицита 21-гидроксилазы (вирильной, сольтеряющей), которые проявляются дефицитом кортизола, показана терапия ГК. Основные цели лечения:

- 1) подавить избыточный синтез надпочечниковых андрогенов;
- 2) подобрать режим и дозы ГК так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому ритму кортизола и при этом значительно не нарушали качество жизни пациента (удовлетворительное общее самочувствие, способность вести свою обычную профессиональную деятельность и максимально приближенный к обычному образ жизни);
- 3) избежать развития адреналового криза;
- 4) избежать хронической передозировки и ее отдаленных нежелательных эффектов (остеопороз, повышение кардиоваскулярных рисков, метаболический синдром).

Наиболее физиологичным препаратом для терапии дефицита ГК при ВДКН является таблетированный гидрокортизон. Гидрокортизон обладает как глюкокортикоидным, так и минералокортикоидным действием. При терапии гидрокортизоном определенные сложности возникают из-за относительно короткого периода действия препарата (табл. 4). При двухразовом приеме достаточно типичны жалобы пациентов на слабость в вечерние часы и рано утром до приема таблеток [50].

Таблица 4. Лекарственные препараты для лечения ВДКН, фармакокинетика

Названия препарата	Продолжительность действия	Период полувыведения	Период полураспада
Гидрокортизон	короткая	90 минут	6–12 часов
Преднизолон, метилпреднизолон	средняя	200 минут	12–36 часов
Дексаметазон, триамциналон	длительная	250 минут	36–48 часов

Отрицательным свойством синтетических препаратов (преднизолон, дексаметазон) является их относительно узкий терапевтический диапазон. С особой осторожностью следует назначать препараты длительного действия (особенно дексаметазон), при использовании которых высок риск передозировки и ее последствий.

В отличие от активных ГК гидрокортизона и преднизолона, для активации кортизона ацетата требуется фермент печени 11-гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа. Поэтому заместительная терапия кортизона ацетатом может приводить к значительной фармакокинетической вариабельности и не рекомендуется при ВДКН [51].

Препаратом выбора у детей и подростков является исключительно гидрокортизон, поскольку при лечении синтетическими препаратами отмечается задержка роста [52].

Согласно последним результатам исследований, физиологическая суточная секреция кортизола составляет 5–8 мг/м<sup>2</sup>, что существенно ниже, чем считали ранее — 10–12 мг/м<sup>2</sup>. Таким образом, с учетом метаболизма препарата гидрокортизона, эквивалентная суточная доза должна составлять 15–25 мг. В отдельных случаях возможно увеличение дозы препарата.

Фармакокинетическое исследование показало, что уровень гидрокортизона резко повышается через 1–2 часа после приема и быстро снижается до очень низких значений через 5–7 часов. Чтобы воспроизвести циркадный ритм, ГК обычно назначаются в два или три приема, в редких случаях — в четыре приема, приблизительно через каждые 5–6 часов с перераспределением самой высокой дозы (приблизительно 1/2 или 2/3) на утро, сразу после пробуждения, и самой низкой в последний прием. Прием последней дозы препарата должен назначаться не позднее, чем за 4–6 часов до сна, чтобы не спровоцировать бессонницу и нарушение чувствительности к инсулину. Согласно результатам многочисленных исследований, 3- и 4-кратные режимы дозирования более физиологичны и предпочтительны для заместительной терапии глюкокортикоидной недостаточности, однако менее частое дозирование может ассоциироваться с лучшей комплаентностью пациентов. Как альтернатива гидрокортизону, особенно в тех случаях, когда не удается достичь супрессии утренней гиперсекреции андрогенов или у пациента нет улучшения с точки зрения качества жизни и работоспособности, или пациенту тяжело придерживаться многократного режима дозирования, возможно назначение преднизолона (5–7,5

мг/сутки), перорально дважды в день, дексаметазона в дозе 0,25–0,5 мг один раз в день или метилпреднизолона (4–6 мг/сутки) дважды в день [34]. Нередко с целью супрессии гиперсекреции надпочечниковых андрогенов пациентам с ВДКН назначаются супрафизиологические дозы ГК, что может приводить к развитию ятрогенного гиперкортицизма.

К сожалению, надежные лабораторные критерии адекватности заместительной (т.е. направленной на достижение компенсации глюкокортикоидной недостаточности) терапии ВДКН глюкокортикоидами на сегодняшний день отсутствуют, и подбор терапии базируется практически исключительно на данных клинической картины и опыте врача. Исследование уровня кортизола в крови на фоне лечения не целесообразно, однако может применяться, чтобы адекватно подобрать дозу, если подозревается синдром мальабсорбции или нарушение метаболизма кортизола, например, при приеме лекарственных средств, которые влияют на период его полураспада. Измерение АКТГ плазмы для контроля за терапией не рекомендуется, так как в норме в течение суток фиксируются значительные колебания уровня гормона, который может повышаться и при адекватном лечении, особенно при приеме ГК короткого действия.

Можно выделить следующие критерии адекватности глюкокортикоидной терапии ВДКН (в отношении компенсации глюкокортикоидной недостаточности):

- минимально выраженные жалобы на слабость, дневную сонливость, снижение работоспособности и концентрации внимания;
- отсутствие жалоб на снижение аппетита, тошноту, признаков передозировки (нарастание веса и отеков, кушингоидизация, остеопения, остеопороз, нарушение углеводного и липидного обменов, бессонница) и выраженной гиперпигментации кожи (или ее нарастания);
- поддержание нормальной массы тела и АД.

Однако для оценки адекватности супрессии секреции надпочечниковых андрогенов проводится исследование следующих показателей: андростендион, 17ОНР и тестостерон. Недавно обнаружено, что такие метаболиты, как 21-дезоксикортизол и 11-оксистероиды, могут более точно отражать продукцию андрогенов при ВДКН. Стероиды могут быть определены в крови, слюне, моче или высушенных образцах крови на фильтровальной бумаге. При этом золотым стандартом для измерения содержания гормонов в крови и слюне является ЖХ-МС/МС, в то время как для определения

гормонов в моче рекомендуется газовая хроматография-масс-спектрометрия. При оценке результатов исследований необходимо учитывать циркадный ритм секреции, а также время приема ГК. При этом супрессия уровня 17ОНП не является целью лечения, а напротив, свидетельствует о передозировке. Интерпретация уровня андростендиона должна осуществляться с учетом пола и возраста пациента.

При адекватном лечении у пациентов с ВДКН фиксируются уровни 17ОНП и андростендиона на верхней границе или немного выше верхней границы референсного интервала. Однако клиницисты не должны ориентироваться исключительно на результаты лабораторных исследований, необходимо в первую очередь оценивать клиническую картину заболевания, в частности регулярность менструального цикла и симптомы избытка андрогенов у женщин [34].

С целью профилактики аддисонического криза (острый гипокортицизм; острая НН — жизнеугрожающее осложнение классических форм ВДКН, возникающее при несоответствии уровня кортизола увеличенной потребности в нем) рекомендуется корректировать дозу ГК в определенных условиях (табл. 5) [53].

Несмотря на оптимальную заместительную терапию, значительное количество пациентов продолжают предъявлять объективные и субъективные жалобы: симптомы передозировки и декомпенсации, снижение работоспособности и физической активности, особенно у женщин, ухудшение общего состояния здоровья, метаболические и сердечно-сосудистые осложнения, включая артериальную гипертензию. Новые препараты с модифицированным высвобождением гидрокортизона в некоторой степени имитируют циркадный ритм секреции эндогенного кортизола [54]. Препараты с двойным и медленным (отсроченным) высвобождением максимально приблизились к этому.

Так, гидрокортизон двойного высвобождения одобрен для применения в ряде европейских стран с конца 2012 г. Препарат выпускается в дозах 5 и 20 мг и состоит из наружной оболочки, содержащей гидрокортизон быстрого высвобождения, и внутреннего ядра с гидрокортизоном замедленного высвобождения. Препарат принимается однократно утром [55]. В когорте пациентов с ВДКН, которые были переведены на данный препарат, отмечено улучшение липидного профиля, однако, несмотря на увеличение эквивалентной дозы гидрокортизона, контроль заболевания ухудшился (зафиксирована тенденция к повышению уровней 17ОНП и андростендиона) [56].

Гидрокортизон медленного высвобождения состоит из внутреннего ядра с гидрокортизоном, покрытым рН-чувствительным слоем с замедленным высвобождением. В результате приема препарата пиковый выброс кортизола отмечается в отсроченном периоде и менее выражен. На основании фармакокинетической модели, физиологический уровень кортизола может быть достигнут при приеме 15 или 20 мг препарата в 23:00 и меньшей дозы 10 мг в 07:00 [51]. Согласно данным клинического исследования 2 фазы, профиль кортизола при приеме гидрокортизона медленного высвобождения (в начальной дозе 10 мг в 07:00 и 20 мг в 23:00 с дальнейшей титрацией) у пациентов с ВДКН был приближен

к физиологическому. Более того, на фоне данной терапии отмечено уменьшение потребности в суточной дозе гидрокортизона. В исследовании препарат назначался пациентам в капсулах по 5, 10 или 20 мг [54].

Не менее важным аспектом терапии препаратом замедленного высвобождения является более эффективное снижение пика выброса АКГ и надпочечниковых андрогенов. Терапия данным препаратом приводила к нормализации уровней 17ОНП и андростендиона [54], а также к значимому снижению уровня их метаболитов в моче [57], несмотря на снижение эквивалентной дозы.

В 2019 г. завершилось многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3-й фазы данного препарата (включено 122 пациента с ВДКН, получавших гидрокортизон медленного высвобождения или стандартную терапию различными препаратами глюкокортикоидов в течение 6 месяцев). Примечательно, что на фоне стандартной терапии в 4,92% случаев развился аддисонический криз, тогда как на фоне приема препарата отсроченного высвобождения данное состояние не развилось ни у одного пациента [58].

#### **Заместительная терапия минералокортикоидами**

Сольтертяющая форма ВДКН подразумевает обязательное комбинированное назначение препаратов глюко- и минералокортикоидов. Типичной ошибкой при проведении заместительной терапии сольтертяющей формы ВДКН является назначение монотерапии глюкокортикоидами, в лучшем случае гидрокортизоном, но чаще всего преднизолоном. В этой ситуации увеличение дозы препарата состояние больных не нормализует, а приводит в ряде случаев к развитию экзогенного синдрома Кушинга [59].

Современная заместительная терапия ВДКН минералокортикоидами подразумевает использование только одного препарата — флудрокортизона. Флудрокортизон обычно назначается утром, так как уровень эндогенного альдостерона в норме является самым высоким в это время, после перемены положения тела из горизонтального в вертикальное. Период полувыведения флудрокортизона составляет 18–36 часов, что позволяет назначать препарат однократно. Стартовая доза обычно составляет 50–100 мкг. Поддерживающая суточная доза для взрослых и подростков обычно составляет 50–200 мкг и зависит от потребления/потери жидкости и электролитов. У детей чувствительность к МК ниже, поэтому требуются более высокие дозы флудрокортизона по сравнению теми, что рассчитаны на взрослых. При чрезмерном потоотделении, например, в условиях жаркого климата, необходимо временное увеличение дозы на 50–100% и увеличение потребления соленых продуктов. На фоне терапии преднизолоном и тем более дексаметазоном, который не обладает минералокортикоидной активностью, может потребоваться доза флудрокортизона больше, чем на фоне лечения гидрокортизоном. Необходимо учитывать, что лакрица и грейпфрутовый сок усиливают минералокортикоидный эффект гидрокортизона и должны исключаться из употребления, а фенитоин усиливает метаболизм флудрокортизона, в связи с чем дозу препарата приходится увеличивать [60].

Таблица 5. Коррекция заместительной терапии при первичной надпочечниковой недостаточности [72–75]

Условие	Действие
<b>Госпитализация на усмотрение лечащего врача</b>	
Сильный эмоциональный стресс	Кратковременный: коррекция не требуется (возможен дополнительный прием 10 мг гидрокортизона за 1 час до стрессовой ситуации) Длительный выраженный стресс: увеличение суточной дозы гидрокортизона на 10–20 мг
Сменная работа	Адаптация дозы глюкокортикоидов в соответствии с режимом сна и бодрствования
Лихорадка, нетяжелые травмы, умеренная боль	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при $t$ 38 °С, в 3 раза — при $t$ 39 °С до нормализации (обычно 2–3 дня); повышенное употребление электролитсодержащих жидкостей. Возвращение к исходной терапии после выздоровления: в течение 1–2 дней, если доза удваивалась, и в течение 2 дней, если доза утраивалась
Гастроэнтерит, пищевая токсикоинфекция (особенно при рвоте и поносах) или травма, сильная боль	Раствор гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) внутримышечно 100 мг в сутки (например, утром 50 мг, днем 25 мг и вечером 25 мг) до полного выздоровления; вернуться к базисной заместительной терапии в течение 1–2 дней при отсутствии осложнений
Стоматологические процедуры	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза за 2 часа до проведения стоматологических процедур длительностью менее часа под местной анестезией. Со следующего дня — возвращение к прежней схеме лечения при отсутствии осложнений. Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза или внутривенное или внутримышечное введение 25–50 мг раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) за 2 часа до проведения стоматологических процедур длительностью более часа под местной анестезией. Со следующего дня при отсутствии осложнений — возвращение к прежней схеме лечения, если доза не увеличивалась больше чем в 2 раза. В противном случае — снижение до стандартной дозы постепенно в течение 2–3 дней
Малоинвазивные несложные вмешательства (например, эзофагогастродуоденоскопия)	Внутримышечное введение раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) в дозе 25–50 мг в сутки (например, 25 мг до вмешательства и, при необходимости, 25 мг после вмешательства) с последующим переходом к привычной схеме лечения на следующий день после вмешательства
Любая жизнеугрожающая ситуация до госпитализации	Внутривенное болюсное (или внутримышечное) введение раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) в дозе 100 мг
<b>Госпитализация обязательна</b>	
Артериография (коронарография) и другие сложные малоинвазивные вмешательства	Непосредственно перед процедурой — внутривенное или внутримышечное введение 100 мг раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия). После исследования — в течение суток таблетированный гидрокортизон в удвоенной дозе с последующим переходом к привычной схеме лечения
Подготовка к колоноскопии	Перед началом подготовки — внутривенное или внутримышечное введение 25 мг раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия). Непосредственно перед и после процедуры — внутривенное или внутримышечное введение 25 мг раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия). После исследования — в течение суток таблетированный гидрокортизон в удвоенной дозе с последующим переходом к привычной схеме лечения
Тяжелые инфекции (пневмония, пиелонефрит)	Раствор гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) внутривенно 25 мг каждые 8 часов до полного выздоровления; вернуться к базисной заместительной терапии в течение 1–2 дней при отсутствии осложнений

Условие	Действие
<b>Госпитализация обязательна</b>	
Хирургическое лечение (несложное)	Внутривенное введение раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) в дозе 75 мг в сутки (например, 25 мг каждые 8 часов); вернуться к базисной заместительной терапии в течение 1–2 дней при отсутствии осложнений
Большое хирургическое вмешательство под общим наркозом, роды (кесарево сечение)	<p>Внутривенное введение раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) в дозе 100 мг болюсно (непосредственно до операции/в начале активных родов (расширение шейки матки на 4 см и/или схватки каждые 5 минут в течение часа)), далее непрерывное введение 200 мг в сутки (или по 50 мг каждые 6 ч внутривенно или внутримышечно); непрерывное внутривенное введение жидкостей (5%-ный раствор декстрозы и 0,20%-ный или 0,45%-ный раствор натрия хлорида).</p> <p>1-й день после операции — внутримышечное введение раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) в дозе 100 мг в сутки (25 мг каждые 6 часов); при плохом самочувствии, низком артериальном давлении дозу можно увеличить на 50–100%.</p> <p>Далее, при отсутствии осложнений — постепенно (уменьшение на 30% в сутки) вернуться к базисной заместительной терапии в течение 5–7 дней. В зависимости от возможности энтерального питания, переход на таблетированную терапию.</p> <p>Исследование уровней калия, натрия, глюкозы в крови</p>
Болезни, которые требуют интенсивной терапии (реанимационные мероприятия), например, септический шок	Непрерывное введение раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) 200 мг в сутки (или по 50 мг каждые 6 ч внутривенно или внутримышечно); далее при улучшении состояния пациента ежедневное снижение дозы раствора гидрокортизона на 30% с последующим переводом на таблетированный гидрокортизон в комбинации с флудрокортизоном
Тяжелые неинфекционные заболевания: инфаркт миокарда, панкреатит, тяжелая травма	Раствор гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) 150 мг в сутки внутривенно (например, 50 мг каждые 8 ч) до нормализации состояния; далее при улучшении состояния пациента ежедневное снижение дозы раствора гидрокортизона на 30% с последующим переводом на таблетированный гидрокортизон в комбинации с флудрокортизоном
Аддисонический криз	<p>Внутривенное болюсное введение раствора гидрокортизона (в виде гидрокортизона сукцината натрия) в дозе 100 мг, далее непрерывное введение 200 мг в сутки; на следующий день — 200 мг в сутки; далее, при улучшении состояния пациента, ежедневное снижение дозы раствора гидрокортизона на 30% (150 мг, 100 мг, 75 мг, далее 50 мг) с последующим переводом на таблетированный гидрокортизон в дозе 30 мг в комбинации с флудрокортизоном в начальной дозе 100 мкг;</p> <p>внутривенное введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида 1000 мл в течение первого часа или 5%-ного раствора декстрозы в 0,9%-ном растворе натрия хлорида, далее непрерывное внутривенное введение 0,9%-ного раствора натрия хлорида при необходимости;</p> <p>контроль гемодинамики;</p> <p>ежедневное (при наличии показаний — чаще) исследование уровней натрия, калия и глюкозы в крови.</p> <p>Эквивалентные дозы раствора преднизолона составляют: в первые сутки — 75 мг, на следующие сутки — 50 мг, далее — 30 мг, 20 мг, 10 мг. Флудрокортизон в дозе 100 мкг — после достижения дозы преднизолона менее 12,5 мг.</p> <p>Эквивалентные дозы раствора дексаметазона составляют: в первые сутки — 12 мг, на следующие сутки — 8 мг, далее — 6 мг, 4 мг, 3 мг, 2 мг, 1 мг. Флудрокортизон в дозе 100 мкг — с первых суток лечения</p>

Таблица 6. Клинические проявления гипокалиемии

Нарушения	Проявление
Нервно-мышечные	слабость, запоры, депрессия, обморочное состояние
Кардиологические	аритмии, усиление токсичности сердечных гликозидов, изменение ЭКГ (снижение ST сегмента, уменьшение/инверсия зубца Т, удлинение P-R интервала, увеличение зубца U)
Почечные	ухудшение концентрирующей способности, приводящее к полиурии и полидипсии, распад мышечной ткани сопровождается повышением креатинина в моче
Метаболизма	алкалоз

Компенсация минералокортикоидной недостаточности оценивается по клинико-лабораторным показателям:

- нормальные уровни калия и натрия плазмы;
- в верхнем референсном диапазоне или умеренно повышенный уровень активности ренина плазмы (или прямого ренина);
- нормальное артериальное давление;
- отсутствие отеков, ортостатической гипотензии (измеряется артериальное давление сидя и стоя), головокружений, тяги к соленым продуктам.

После начала терапии флудрокортизоном у некоторых пациентов развиваются легкая отечность. Это явление не следует воспринимать как основание для отмены препарата, спустя несколько дней (максимум неделю) оно обычно саморазрешается.

Благодаря мощным минералокортикоидным и сользадерживающим свойствам флудрокортизон используется также в лечении идиопатической гипотонической болезни и ортостатической артериальной гипотонии.

Передозировка минералокортикоидными препаратами приводит к развитию отеков, повышению артериального давления и гипокалиемии (табл. 6).

В тяжелых случаях передозировки рекомендуется временно прекратить прием флудрокортизона и увеличить дозу ГК, проводить дегидратацию и борьбу с гипокалиемией, которая купируется введением раствора хлорида калия на 5%-ном растворе глюкозы. При отеке мозга с осторожностью применяют мочегонные средства.

У пациентов с сольтеряющей формой ВДКН и артериальной гипертензией необходимо оценивать адекватность и минерало-, и глюкокортикоидной терапии, так как передозировка любого из препаратов может повышать артериальное давление. При артериальной гипертензии необходимо уменьшить дозу флудрокортизона, а если артериальное давление остается повышенным и нет отеков, необходимо назначить гипотензивную терапию, а лечение флудрокортизоном продолжить. У пациентов с ВДКН и артериальной гипертензией преимущественно должны назначаться гипотензивные препараты, купирующие вазоконстрикторный эффект ангиотензина II: блокаторы рецептора ангиотензина II или блокаторы ангиотензинпревращающего фермента. Препаратами второго ряда являются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Мочегонные препараты назначаются в исключительных случаях, а блокаторы минералокортикоидных рецепторов протипопоказаны [60].

#### Лечение неклассической формы ВДКН

- Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендуется проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности.
- У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности рекомендуется применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогены.
- Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется.
- Лечить мужчин с нВДКН не рекомендуется.

#### Новое в терапии ВДКН

Новым подходом к терапии ВДКН является блокада гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в частности АКТГ, как главного стимулятора коры надпочечников. Такая терапия по-прежнему требует назначения ГК для восполнения дефицита кортизола. Однако данная схема «блокируй-замещай» благодаря более эффективной супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы позволяет уменьшить дозу ГК [51].

В этой связи представляется перспективным применение антагонистов рецепторов кортикотропин-рилизинг-гормона, который является основным регулятором синтеза и секреции АКТГ. Нарушение секреции АКТГ позволяет, соответственно, снизить секрецию надпочечниковых андрогенов без назначения супрафизиологических доз ГК [51].

Так, согласно результатам проведенных исследований, терапия антагонистом рецепторов к кортикотропин-рилизинг-гормону 1 типа тильдасерфонтом позволила снизить уровни АКТГ, андростендиона и 17ОНП у пациентов с неудовлетворительным контролем заболевания, но не влияла на уровни андростендиона и 17ОНП у пациентов с удовлетворительным контролем [61].

Терапия другим антагонистом рецепторов к кортикотропин-рилизинг-гормону 1 типа, кринсерфонтом, также приводила к дозозависимому снижению уровня АКТГ (медиана изменения показателя 54–66%) и 17ОНП (медиана изменения 21–64%). Также зафиксировано снижение уровня тестостерона у женщин и соотношения андростендион/тестостерон у мужчин [62].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [63] показано, что применение кринсерфонта у пациентов с ВДКН позволило снизить дозу ГК с супрафизиологической до физиологической без увеличения частоты аддисонических кризов.

Согласно данным систематического обзора и метаанализа [64], значимой разницы в выраженности снижения АКТГ у пациентов, получающих кринсерфонт и тильда-серфонт, не выявлено. Однако применение первого препарата позволило достичь более выраженного снижения 17ОНР и андростендиона.

#### Перспективы генетической и клеточной терапии ВДКН

Современные исследования в области терапии дефицита 21-гидроксилазы развиваются по двум основным направлениям: генная терапия, направленная на компенсацию дефектного гена *CYP21A2*, и клеточная терапия, ставящая целью создание и трансплантацию функциональных стероидогенных клеток.

Генная терапия концентрируется на стратегии заместительной экспрессии *CYP21A2* с использованием аденоассоциированных векторов (AAV). Проходят клинические исследования I/II фазы препарата VBP-631 (AAV5-CYP21A2), в рамках которых будет оценена безопасность и переносимость терапии, возможность снижения дозировок или отказа пациентов с классической формой ВДКН от заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами [65].

Успешное использование AAV ранее было продемонстрировано как на клеточных культурах пациентов, так и на животных моделях. Особый интерес представляет концепция «гепато-адренальной кооперации», согласно которой экспрессия *CYP21A2* в клетках печени способна частично компенсировать нарушенный стероидогенез в надпочечниках [66, 67]. Несмотря на обнадеживающие результаты, перед широким внедрением метода предстоит решить ряд ключевых задач: обеспечить эффективную доставку вектора именно в кору надпочечников, добиться долговременной стабильности экспрессии гена, а также минимизировать потенциальный иммунный ответ на капсид вектора или трансген. Для адекватной оценки этих параметров критически важным является развитие релевантных доклинических моделей, адекватно воспроизводящих заболевание [68].

Клеточные подходы предлагают альтернативное решение, нацеленное на восстановление физиологического регуляторного узла, секретирующего кортизол. В рамках этого направления успешно получены индуцированные стероидогенные клетки человека (hiSC) как из соматических клеток пациентов, так и из линий плюрипотентных клеток. hiSC клетки демонстрируют экспрессию ключевых стероидогенных ферментов и способны синтезировать кортикостероиды *in vitro*. Текущие исследования сосредоточены на оптимизации протоколов дифференцировки, поиске идеального клеточного источника и разработке методов трансплантации, включая использование защищающих капсул для предотвращения отторжения [69, 70].

Параллельно исследуются и более инновационные стратегии, такие как доставка генетических конструкций с помощью липидных наночастиц и редактирование генома *in vivo* или *ex vivo*. Однако применительно к ВДКН эти подходы пока находятся на ранних стадиях разработки и сталкиваются с проблемами эффективного таргетинга коры надпочечников и обеспечения долгосрочной безопасности [71].

Таким образом, современная парадигма лечения ВДКН постепенно смещается от пожизненной гормональной терапии глюко- и минералокортикоидами в сторону методов, направленных на устранение генетической причины заболевания. Несмотря на существующие вызовы, связанные с безопасностью, таргетной доставкой и стабильностью эффекта, активное развитие доклинических моделей и регенеративной медицины формирует прочный фундамент для создания принципиально новых методов лечения ВДКН.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный этап изучения ВДКН характеризуется значительным углублением представлений о молекулярно-генетических основах заболевания. Достижения в области генетики, прежде всего картирование и клонирование гена *CYP21A2*, объяснение механизмов конверсии и крупных перестроек в RCCX-локусе, позволили перейти к созданию точных систем диагностики, включая неонатальный скрининг и пренатальную диагностику. Тем не менее ВДКН остается трудно корректируемой патологией, при которой пожизненная гормональная терапия зачастую не позволяет достичь оптимального метаболического контроля. Хроническая гиперпродукция андрогенов, эпизоды ятрогенного гиперкортицизма на фоне неоптимальной медикаментозной терапии, а также постоянный риск развития аддисонических кризов при интеркуррентных заболеваниях значительно снижают качество жизни пациентов и определяют высокую частоту отдаленных осложнений. Ближайшие перспективы связаны не с революционной заменой существующей терапии, а с ее оптимизацией. К таковой можно отнести внедрение препаратов гидрокортизона с модифицированным высвобождением, более адекватно воспроизводящих физиологический циркадный ритм секреции кортизола, а также клиническое апробирование новых схем лечения, в частности комбинации заместительных доз глюкокортикоидов с антагонистами кортикотропин-рилизинг-гормона. Перспективы дальнейших исследований связаны с развитием методов генной и клеточной терапии, направленных на устранение первичной причины заболевания. Таким образом, несмотря на достигнутый прогресс, ВДКН продолжает оставаться серьезной медико-социальной проблемой, решение которой требует дальнейших комплексных исследований, направленных на совершенствование методов контроля заболевания и улучшение долгосрочных клинических исходов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- De Crecchio L. Sopra un caso di apparenze virili in una donna. // *Morgagni*. 1865
- Delle Piane L, Rinaudo PF, Miller WL. 150 Years of Congenital Adrenal Hyperplasia: Translation and Commentary of De Crecchio's Classic Paper from 1865. *Endocrinology*. 2015;156(4):1210-1217. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1879>
- Gallais A. *Le Syndrome genito-surrenal*. These de Paris. 1912
- Bartter FC, Albright F, Forbes AP, et al. The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia: an attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern. *J Clin Invest*. 1951;30(3):237-251. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI102436>
- Wilkins L, Lewis RA, Klein R, Rosenberg E. The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1950;86(4):249-252
- Wilkins L, Lewis RA, Klein R, et al. Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1951;11(1):1-25. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-11-1-1>
- Bongiovanni AM. In vitro hydroxylation of steroids by whole adrenal homogenates of beef, normal man, and patients with the adrenogenital syndrome. *J Clin Invest*. 1958;37(10):1342-1347. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI103722>
- Bongiovanni AM, Eberlein WR. Clinical and metabolic variations in the adrenogenital syndrome. *Pediatrics*. 1955;16(5):628-636
- Bongiovanni AM, Eberlein WR, Cara J. Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1954;14(4):409-422. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-14-4-409>
- White PC, Grossberger D, Onufer BJ, et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(4):1089-1093. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.4.1089>
- White PC, New MI, Dupont B. Cloning and expression of cDNA encoding a bovine adrenal cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(7):1986-1990. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.81.7.1986>
- Kim JH, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. Molecular basis and genetic testing strategies for diagnosing 21-hydroxylase deficiency, including CAH-X syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;28(2):77-86. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2346088.044>
- Верещинский А.О. Надпочечно-половой синдром с точки зрения хирургической патологии и терапии. // *Вестник хирургии*. — 1923. — Т.4. — №3. — С.207-219. [Vereshchinskii AO. Nadpochechno-polovoi sindrom s tochkii zreniya khirurgicheskoi patologii i terapii. *Vestnik khirurgii*. 1923;4(3):207-219. (in Russ.)]
- Шершевский Н.А. *Клиническая эндокринология*. Москва: Медгиз; 1946. [Shershevskii NA. *Klinicheskaya endokrinologiya*. Moscow: Medgiz; 1946. (in Russ.)]
- Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, et al. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxypregesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(5):1003-1008. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-45-5-1003>
- Held PK, Bird IM, Heather NL. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Review of Factors Affecting Screening Accuracy. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(3):67. doi: <https://doi.org/10.3390/ijns6030067>
- Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, et al. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37(4):650-667
- Azziz R, Dewailly D, Overbach D. Clinical review 56: Nonclassical adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):810-815. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.78.4.8157707>
- Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1570-1578. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1582>
- Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 2022;43(1):91-159. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab016>
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485-487. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0)
- Wright CF, Wei Y, Higgins JP, Sagoo GS. Non-invasive prenatal diagnostic test accuracy for fetal sex using cell-free DNA: a review and meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2012;5:476. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-476>
- Baumgartner-Parzer S, Witsch-Baumgartner M, Hoepfner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(10):1341-1367. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0653-5>
- Liu Y, He Z, Zhang Y, et al. The spectrum of CYP21A2 gene mutations in patients with classic salt wasting form of 21-hydroxylase deficiency in a Chinese cohort. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(11):e1501. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1501>
- Yuan D, Chen J, Wang Y, et al. Improved Genetic Characterization of Congenital Adrenal Hyperplasia by Long-Read Sequencing Compared with Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Plus Sanger Sequencing. *J Mol Diagn*. 2024;26(9):770-780. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2024.05.009>
- Aryavand M, Asbagh A, Rezaei S, et al. The association between the amount of fetal fraction in cell-free DNA testing and adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed*. 2025;22(11):919-926. doi: <https://doi.org/10.61186/ijrm.22.11.919>
- Deng C, Liu S. Factors Affecting the Fetal Fraction in Noninvasive Prenatal Screening: A Review. *Front Pediatr*. 2022;10:812781. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.812781>
- Hanson B, Scotchman E, Chitty LS, Chandler NJ. Expanding Access to Noninvasive Prenatal Diagnosis for Monogenic Conditions to Consanguineous Families. *Clin Chem*. 2024;70(5):727-736. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae038>
- New MI, Tong YK, Yuen T, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1022-E1030. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1118>
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Genetics. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2023;120(1):61-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.02.037>
- ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group, Kokkali G, Coticchio G, et al. ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3):hoaa020. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa020>
- ESHRE PGT-M Working Group, Carvalho F, Moutou C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3):hoaa018. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa018>
- Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Уварова Е.В., Есян Р.М., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Шифман Б.М., Фадеев В.В., Бирюкова Е.В., Анциферов М.Б., Суплотова Л.А., Киселева Т.П., Ярмолинская М.И., Сутина Л.В. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т.18. — №3. — С.345-382. [Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyant LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, Uvarova EV, Esayan RM, Andreeva EN, Uzhogova ZA, Kareva MA, Kalinchenko NYu, Shifman BM, Fadeev VV, Biryukova EV, Antsiferov MB, Suplotova LA, Kiseleva TP, Yarmolinskaya MI, Suturina LV. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345-382. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12814>
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-4088. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01865>
- Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у взрослых пациентов: алгоритм диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):70-74. [Molashenko NV, Sazonova AI, Troshina EA. Congenital adrenal hyperplasia in adult patients: diagnostic and treatment algorithm. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):70-74. (in Russ.)] doi: [https://doi.org/10.26442/2075-1753\\_19.4.70-74](https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.4.70-74)

36. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-2136. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66736-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66736-0)
37. Сазонова А.И. *Соматический статус и метаболические нарушения у взрослых пациентов с различными формами ВДКН*: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2013. [Sazonova AI. *Somaticheskii status i metabolicheskie narusheniya u vzroslykh patsientov s razlichnymi formami VDKN*: [dissertation]. Moscow; 2013. (in Russ.).]
38. Гребенщикова Е.Г., Андреев Д.С., Волчков П.Ю. и др. Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(1):86-89. [Grebenshchikova EG, Apryshko VP, Khabarova EA, et al. Human embryo genome editing: an interdisciplinary approach. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):86-92. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1528>
39. Li XJ, Jiang L, Liu D. CRISPR: Established Editor of Human Embryos? *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):295-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.08.007>
40. Zhang Y, Yin T, Zhou L. CRISPR/Cas9 technology: applications in oocytes and early embryos. *J Transl Med*. 2023;21(1):746. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04625-2>
41. WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing. *Human Genome Editing: A Framework for Governance*. Geneva: World Health Organization; 2021
42. Карева М.А. *Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья*: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва; 2019. [Kareva MA. *Vrozhdennaya disfunktsiya kory nadpochechnikov u detei: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyi podkhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya* [dissertation]. Moscow; 2019. (in Russ.)]
43. Deneuve C, Tardy V, Dib A, Mornet E, et al. Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):207-213. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7130>
44. Xu Z, Chen W, Merke DP, McDonnell NB. Comprehensive mutation analysis of the CYP21A2 gene. *J Mol Diagn*. 2013;15(6):745-753. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.06.001>
45. Arriba M, Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Practical Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:834549. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.834549>
46. Németh S, Milete K, Rashedi S, et al. Reverse-hybridization assay for rapid detection of common CYP21A2 mutations in dried blood spots from newborns with elevated 17-OH progesterone. *Clin Chim Acta*. 2012;414:211-214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.014>
47. Costa-Barbosa FA, Carvalho VM, Mendonca BB, et al. Zona fasciculata 21-hydroxysteroids and precursor-to-product ratios in 21-hydroxylase deficiency: Further characterization of classic and non-classic patients and heterozygote carriers. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(8):587-592. doi: <https://doi.org/10.3275/7247>
48. Espinosa Reyes TM, Collazo Mesa T, Licea Puig M, et al. Molecular diagnosis of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):165. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00646-w>
49. Prado MJ, de Lima L, Gomes L, et al. Variant predictions in congenital adrenal hyperplasia caused by mutations in CYP21A2. *Front Pharmacol*. 2022;13:931089. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.931089>
50. Harbeck B, Lehnert H, Bähr V, et al. Glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency – a challenge to physicians? *Endocr J*. 2015;62(5):463-468. doi: <https://doi.org/10.1507/endocr.EJ14-0547>
51. Schröder MAM, Claahsen-van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):631-645. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09720-1>
52. Орлова Е.М. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т.59. — №6. — С.44-49. [Orlova EM. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei i podrostkov s pervichnoi khronicheskoi nadpochechnikovoi nedostatochnost'yu*. *Problemy endokrinologii*. 2013;59(6):44-49. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359644-49>
53. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. *Надпочечниковая недостаточность*. Москва: МИА; 2020. [Yukina MY, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. *Nadpochechnikovaya nedostatochnost'*. Moscow: MIA; 2020. (in Russ.)]
54. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology: Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R115-R124. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0824>
55. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):167-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.009>
56. Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust*. 2008;188(7):409-413. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb01686.x>
57. Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*. 2020;75(5):654-663. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14963>
58. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al. A Phase 2 Study of Chronocort, a Modified-Release Formulation of Hydrocortisone, in the Treatment of Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):1137-1145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3809>
59. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):473-481. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1926>
60. Mazzeo P, Minuto M, Boscaro M, et al. Impact of dual-release hydrocortisone on disease control and metabolism in congenital adrenal hyperplasia: a retrospective cohort study. *Endocrine*. 2025;90(1):329-338. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03968-0>
61. Jones CM, Mallappa A, Reisch N, et al. Modified-Release and Conventional Glucocorticoids and Diurnal Androgen Excretion in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1797-1806. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2855>
62. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, et al. A Phase 3 Study of a Modified-Release Hydrocortisone in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1):OR25-02. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.489>
63. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации для врачей*. Москва: Медпрактика-М; 2003. [Fadeev VV, Mel'nichenko GA. *Nadpochechnikovaya nedostatochnost' (klinika, diagnostika, lechenie). Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei*. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (in Russ.)]
64. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
65. Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, et al. Tildacerfont in Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from Two Phase 2 Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4666-e4679. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab485>
66. Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, et al. Crinecerfont Lowers Elevated Hormone Markers in Adults With 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):801-812. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab749>
67. Auchus RJ, Sarafoglou K, Chan JL, et al. Phase 3 Trial of Crinecerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med*. 2024;391(6):504-514. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404656>
68. Majeed MW, Khokhar MA, Saeed F, et al. CRF1 receptor antagonists in congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of phase 2 open-label and phase 3 clinical trials. *Endocr Metab Sci*. 2025;18:100247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100247>
69. Merke DP, Auchus RJ, Lakhani A, et al. Design of a Phase 1/2 Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-hydroxylase Deficiency Through Administration of an Adeno-Associated Virus (AAV) Serotype 5-Based Recombinant Vector Encoding the Human CYP21A2 Gene. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A82-A82. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.165>

70. Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, et al. Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy for Patients' Fibroblasts, Induced Pluripotent Stem Cells, and a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hum Gene Ther.* 2022;33(15-16):801-809. doi: <https://doi.org/10.1089/hum.2021.282>
71. Graves LE, Edens M, Merke DP, et al. AAV-delivered hepato-adrenal cooperativity in steroidogenesis: Implications for gene therapy for congenital adrenal hyperplasia. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2024;32(2):101232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2024.101232>
72. Glazova O, Parshin V, Fedorova V, et al. Models of Congenital Adrenal Hyperplasia for Gene Therapies Testing. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5365. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24065365>
73. Ruiz-Babot G, Ramamoorthy M, Lane N, et al. Generation of glucocorticoid-producing cells derived from human pluripotent stem cells. *Cell Rep Methods.* 2023;3(11):100627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100627>
74. Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjidemetriou I, et al. Modeling Congenital Adrenal Hyperplasia and Testing Interventions for Adrenal Insufficiency Using Donor-Specific Reprogrammed Cells. *Cell Rep.* 2018;22(5):1236-1249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.003>
75. van Dijk EB, Zwarthoed SHM, de Korte CL, et al. Genome editing in the adrenal gland: a novel strategy for treating congenital adrenal hyperplasia. *Explor Endocr Metab Dis.* 2024;1(3):129-142. doi: <https://doi.org/10.37349/eemd.2024.00012>

Рукопись получена: 25.02.2026. Одобрена к публикации: 04.04.2026. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Кокорина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Kokorina, MD]**; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2408-1362>; eLibrary SPIN: 3207-0497; e-mail: kokorinats@yandex.ru

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

**Нуралиева Нурана Фейзуллаевна**, к.м.н. [Nurana F. Nuralieva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; SPIN-код: 7373-2602; e-mail: nuralieva.nurana@endocrincentr.ru

**Юкина Марина Юрьевна**, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; SPIN-код: 4963-8340; e-mail: yukina.marina@endocrincentr.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.ekaterina@endocrincentr.ru

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

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Воронцова М.В., Кокорина Т.С., Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Врожденная дисфункция коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 23-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13763>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Vorontsova MV, Kokorina TS, Nuralieva NF, Yukina MY, Troshina EA, Melnichenko GA, Mokrysheva. NG. Congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology.* 2026;72(2):23-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13763>

## A CASE REPORT OF A PATIENT WITH THYROID EYE DISEASE INDUCED BY HASHIMOTO'S THYROIDITIS



© Marina H. Khaskhazyan<sup>1\*</sup>, Diana K. Shaghbatyan<sup>2</sup>, Tigran A. Ambartsumyan<sup>3</sup>, Rafael S. Mnatsakanyan<sup>4</sup>, Raffi T. Shahbazyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medline clinic and National Institute of Health Named After Academician S. Avdalbekyan, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>Ophthalmological center after S. V. Malayan, Yerevan, Armenia

<sup>3</sup>Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>Erebuni medical center, Yerevan, Armenia

**BACKGROUND:** Autoimmune thyroid diseases (AITD) result from immune system dysregulation. Among them are Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, etc. Approximately 3% of patients with Hashimoto's thyroiditis may develop orbitopathy. Thyroid eye disease (TED), is an organ-specific autoimmune reaction that primarily affects the eyes and surrounding tissues. The aim of this case report is to present a rare condition of a female patient who was diagnosed with exophthalmos nine years after being diagnosed with Hashimoto's thyroiditis.

**CASE REPORT:** A 45-year-old woman presented to our department with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. Her medical history revealed that she was diagnosed with HT nine years ago and had been receiving L-thyroxine treatment throughout this period. However, her condition remained uncompensated, and in the past year, she developed bilateral exophthalmos as a complication.

**CONCLUSION:** Exophthalmos is generally more strongly associated with Graves' disease, a form of hyperthyroidism. However, it can also occur in some patients with Hashimoto's thyroiditis, although it is less common.

**KEYWORDS:** Autoimmune thyroid disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, Thyroid eye disease.

### INTRODUCTION

Autoimmune thyroid diseases (AITD) are organ-specific autoimmune disorders. AITD includes interrelated conditions such as Hashimoto's thyroiditis (HT), Graves' disease (GD), atrophic autoimmune hypothyroidism, and postpartum thyroiditis, with HT and GD being the most prevalent. AITD is associated with two main types of antibodies: [1]

- Anti-thyroperoxidase antibodies (TPOAb): A sensitive marker of HT.
- Thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TRAb): Characteristic of GD.

Thyroid eye disease is an autoimmune disease that occurs in patients with:

- Graves' disease (90%)
- Hashimoto's thyroiditis (3%)
- Primary hypothyroidism (1%)
- Absence of thyroid abnormalities (6%) [2].

Thyroid ophthalmopathy involves an organ-specific autoimmune reaction where antibodies targeting thyroid gland cells and orbital fibroblasts lead to inflammation of extraocular muscles, interstitial tissues, orbital fat, and lacrimal glands. This inflammation is characterized by pleomorphic cellular infiltration, increased secretion of glycosaminoglycans, and water retention, which contribute to swelling, congestion, and connective tissue remodeling. As a result, patients develop extraocular muscle enlargement and orbital fat expansion [4].

### CASE REPORT

A 45-year-old female patient presented with complaints of:

- Weakness
- Fatigue
- Dry skin
- Amenorrhea (absence of menstruation)
- Hypertension
- Visual impairment
- Protrusion of the eyes (exophthalmos).

Her medical history revealed that she had been diagnosed with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism since 2015. The patient was overweight, with a body mass index (BMI) of 28.5 kg/m<sup>2</sup>. Over the past two years, she experienced ocular heaviness, grittiness, and excessive tearing (lacrimation).

### Laboratory Findings and Treatment History

In 2015, initial blood tests revealed hormonal imbalances:

- TSH: 123 µU/ml
- FT4: 0.274 ng/dl
- Anti-TPO: 250.9 IU/ml.

She was prescribed L-thyroxine at a dose of 75 mcg/day. Due to symptom improvement, she did not undergo further medical follow-ups for several years.

In 2021, she was re-evaluated due to menstrual irregularities:

- TSH: 26 µU/ml
- FT4: 0.8 ng/dl.

Her L-thyroxine dose was increased to 100 mcg/day.

In 2022, her TSH level remained elevated:

- TSH: 13 µU/ml.

The dose of L-thyroxine was further increased to 175 mcg/day.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.





Figure 1. Patient with mild eye protrusion and dry eye syndrome.

After one year on 175 mcg, the patient independently reduced her dose to 100 mcg/day, which led to the recurrence of symptoms, including eye protrusion (Fig. 1).

In 2024, repeat testing showed:

- TSH: 33.55  $\mu$ IU/ml
- FT4: 0.7 ng/dl
- Anti-R-TSH: 75.48 IU/L.

Upon detailed history-taking, it was discovered that she had been incorrectly taking her medication by drinking coffee within 30–40 minutes of ingestion, reducing its effectiveness.

The L-thyroxine dose was increased to 200 mcg/day for two months, after which lab results improved:

- TSH: 0.74  $\mu$ IU/ml
- FT4: 1.79 ng/dl.

However, she experienced palpitations, so the dose was adjusted to 175/150 mcg/day alternately. This

adjustment restored her menstrual cycle and resolved the palpitations.

Three months later, her hormone levels stabilized:

- TSH: 1.9  $\mu$ IU/ml
- FT4: 1.0 ng/dl.

#### Ophthalmological Evaluation and Management

The patient presented with mild eye protrusion, as classified by the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), and dry eye syndrome. This case highlights the importance of recognizing this uncommon manifestation [3, 5].

Ophthalmological findings:

- Mild prominence of both eyeballs was noted.
- Hertel Exophthalmometry revealed: Right eye: 22 mm, Left eye: 21 mm, (1–2 mm above the normal upper limit)
- The patient denied experiencing double vision, pain, or changes in visual acuity (Fig. 2).



Figure 2. MRI scan showing muscle enlargement without compressing the optic nerve.

**Treatment and Outcome**

Management of mild ophthalmopathy included:

1. Local treatment (artificial tears for dry eye relief).
2. Systemic therapy (selenium supplementation 200 mg daily for six months).

Follow-up exophthalmometry showed slight regression of the eye prominence, with near-normal measurements.

**CONCLUSION**

Thyroid eye disease is an autoimmune inflammatory disorder characterized by distinct clinical features. While exophthalmos is more commonly associated with Graves' disease, it can also occur in Hashimoto's thyroiditis, although rarely.

This case highlights the importance of properly managing chronic hypothyroidism and ensuring correct med-

ication intake. It is crucial to maintain an appropriate time gap between taking thyroid medication and consuming food or beverages to ensure proper absorption and effectiveness.

**ADDITIONAL INFORMATION**

**Funding sources.** This work was carried out on the authors' initiative without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the content of this article.

**Author contributions.** All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES**

1. Alessandro Antonelli, Silvia Martina Ferrari, Alda Corrado, Andrea Di Domenicantonio, Poupak Fallahi. Autoimmune thyroid disorders. Elsevier, Volume 14, Issue 2, February 2015, Pages 174-180.
2. Macovei ML, Azis U. A case report of a patient with severe thyroid eye disease. *Rom J Ophthalmol*. 2022 Apr-Jun;66(2):153-157. PMID: 35935091; PMCID: PMC9289779. doi: <https://doi.org/10.22336/rjo.2022.30>
3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. PMID: 34297684. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
4. Karpecki, Paul M. Kanski's: Clinical Ophthalmology, A Systematic Approach, Brad Bowling 8th ed.: October 2015. 92(10): p.386. doi: <https://doi.org/10.1097>

Manuscript received: 12.04.2025. Approved for publication: 10.06.2025. Published online: 30.04.2026.

**AUTHORS INFO**

\***Marina H. Khaskhazyan**, M.D., Endocrinologist; address: 6 Aygedzor street, 0019 Yerevan, Armenia; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8697-3042>; e-mail: [khaskhazyanm@yahoo.com](mailto:khaskhazyanm@yahoo.com)

**Diana K. Shaghatyan**, M.D. Ophthalmologist; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9918-7844>; e-mail: [dianashagh@gmail.com](mailto:dianashagh@gmail.com)

**Tigran A. Ambartsumyan**, M.D. microsurgery; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9395-3369>; e-mail: [tik.ham98@mail.ru](mailto:tik.ham98@mail.ru)

**Rafael S. Mnatsakanyan**, M.D. cardiologist; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4049-6549>; e-mail: [rafomnacakanyan@mail.ru](mailto:rafomnacakanyan@mail.ru)

**Raffi T. Shahbazyan**, M.D. endocrine surgery; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4941-2188>; e-mail: [dr.raffishahbazyan@gmail.com](mailto:dr.raffishahbazyan@gmail.com)

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Khaskhazyan MA, Shaghatyan DK, Ambartsumyan TA, Mnatsakanyan RS, Shahbazyan RT. A Case Report of a Patient with Thyroid eye disease Induced by Hashimoto's Thyroiditis // *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):40-42. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13597>

## ОЦЕНКА ОСНОВНОГО ОБМЕНА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫХ ФОРМУЛ



© А.А. Аверкина\*, М.Г. Рафаелян, О.В. Васюкова, Р.М. Гусейнова, П.Л. Окорокков, Ю.В. Бурмицкая, В.А. Романова, Д.А. Копытина, Е.П. Атавина-Ермакова, Н.Г. Мокрышева

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Точная оценка основного обмена (ОО) у пациентов с ожирением и избыточной массой тела является ключевым компонентом персонализированного подбора калорийности питания и физической активности. Несмотря на то, что непрямая респираторная калориметрия (НРК) признана золотым стандартом определения энергетических затрат покоя, в клинической практике преимущественно используются расчетные формулы, точность которых у лиц с ожирением остается ограниченной и вариабельной.

**ЦЕЛЬ.** Сравнить точность оценки ОО с использованием различных предсказательных формул и метода НРК у взрослых пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено открытое одномоментное сравнительное исследование у взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Основной обмен определяли методом НРК (Cosmed K5) и рассчитывали с использованием восьми распространенных расчетных формул. Композиционный состав тела оценивали методом биоимпедансного анализа (БИА). Для оценки точности применяли среднюю абсолютную ошибку (МАЕ), среднюю абсолютную процентную ошибку (МАРЕ), корень средней квадратичной ошибки (RMSE), коэффициент корреляции Пирсона и анализ Бланда-Альтмана.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включены 293 пациента (111 мужчин и 182 женщины) с медианой ИМТ 38,3 [32,9; 44,0] кг/м<sup>2</sup>. Медиана ОО, измеренного методом НРК, составила 1964,5 [1570,8; 2370,5] ккал/сут. Все проанализированные расчетные формулы характеризовались значительной индивидуальной погрешностью: средняя абсолютная процентная ошибка превышала 15% более чем у 50% пациентов. Наименьшее среднее смещение относительно измеренного значения отмечалось для формул Roza-Shizgal, WHO (Schofield) и Harris-Benedict, однако даже они демонстрировали широкие границы согласия по данным анализа Бланда-Альтмана. Точность всех формул снижалась с увеличением возраста и степени ожирения и была минимальной у пациентов с ИМТ  $\geq 40$  и  $\geq 50$  кг/м<sup>2</sup>. Формулы, основанные на безжировой массе тела, систематически недооценивали уровень ОО у пациентов с морбидным ожирением.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ни одна из распространенных расчетных формул не обеспечивает высокой индивидуальной точности оценки ОО у взрослых пациентов с ожирением. Даже формулы с минимальным средним смещением характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью и снижением точности при увеличении возраста и степени ожирения. НРК остается наиболее надежным методом определения энергетических потребностей, особенно у пациентов с морбидным ожирением.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** основной обмен; непрямая респираторная калориметрия; ожирение; расчетные формулы основного обмена; энергетический обмен; безжировая масса тела.

## RESTING ENERGY EXPENDITURE ASSESSMENT IN ADULTS WITH OBESITY: LIMITATIONS OF COMMONLY USED PREDICTIVE EQUATIONS

© Anastasia A. Averkina\*, Manushak G. Rafaelyan, Olga V. Vasyukova, Raisat M. Guseinova, Pavel L. Okorokov, Yulia V. Burmitskaya, Vera A. Romanova, Daria A. Kopytina, Evgeniia P. Atavina-Ermakova, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Accurate assessment of resting energy expenditure (REE) in patients with overweight and obesity is a key component of personalized dietary planning and physical activity prescription. Although indirect calorimetry (IC) is considered the gold standard for measuring resting energy expenditure, predictive equations are predominantly used in clinical practice, despite their limited and variable accuracy in individuals with obesity.

**AIM:** To compare the accuracy of resting energy expenditure assessment using commonly applied predictive equations and indirect calorimetry in adults with overweight and obesity.

**MATERIALS AND METHODS:** An open cross-sectional comparative study was conducted in adults with a body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Resting energy expenditure (REE) was measured using IC (Cosmed K5) and calculated with eight commonly used predictive equations. Body composition was assessed by bioelectrical impedance analysis InBody770. Accuracy was evaluated using mean absolute error (MAE), mean absolute percentage error (MAPE), root mean square error (RMSE), Pearson correlation coefficient, and Bland-Altman analysis.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS:** The study included 293 patients (111 men and 182 women) with a median (BMI) of 38.3 [32.9; 44.0] kg/m<sup>2</sup>. The median REE measured by IC was 1964.5 [1570.8; 2370.5] kcal/day. All analyzed predictive equations demonstrated substantial individual error, with the mean absolute percentage error exceeding 15% in more than 50% of patients. The smallest mean bias relative to measured values was observed for the Roza–Shizgal, WHO (Schofield), and Harris–Benedict equations; however, even these formulas showed wide limits of agreement in Bland–Altman analysis. The accuracy of all equations declined with increasing age and obesity severity and was lowest in patients with BMI  $\geq 40$  and  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>. Equations based on fat-free mass systematically underestimated REE in patients with morbid obesity.

**CONCLUSION:** None of the commonly used predictive equations provides high individual accuracy for estimating REE in adults with obesity. Even equations with minimal mean bias are characterized by pronounced interindividual variability and reduced accuracy with increasing age and obesity severity. IC remains the most reliable method for determining energy requirements, particularly in patients with severe and morbid obesity.

**KEYWORDS:** resting energy expenditure; indirect calorimetry; obesity; predictive equations; energy metabolism; fat-free mass.

## ОБОСНОВАНИЕ

У взрослых пациентов с ожирением и избыточной массой тела точная оценка величины ОО имеет ключевое значение для разработки персонализированных схем нутритивной поддержки, подбора калорийности рациона и оптимизации физических нагрузок с целью достижения и поддержания клинически значимого снижения массы тела. Метод непрямой респираторной калориметрии (НРК) признан золотым стандартом для определения энергетических затрат в покое [1, 2, 3, 4]. Однако в клинической практике чаще используются расчетные формулы (Харриса–Бенедикта, Миффлина–Сан Жеора, Каннингема и др.), основанные на антропометрических параметрах [4, 5, 6]. Показатели ОО у лиц с ожирением могут значительно варьировать в зависимости от особенностей состава тела и метаболического статуса, что обуславливает необходимость их валидации в данной популяции. Расчетные формулы часто не учитывают индивидуальные особенности состава тела, такие как вариабельность безжировой массы у лиц с одинаковым ИМТ. Это может приводить к существенным ошибкам в оценке ОО, особенно у лиц с выраженным ожирением. Наряду с традиционными расчетными формулами, для использования которых необходимы стандартные данные антропометрии, в клинической практике также часто используются формулы, учитывающие композиционный состав тела, оцененный с помощью таких приборов, как биоимпедансные анализаторы и, значительно реже — денситометры. Однако такие данные об уровне ОО также являются расчетными, а не измеренными напрямую, и требуют сопоставления с НРК. Сравнительный анализ расчетных формул и данных НРК позволяет оценить точность существующих способов расчета ОО и определить наиболее надежный подход к индивидуальной оценке ОО у пациентов с из-

быточной массой тела и ожирением, в частности в российской популяции.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить точность оценки ОО с использованием различных расчетных формул и метода НРК у взрослых пациентов с ожирением и избыточной массой тела.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Центр лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова», г. Москва.

*Время исследования.* Исследование проводилось с марта 2024-го по февраль 2025 гг.

### Исследуемые популяции

В исследование включено 293 взрослых пациента (мужчин  $n=111$ , женщин  $n=182$ ) с конституционально-экзогенным ожирением ( $n=260$ ) и избыточной массой тела ( $n=33$ ). Всем пациентам проведено амбулаторное комплексное клиничко-лабораторное обследование. Клинические характеристики исследуемой выборки пациентов, в том числе в зависимости от пола, представлены в таблице 1.

*Критерии включения:* наличие избыточной массы тела или ожирения (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* возраст младше 18 лет, острые инфекционные и остро декомпенсированные хронические заболевания, тяжелая почечная недостаточность (рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), применение лекарственных средств для лечения ожирения на момент обследования.

Таблица 1. Характеристики пациентов

	Все	Мужчины (37.9%)	Женщины (62.1%)
Возраст, медиана [Q1; Q3]	39 [29; 47]	38 [28; 47]	39 [30; 47]
ИМТ, медиана [Q1; Q3]	38,3 [32,9; 44,0]	39,1 [33,9; 45,4]	37,7 [31,8; 42,3]
Избыточная масса тела	33 (11,3%)	7 (6,3%)	26 (14,3%)
Ожирение 1 степени	62 (21,2%)	24 (21,6%)	38 (20,9%)
Ожирение 2 степени	83 (28,3%)	28 (25,2%)	55 (30,2%)
Ожирение 3 степени (ИМТ 40–49,9 кг/м <sup>2</sup> )	115 (39,2%)	52 (46,8%)	63 (34,6%)
Морбидное ожирение (ИМТ $\geq 50$ кг/м <sup>2</sup> )	31 (10,6%)	18 (16,2%)	13 (7,1%)

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное контролируемое несравнительное исследование.

### Методы

Основной обмен (ОО, Resting Energy Expenditure, REE) определяли двумя методами.

1. Методом НРК с использованием метаболического анализатора Cosmed K5 (Cosmed, Италия [1]) по протоколу с 5-минутной стабилизацией и 6–10-минутной регистрацией в состоянии полного покоя, до достижения вариации не более 10%. Измерения проводились натощак 10–14 часов, в утренние часы, в состоянии физического и эмоционального покоя в течение 20–30 минут [2, 3].

2. Для сравнительного анализа были отобраны некоторые наиболее распространенные и валидированные расчетные формулы, используемые в исследованиях [4, 5, 6] и практических рекомендациях [7] для не-атлетов. Приведенные в таблице 2 формулы представляют собой как классические уравнения, построенные на антропометрических параметрах, так и модели, учитывающие состав тела. Включены формулы: Harris–Benedict (1919) [8], Mifflin–St Jeor (1990) [9], Кэтч–МакАрдл (КМА, 1996) [10], WHO (Schofield, 1985) [11], Owen (1986) [12], Cunningham (1980) [13], Dreyer (1939) [14] и Roza–Shizgal (1984) (RS) [15].

Так как в части формул для расчета ОО используется показатель безжировой массы тела (БМТ), в нашем исследовании также проводилась оценка композиционного состава тела с помощью БИА на мультиспектральном приборе InBody 770 (InBody Co., Южная Корея).

Расчет ОО выполнен с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Формулы были адаптированы для автоматизированного расчета с учетом введенных данных о поле, возрасте, массе тела и росте пациентов, а также БМТ. Полученные результаты представлены в килокалориях в сутки (ккал/сут).

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования Python 3.10 (библиотек Pandas, NumPy, SciPy, Matplotlib, Seaborn).

Нормальность распределения переменных оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения расчетных и измеренных значений ОО использовались: средняя абсолютная ошибка (MAE), средняя абсолютная процентная ошибка (MAPE), корень средней квадратичной ошибки (RMSE), коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Для оценки клинически значимой точности формул рассчитывался процент пациентов, у которых значение MAPE составляло  $\leq 10\%$  и  $\leq 15\%$ .

Сравнение распределений между независимыми группами (например, между мужчинами и женщинами) проводилось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Визуализация данных включала построение графиков Бланда–Альмана с параметрическими границами соглашения (среднее  $\pm 1,96 \times SD$ ) и линией регрессии.

Групповые различия визуализировались с использованием boxplot-диаграмм, столбчатых графиков, а также сравнительных рейтинговых диаграмм по ключевым метрикам точности. При анализе результатов допускался уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола №5 от 13.03.2024 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень измеренного методом НРК ОО составил 1964,5 [1570,8; 2370,5] ккал/сутки, дыхательный коэффициент, отражающий соотношение окисления углеводов и липидов, — 0,82 [0,78; 0,88] — преимущественно в физиологическом диапазоне. Показатели измеренного ОО в подгруппах по полу и степеням

Таблица 2. Расчетные формулы ОО

Формулы расчета ОО (ккал/сут)	Мужчины	Женщины
Харриса–Бенедикта	$66,473 + (13,7516 \times MT) + (5,0033 \times P) - (6,755 \times B)$	$655,0955 + (9,5634 \times MT) + (1,8496 \times P) - (4,6756 \times B)$
Миффлина–Сан Жеора	$(10 \times MT) + (6,25 \times P) - (5 \times B) + 5$	$(10 \times MT) + (6,25 \times P) - (5 \times B) - 161$
Шофилда (ВОЗ)	18–30 лет: $(63 \times MT + 2896)/4,184$ ; 30–60 лет: $(48 \times MT + 3653)/4,184$ ; старше 60 лет: $(49 \times MT + 2459)/4,184$	18–30 лет: $(62 \times MT + 2036)/4,184$ ; 30–60 лет: $(34 \times MT + 3538)/4,184$ ; старше 60 лет: $(38 \times MT + 2755)/4,184$
Кэтча–МакАрдла	$370 + (21,6 \times БМТ)$	
Оуэна	$879 + (10,2 \times MT)$	$795 + (7,18 \times MT)$
Каннингема	$500 + (22 \times БМТ)$	
Дрейера	$MT/0,1015 \times B^{0,133}$	$MT/0,1129 \times B^{0,133}$
Розы–Шизгала	$88,362 + (13,397 \times MT) + (4,799 \times P) - (5,677 \times B)$	$447,593 + (9,247 \times MT) + (3,098 \times P) - (4,330 \times B)$

Примечание. МТ — масса тела, кг; БМТ — безжировая масса тела, кг; P — рост, см; B — возраст, годы.

\*ОО в ккал/сут.

ожирения представлены в таблице 3 и на рисунке 1. В данной выборке отмечался рост уровня ОО в зависимости от ИМТ. При одинаковой степени ожирения мужчины имели более высокие значения медианы ОО, чем женщины, однако статистически значимые отличия отмечались только в группе ИМТ 40–49,9 кг/м<sup>2</sup>. Здесь и далее из подгруппы «ожирение 3 степени» исключены пациенты с ИМТ более 50 кг/м<sup>2</sup>, их данные указаны отдельно.

Результаты проведенного сравнения точности формул с помощью метода Бланда-Альтмана приведены в таблице 4. Наименьшее смещение (bias) по отношению к измеренному ОО отмечалось у формул Розы-Шизгала (25 ккал), ВОЗ (31 ккал) и Харриса-Бенедикта (НВ) (45 ккал), тогда как наибольшая систематическая недооценка была выявлена для формулы Кэтча-МакАрдила (-317 ккал) и Дрейера (-291 ккал). По величине MAE наименьшие значения наблюдались у формул

Таблица 3. Уровень основного обмена, %ЖТ и БМТ пациентов в подгруппах по полу и ИМТ

Пол	Группа по ИМТ	ОО, медиана [IQR]	%ЖТ медиана [IQR]	БМТ, медиана [IQR]
Женщины	Избыточная масса тела	1510 [1280–1826]	41,5 [39,0–44,4]	44,8 [41,1–50,0]
	Ожирение I	1712 [1501–1914]	44,9 [42,2–48,5]	48,2 [45,9–50,7]
	Ожирение II	1847 [1464–2190]	50,1 [48,6–51,0]	51,2 [47,0–56,6]
	Ожирение III (40–49,9 кг/м <sup>2</sup> )	1961 [1778–2290]	52,2 [50,9–53,6]	57,2 [52,4–61,2]
	Ожирение III (≥50 кг/м <sup>2</sup> )	2650 [2192–3079]	55,2 [54,3–56,1]	68,9 [64,5–78,7]
Мужчины	Избыточная масса тела	1657 [1348–2328]	30,8 [24,4–32,4]	61,2 [60,5–65,9]
	Ожирение I	1637 [1459–2306]	35,8 [33,5–38,1]	68,0 [62,0–76,3]
	Ожирение II	2045 [1880–2282]	40,0 [37,1–43,3]	72,1 [66,9–76,1]
	Ожирение III (40–49,9 кг/м <sup>2</sup> )	2388 [1999–2671]	45,8 [41,6–48,8]	76,9 [71,0–85,0]
	Ожирение III (≥50 кг/м <sup>2</sup> )	2708 [2434–3344]	52,9 [50,3–53,7]	86,5 [81,3–93,1]

Медиана и IQR основного обмена по полу и ИМТ

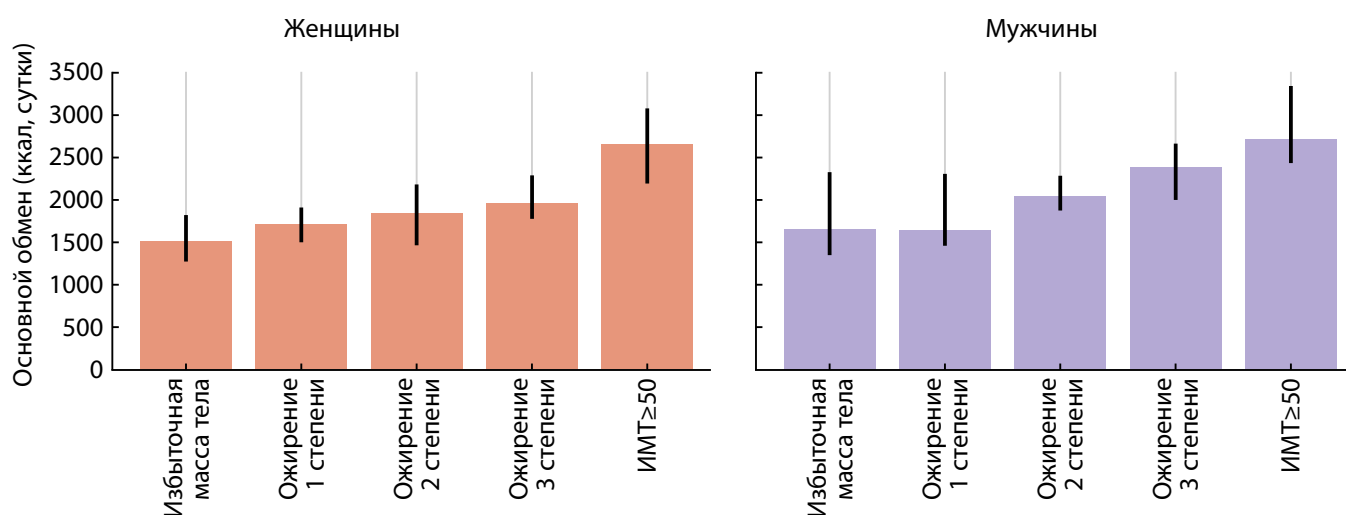


Рисунок 1. Уровень основного обмена пациентов в подгруппах по полу и ИМТ.

Таблица 4. Сравнительные характеристики расчетных формул ОО по отношению к НПК

Формула	Bias	SD	Угол наклона регрессии	MAE	MAPE, %	RMSE
HB	45,48	485,81	-0,25	383,4	21,1	487,1
MSJ	-88,38	461,95	-0,51	372,1	19,4	469,6
KMA	-316,54	486,2	-0,77	450,1	21,4	579,5
WHO	30,96	486,39	-0,29	382,3	20,9	486,5
Dreyer	-290,84	497,29	-0,26	462,2	23,0	575,4
Owen	-210,86	495,61	-0,5	429,7	21,5	537,8
Cunningham	-186,54	486,2	-0,77	400,0	19,9	520,0
RS	25,02	486,58	-0,26	383,8	20,9	486,4

**Примечание.** Bias — средняя разность между расчетным и измеренным ОО; SD — стандартное отклонение разности; угол наклона — коэффициент линейной регрессии на графике Бланда–Альмана. MAE — средняя абсолютная ошибка (ккал), MAPE — средняя абсолютная процентная ошибка (%), RMSE — корень из средней квадратичной ошибки (ккал).

Миффлина–Сан Жеора (372 ккал), ВОЗ (382 ккал), Харриса–Бенедикта (383 ккал) и Розы–Шизгала (384 ккал). Наибольшая MAE зафиксирована у формулы Дрейера (462 ккал) и Кэтча–МакАрдила (450 ккал).

На рисунке 2 представлен график для формулы HB в качестве примера. Обращает на себя внимание широкий разброс индивидуальных значений измеренного ОО при небольшом с клинической точки зрения среднем смещении (45,48 ккал) расчетных данных по отношению к измеренному методом НПК. Отмечается умеренная зависимость смещения от уровня обмена для формулы HB, для остальных формул зависимость более выраженная. (см. угол наклона регрессии в таблице 4).

С целью дальнейшей оценки точности расчетных формул на индивидуальном уровне были рассчитаны MAE, MAPE, RMSE и коэффициент корреляции Пирсона  $r$  для всей выборки (табл. 4), а также отдельно по половозрастным группам и по подгруппам степеней ожирения.

На рисунке 3А наглядно представлено, что во всех возрастных группах у женщин все формулы предсказывают уровень ОО с MAPE более 15%, при этом с возрастом точность всех формул снижается. Аналогичные данные были получены среди мужчин (рис. 3Б).

С целью сравнения индивидуальной точности формул с учетом пола и возраста проанализировано, какие формулы дают ошибку менее 10% и менее 15%

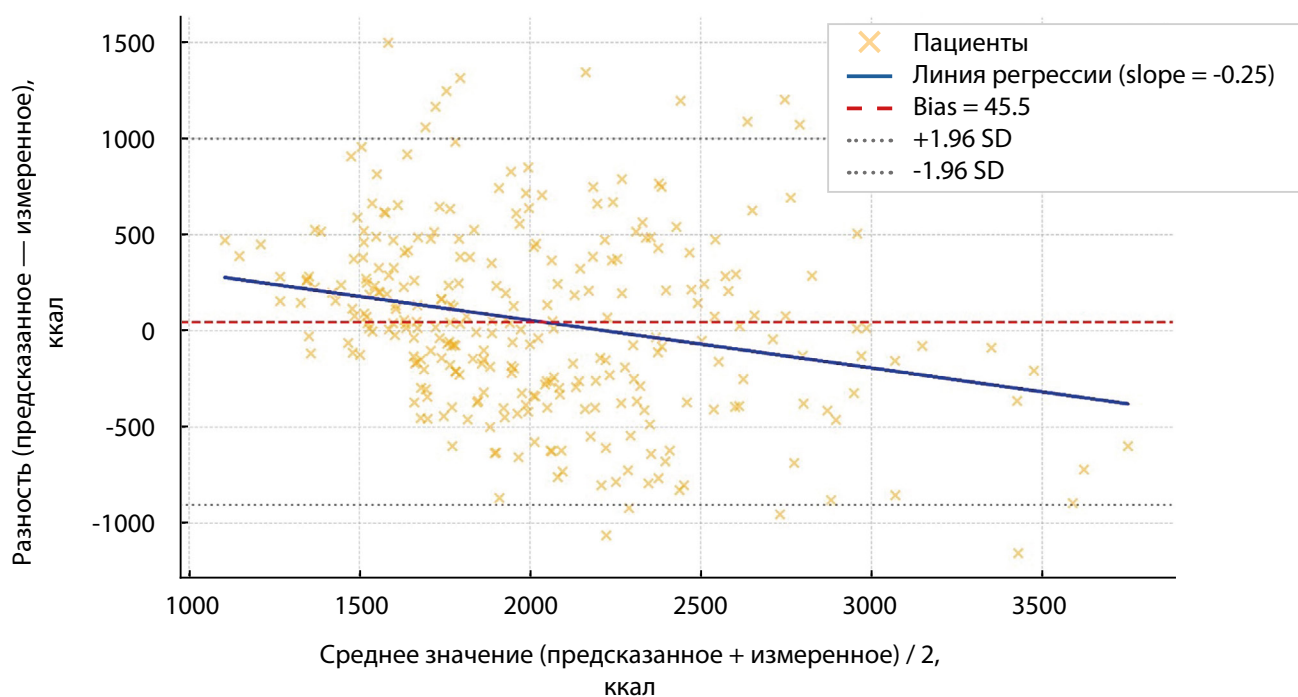
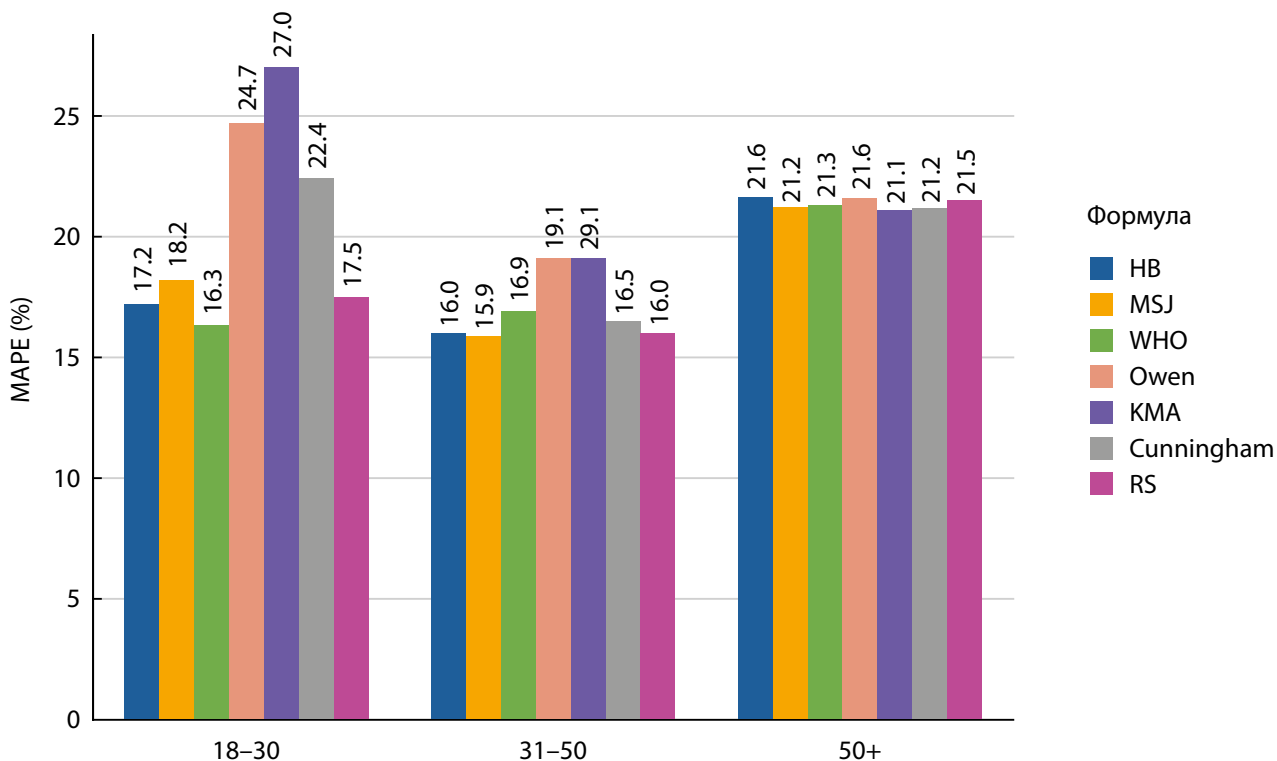


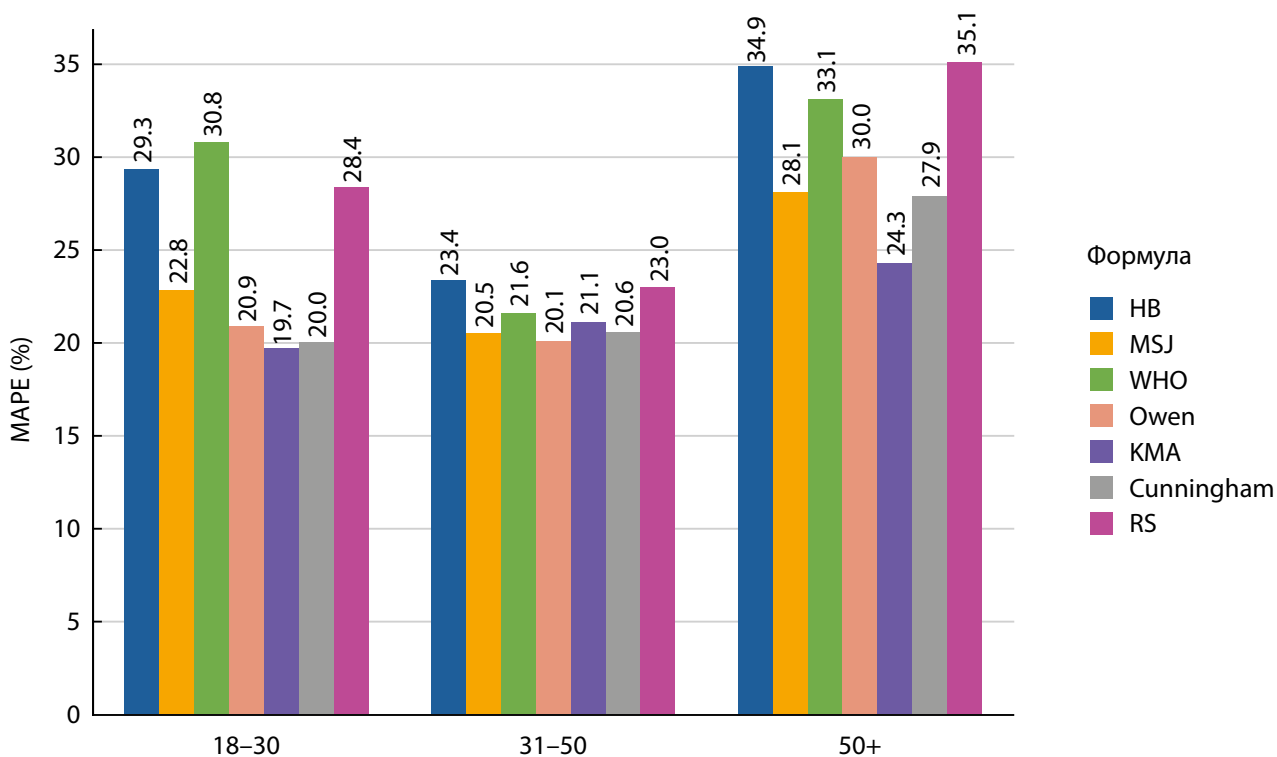
Рисунок 2. График Бланда–Альмана с линией регрессии (формула HB).

График демонстрирует расхождение между расчетным и измеренным ОО по формуле Harris–Benedict. Синяя линия отражает регрессионный тренд, свидетельствующий о систематической ошибке при высоких значениях ОО.

**А Среди женщин**



**Б Среди мужчин**



**Рисунок 3.** Средняя абсолютная процентная ошибка (MAPE) в возрастных подгруппах для различных расчетных формул ОО.

По оси x — возрастные подгруппы 18–30 лет, 31–50 лет и старше 50 лет соответственно. В старшей возрастной группе — наибольшая ошибка — более 20% для всех анализируемых формул.

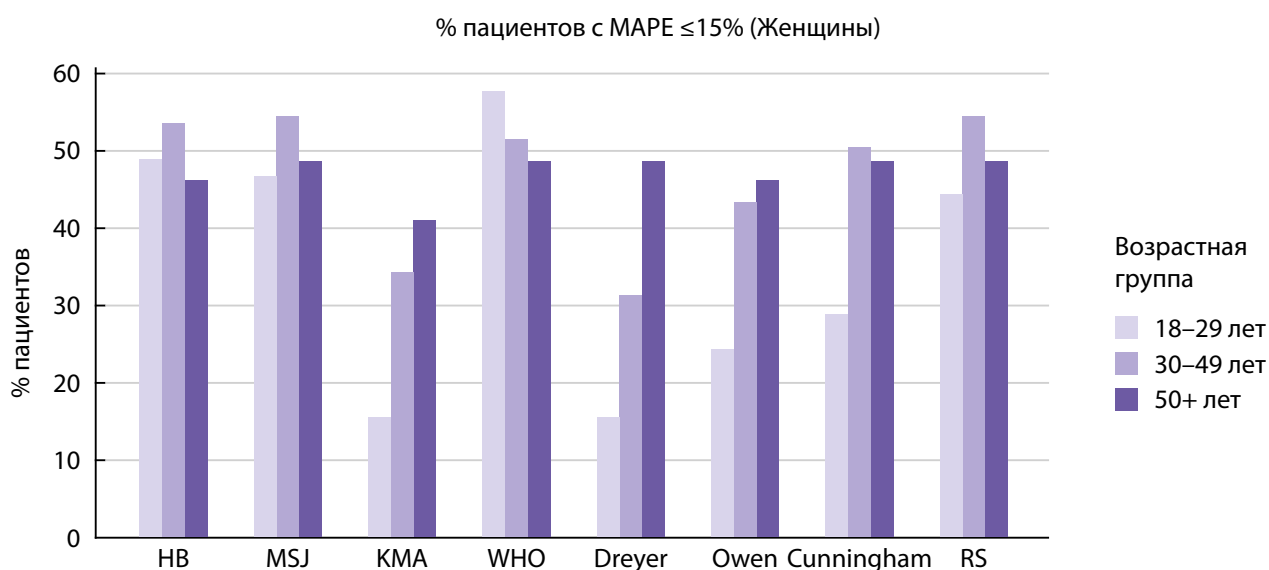
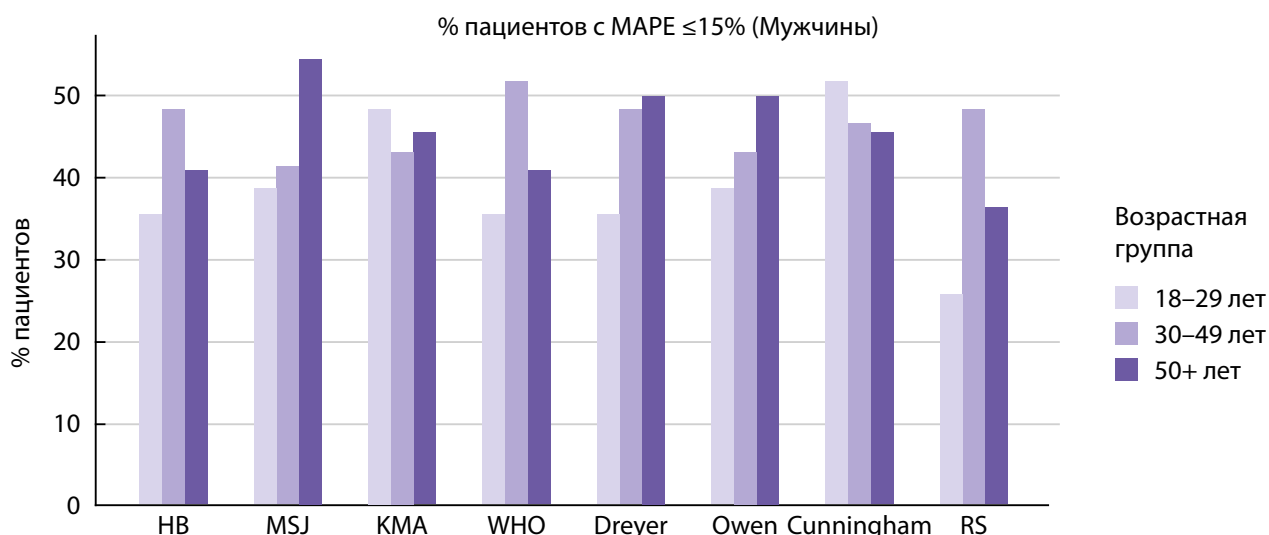
**А Женщины****Б Мужчины**

Рисунок 4. Доля пациентов с MAPE ≤ 15% по полу и возрастным группам.

по сравнению с НРК реже остальных. На рисунке 4 представлено процентное количество пациентов, для которых каждая из формул оказалась относительно точной с клинической точки зрения среди женщин и мужчин (а и б соответственно). Видно, что для большинства подгрупп формулы оказывались точны для 50% пациентов и менее. В таблицах 5 и 6 вынесены наилучшие формулы по данному показателю. Так, в группе молодых женщин от 18 до 29 лет самой точной оказалась формула ВОЗ, предсказав уровень ОО с погрешностью в пределах 10% в 40,0% случаев, и в пределах 15% в 57,8% случаев. Интересно также, что наилучшей точностью в группе молодых мужчин обладают формулы Кэтча-МакАрдила и Каннингема, тогда как в общей выборке они характеризуются наибольшими значениями всех видов ошибок и наибольшим углом наклона линии регрессии.

Исключение из анализа пациентов с ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> не привело к значительному улучшению точности расчетных формул. Так, для формул HB и RS различия

в ошибках между подгруппой с ИМТ < 35 кг/м<sup>2</sup> и всей выборкой статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Только для формулы KMA MAE статистически значимо ниже в группе с ИМТ < 35 кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,005$ ), что говорит о ее меньшей применимости при выраженном ожирении.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что при индивидуальном применении у пациентов с избыточным весом и ожирением среднего возраста, формулы для расчета ОО имеют ограниченную точность, особенно у пациентов с морбидным ожирением. Наши данные свидетельствуют о высокой энергетической потребности у лиц с морбидным ожирением: уровень ОО у пациентов с ИМТ > 50 кг/м<sup>2</sup> составил 2650 [2192–3079] у женщин и 2708 [2434–3344] ккал/сутки у мужчин. Аналогичные данные приводятся в работе Wu и соавт., где подчеркивается, что пациенты с ожирением III степени

Таблица 5. Формулы-фавориты по возрастно-половым группам на основе процента пациентов с MAPE  $\leq 15\%$ 

Пол	Возрастная группа	Формула	% с MAPE $\leq 15\%$
Женщины	18–29 лет	WHO	57,8
	30–49 лет	MSJ	54,5
	50+ лет	MSJ	48,7
Мужчины	18–29 лет	Cunningham	51,6
	30–49 лет	WHO	51,7
	50+ лет	MSJ	54,5

В каждой группе выбрана формула, обеспечившая наибольший процент пациентов, у которых MAPE не превышала 15%.

Таблица 6. Формулы-фавориты по возрастно-половым группам на основе процента пациентов с MAPE  $\leq 10\%$ 

Пол	Возрастная группа	Формула	% с MAPE $\leq 10\%$
Женщины	18–29 лет	WHO	40,0
	30–49 лет	HB	39,4
	50+ лет	HB	35,9
Мужчины	18–29 лет	KMA	38,7
	30–49 лет	RS	39,7
	50+ лет	WHO	36,4

В каждой группе выбрана формула, обеспечившая наибольший процент пациентов, у которых MAPE не превышала 10%.

демонстрируют значительно более высокие показатели ОО, чем можно ожидать при расчете по классическим формулам [16]. Авторами метаанализа 2024 г. также отмечено, что с наименьшей погрешностью ОО можно рассчитать для пациентов с избыточной массой тела [4].

Несмотря на отсутствие выраженного систематического смещения между средними значениями измеренного и расчетного ОО (например, 45,5 ккал/сут по формуле HB), анализ по методу Бланда–Альтмана, а также оценка MAPE выявили значительный разброс индивидуальных различий. Это свидетельствует о недостаточной точности большинства формул при клиническом применении у конкретного пациента. Подобные выводы были сделаны и в других работах: предиктивные уравнения, включая формулы HB, Мифлина–Сан-Жеора и ВОЗ, не обеспечивают высокой точности оценки ОО у женщин с ожирением, особенно при морбидном [5, 17].

Анализ показателей MAE, MAPE и RMSE продемонстрировал, что ни одна из оценочных формул не обеспечивает приемлемой точности (MAE < 200 ккал, MAPE  $\leq 15\%$ ) на индивидуальном уровне. Особенно низкая точность наблюдалась в нашем исследовании у женщин и в старших возрастных группах, что может быть связано с возрастными изменениями в составе тела или гормональными нарушениями, а также с составом выборок, на которых разрабатывались исходно анализируемые формулы. Схожую низкую индивидуальную точность формул Харриса–Бенедикта, Мюллера и Лейзера отметили в исследовании Rodríguez et al. у пациенток с синдромом поликистозных яичников, имеющими избыточную массу тела или ожирение [6].

Дополнительный анализ показал, что только для 50% пациентов расчетные значения ОО отличались от измеренных менее чем на 10–15%. Наибольшая точность наблюдалась при использовании формулы ВОЗ у женщин молодого возраста (18–29 лет), а у мужчин — формул

KMA и Каннингема. Однако для пациентов с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> точность формулы KMA была существенно ниже. Более того, выявлен тренд к систематическому занижению ОО при увеличении истинных значений, что делает ее использование у пациентов с выраженным ожирением небезопасным с точки зрения риска гипокалорийного питания. При этом для части пациентов формула KMA превышала значение ОО — возможно, это связано с тем, что с помощью БИА при морбидном ожирении затруднительна диагностика саркопенического ожирения — снижения мышечной массы при одновременном увеличении жировой ткани. В таких случаях применение формул, основанных на массе тела или жировой массе, приводит к искажению результатов, так как мышечная масса является главным детерминантом уровня ОО. Потеря мышечной ткани усиливает риск гипердиагностики энергетических потребностей, что особенно критично при диетотерапии и может способствовать развитию нутритивной недостаточности.

Исключение из анализа пациентов с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> привело к статистически значимому улучшению точности для формулы KMA, основанной на измерении безжировой массы. Это может быть объяснено с нескольких позиций. Во-первых, при выраженном ожирении увеличивается масса не только жировой ткани, но и некоторых органов с высокой метаболической активностью — печени, почек, сердца, что вносит вклад в повышение уровня основного обмена [18]. Во-вторых, жировая ткань, особенно при гипертрофии и хроническом воспалении, возможно, становится более метаболически активной, вырабатывая широкий спектр адипокинов (включая лептин, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ), которые модулируют обмен веществ и усиливают симпатическую активацию [19, 20]. Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что с нарастанием степени ожирения вклад массы тела в предсказание уровня ОО увеличивается, тогда

как значимость безжировой массы ослабевает, несмотря на ее физиологическую роль как основного метаболически активного компонента.

Таким образом, полученные данные указывают на ограниченную применимость стандартных предиктивных уравнений для оценки ОО у пациентов с ожирением, особенно в подгруппах с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> и у женщин старших возрастных категорий.

Прямое измерение ОО с использованием НРК остается наилучшим методом оценки ОО, особенно для пациентов с морбидным ожирением. Когда НРК недоступна, допустимо использование расчетных формул, однако в связи с высокой индивидуальной вариабельностью уровня ОО в любом случае необходима динамическая клиническая переоценка эффективности назначенной энергетической поддержки — по самочувствию пациента, динамике массы тела и изменению состава тела, прежде всего безжировой массы.

#### Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести то, что набор участников исследования проводился только в федеральном научном центре среди пациентов специализированного подразделения, которые прежде неоднократно предпринимали попытки снижения массы тела различными способами.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что ни одна из восьми распространенных формул расчета ОО не обеспечила высокой индивидуальной точности у пациентов с ожирением. В большинстве подгрупп — как по полу, так и по возрасту и степени ожирения, — доля пациентов, для которых ошибка прогноза (МАРЕ) не превышала 10%, составляла менее 50%, а в ряде случаев — менее 30%. Подобные данные согласуются с результатами опубликованных ранее работ, указывающих на значительную вариабельность энергетических потребностей у лиц с ожирением [4, 5, 21, 22]. В нашем ранее выполненном исследовании [22] проводилось сравнение точности расчетных формул и метода НРК у детей с простым ожирением. Было показано, что, несмотря на относительно приемлемую точность некоторых уравнений в группах с избыточной массой тела, при выраженном ожирении систематическая ошибка расчетных формул значительно возрастает. Особенно низкая точность была отмечена у пациентов с более высоким ИМТ, что подтверждает необходимость использо-

вания методов прямого измерения ОО в клинической практике.

Наиболее точными формулами для взрослых пациентов в нашей выборке оказались Mifflin–St Jeor (MSJ) [9], WHO (Schofield) [11] и Roza–Shizgal (RS) [15] (и схожая с ней формула Харриса–Бенедикта). Однако даже они демонстрировали значительное индивидуальное расхождение с измеренными значениями ОО, особенно у мужчин молодого возраста до 30 лет (для которых предпочтительнее использование формул с учетом БЖТ КМА и Каннингема) и пациентов с морбидным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>). Высокие значения RMSE и MAE указывают на то, что применение расчетных формул в этих группах может приводить к клинически значимым ошибкам. В исследовании, в котором проводилась оценка точности формул у пожилых пациентов (60–75 лет) с выраженным ожирением в Италии, также отмечалась более высокая точность у расчетных формул на основе антропометрических показателей, а не компонентов состава тела [23].

Полученные данные подчеркивают ограничения расчетных методов и подтверждают высокую практическую значимость НРК как золотого стандарта метода оценки метаболических потребностей у пациентов с ожирением [24, 25]. Особенно актуально применение НРК в ситуациях, требующих индивидуализации питания — в послеоперационном периоде, в отделениях интенсивной терапии, при ожирении 3 степени (особенно с ИМТ более 50 кг/м<sup>2</sup>) [25], у пациентов с подозрением на саркопеническое ожирение [26].

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Механизмы развития эффекта «плато» после снижения массы тела и рецидива ожирения у детей и взрослых: адаптивный термогенез, миокиновый профиль, пищевое поведение, метаболические, нутритивные и провоспалительные маркеры», регистрационный номер 1023022400038-1

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Perez-Suarez I, Martin-Rincon M, Gonzalez-Henriquez JJ, et al. Accuracy and Precision of the COSMED K5 Portable Analyser. *Front Physiol.* 2018;9:1764. Published 2018 Dec 21. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01764>
2. Антонов А.Г., Выборнов В.Д., Баландин М.Ю., и др. Практические рекомендации по стандартизации измерения метаболизма покоя методом непрямой калориметрии: литературный обзор // *Спортивная медицина: наука и практика.* — 2022. — Т. 12. — №. 4. — С. 22-28. [Antonov AG, Vyborno VD, Balandin MY, et al. Practical guidelines for standardising the measurement of resting metabolism by indirect calorimetry: a literature review. *Sports medicine: research and practice.* 2022;12(4):22-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2022.4.7>
3. Окорок П.Л. Роль непрямой респираторной калориметрии в оценке основного обмена у детей с ожирением // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 130-136. [Okorokov PL. The role of indirect calorimetry in assessing of resting metabolic rate in obese children. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(2):130-136]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8754>

4. Macena ML, Paula DTDC, da Silva Júnior AE, et al. Estimates of resting energy expenditure and total energy expenditure using predictive equations in adults with overweight and obesity: a systematic review with meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022;80(11):2113-2135. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac031>
5. Weijs PJM. Validity of predictive equations for resting energy expenditure in older adults. *Clin Nutr.* 2008;27(1):85-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.11.001>
6. Rodrigues AMDS, Costa ABP, Campos DL, et al. Low validity of predictive equations for calculating resting energy expenditure in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31(2):266-275. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12498>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99 [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
8. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Basal Metabolism in Man. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918;4(12):370-373
9. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):241-247
10. Katch VL, McArdle WD. Introduction to Nutrition, Exercise, and Health. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996
11. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39(Suppl 1):5-41
12. Owen OE, Kaval E, Owen RS, et al. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr.* 1986;44(1):1-19
13. Cunningham JJ. A reanalysis of the factors influencing basal metabolic rate in normal adults. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(11):2372-2374
14. Dreyer G, Ray EG. The basal metabolic rate of normal individuals in New Orleans. *J Lab Clin Med.* 1939;24(1):1-10
15. Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40(1):168-182
16. Wu Y, Yu Y, Xie L, et al. Characteristics of resting energy expenditure and evaluation of prediction formulas in young men with different body mass indexes. *J Peking Univ Health Sci.* 2024;56(2):247-252. (In Chinese). doi: <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2024.02.007>
17. Mazzola G, Rondanelli M, Cattaneo C, et al. Development of New Equation for Predicting State of Normometabolism from Cohort of Hospitalized Patients with Obesity. *Nutrients.* 2025;17(3):482. Published 2025 Jan 29. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17030482>
18. Bony-Westphal A, Kossel E, Goele K, et al. Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(4):993-1001. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27402>
19. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):329-339. doi: <https://doi.org/10.1079/pns200194>
20. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell.* 2014;156(1-2):20-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>
21. Müller MJ, Bony-Westphal A, Later W, et al. Functional body composition: insights into the regulation of energy metabolism and some clinical applications. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(9):1045-1056. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.55>
22. Окорок П.Л., Васюкова О.В., Ширяева Т.Ю. Сравнение точности оценки основного обмена в покое у детей с простым ожирением при использовании расчетных формул и метода непрямой респираторной калориметрии // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т. 16. — №2. — С. 54-59 [Okorokov PL, Vasyukova OV, Shiryayeva TY. Comparison of the accuracy of resting metabolic rate in children with simple obesity using calculation formulas and indirect respiratory calorimetry. *Obesity and metabolism.* 2019;16(2):54-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet9729>
23. Danielewicz AL, Lazzar S, Marra A, et al. Prediction of resting energy expenditure in Italian older adults with severe obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1283155. Published 2023 Nov 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1283155>
24. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(6):881-903. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.02.009>
25. Rather SW, Lawson PS, Larsen JD, et al. Comparison of Resting Energy Expenditure Prediction Equations and Indirect Calorimetry Among Adults with Severe Obesity. *Curr Dev Nutr.* 2025;9(10):107538. Published 2025 Aug 26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2025.107538>
26. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. *J Clin Med.* 2019;8(9):1387. Published 2019 Sep 5. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8091387>

Рукопись получена: 25.12.2025. Одобрена к публикации: 11.03.2026. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Аверкина Анастасия Алексеевна [Anastasia A. Averkina, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6294-7601>; SPIN-код: 2973-4891; e-mail: [atavina-ermakova@endocrincentr.ru](mailto:atavina-ermakova@endocrincentr.ru)

**Рафаелян Манушак Гагиковна [Manushak G. Rafaelyan, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1988-4590>; SPIN-код: 5981-7377; e-mail: [dr.rfln@bk.ru](mailto:dr.rfln@bk.ru)

**Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; SPIN-код: 6432-3934; e-mail: [o.vasyukova@mail.ru](mailto:o.vasyukova@mail.ru)

**Гусейнова Раисат Магомедкамиловна [Raisat M. Guseinova, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2474>; SPIN-код: 9719-3850; e-mail: [rasgus-9@mail.ru](mailto:rasgus-9@mail.ru)

**Окорок Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; SPIN-код: 6989-2620; e-mail: [pokorokov@gmail.com](mailto:pokorokov@gmail.com)

**Бурмицкая Юлия Вадимовна, к.м.н. [Yulia V. Burmitskaya, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>; SPIN-код: 9335-9841; e-mail: [yulia839@yandex.ru](mailto:yulia839@yandex.ru)

**Романова Вера Анатольевна, к.м.н. [Vera A. Romanova, MD, PhD];** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7613-6700>; SPIN-код: 1623-6180; e-mail: [romanova.vera@endocrincentr.ru](mailto:romanova.vera@endocrincentr.ru)

**Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>; SPIN-код: 3602-7270; e-mail: [dasha\\_kopytina@mail.ru](mailto:dasha_kopytina@mail.ru)

**Атавина-Ермакова Евгения Павловна, аспирант [Evgeniia P. Atavina-Ermakova, MD, PhD student];** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6499-4684>; e-mail: [averkinaanastasia.a@gmail.com](mailto:averkinaanastasia.a@gmail.com)

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

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Аверкина А.А., Рафаелян М.Г., Васюкова О.В., Гусейнова Р.М., Окороков П.Л., Бурмицкая Ю.В., Романова В.А., Копытина Д.А., Атавина-Ермакова Е.П., Мокрышева Н.Г. Оценка основного обмена у взрослых пациентов с ожирением: возможности и ограничения предсказательных формул // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 43–53. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13703>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Averkina AA, Rafaelyan MG, Vasyukova OV, Guseinova RM, Okorokov PL, Burmitskaya YV, Romanova VA, Kopytina DA, Atavina-Ermakova EP, Mokrysheva NG. Resting Energy Expenditure Assessment in Adults with Obesity: Limitations of Commonly Used Predictive Equations. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):43-53. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13703>

## PREDICTING ANXIETY IN INDIVIDUALS WITH DIABETES: A COMPARATIVE ANALYSIS OF MACHINE LEARNING ALGORITHMS



© Hind Bourkhime<sup>1,2,3\*</sup>, Noura Qarmiche<sup>4,5</sup>, Soumaya Benmaama<sup>2,5</sup>, Nada Lazar<sup>2,6</sup>, Mohammed Omari<sup>1,2</sup>, Mohamed Berraho<sup>2,3,5</sup>, Nabil Tachfouti<sup>2,5</sup>, Samira EL Fakir<sup>2,5</sup>, Hanan El Ouahabi<sup>2,6</sup>, Nada Otmani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medical Informatics and Data science Unit, Laboratory of Epidemiology, Clinical Research and Community Health, Faculty of Medicine and Pharmacy of Fez, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez, Morocco

<sup>2</sup>Diagnostic center, Hassan II University Hospital, Fez, Morocco

<sup>3</sup>Medical and Pharmaceutical Sciences and Translational Research, Laboratory of Epidemiology and Health Sciences Research, Faculty of Medicine and Pharmacy of Fez, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez, Morocco

<sup>4</sup>Laboratory of Artificial Intelligence, Data Science and Emerging Systems, National School of Applied Sciences Fez, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez, Morocco

<sup>5</sup>Department of Epidemiology, Clinical Research and Community Health, Faculty of Medicine and Pharmacy of Fez, Sidi Mohamed Ben Abdellah University, Fez, Morocco

<sup>6</sup>Department of Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Nutrition, Hassan II University Hospital, Fez, Morocco

Diabetes is a long-term costly burden that increases the vulnerability of individuals to develop anxiety disorders. Consequently, effective management of diabetes anxiety in diabetics can significantly improve overall patient care.

This paper presents a comparative analysis of three machine learning algorithms, namely Logistic Regression (LR), Support Vector Machine (SVM), and Decision Tree (DT), in predicting anxiety among diabetics. A Moroccan dataset was utilized, and a grid search approach was employed for hyperparameters tuning.

The findings demonstrate promising results in terms of the algorithms' performance. The Decision Tree algorithm exhibited the highest accuracy, achieving an impressive 96% in predicting anxiety among diabetics. SVM followed with an accuracy rate of 69%, while LR achieved 61%. These outcomes provide valuable insights for further research endeavors aimed at refining the prediction models.

In conclusion, the study highlights the potential of machine learning algorithms in predicting anxiety disorders among individuals with diabetes. The high accuracy demonstrated by the Decision Tree model suggests its potential as a reliable tool in clinical settings. Further investigations are warranted to validate these results and explore the applicability of these models in real-world scenarios, ultimately enhancing the management and well-being of individuals with diabetes and comorbid anxiety disorders.

**KEYWORDS:** *Diabetes, Anxiety, Machine Learning, prediction, risk*

### INTRODUCTION

Diabetes mellitus is a prevalent chronic disease that ranks among the top 10 causes of death in adults worldwide [1]. The International Diabetes Federation reports that the global prevalence of diabetes in 2019 was estimated to be 9.3%, affecting 463 million individuals, and it is projected to rise to 10.9%, impacting 700 million people by 2045 [1]. Disturbingly, diabetes claimed the lives of 4 million individuals in 2017 [1]. In the context of Morocco, approximately 2.5 million adults have diabetes, with nearly 50% of them being unaware of their condition [2].

Recent studies have highlighted the intricate relationship between diabetes and anxiety. A study conducted in a Moroccan region in 2021 found that the prevalence of anxiety among individuals with diabetes was 29.6% [3]. Recognizing the significance of addressing the psychological aspect of diabetes management is essential, as anxiety can exacerbate diabetes-related complications, hinder effective disease management, and adversely affect overall patient well-being [4–6].

Machine learning (ML) models have emerged as efficient tools for tackling healthcare challenges, enabling disease

prediction and facilitating informed decision-making regarding patient management, thus improving healthcare services [7–8]. In this context, developing an accurate ML model for predicting anxiety in individuals with diabetes is crucial for several reasons.

Integrating anxiety prediction into routine care will enable healthcare providers to identify at-risk patients earlier, allowing for timely psychological interventions that prevent anxiety symptoms from escalating. This approach will also improve personalized treatment plans by addressing both the physical and mental health needs of diabetic patients [7–8].

By leveraging the power of ML, this study aims to develop a model for predicting anxiety in individuals with diabetes. To identify the algorithm that exhibits optimal performance, a comparative analysis of three ML algorithms was conducted, paving the way for future investigations in this domain. This approach not only supports the holistic care of diabetic patients but also underscores the potential of advanced technologies in revolutionizing endocrinological practice.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



## RELATED WORKS

Generally, in the field of mental health research, the prediction of anxiety disorders has garnered significant attention. Previous studies have employed various machine learning algorithms, including Artificial Neural Networks (ANNs) [9], Naïve Bayes (NB)[10], Bayes Network (BN)[10], Support Vector Machine (SVM) [9], Decision trees (DTs) [9], Local Nearest Neighbor (LNN) [10], Multilayer Perceptron (MLP) [10], Radial Basis Function Network (RBFN) [10], Linear Regression (LR) [9], Random Forest (RF) [10], and J48 [10]. These algorithms have been applied to diverse datasets, encompassing the online DASS42 scale [10], electronic health records [11], and other relevant tools [9].

Nonetheless, despite the advancements in predicting anxiety disorders, there remains a dearth of research specifically focusing on the application of machine learning for anxiety prediction among individuals with diabetes [12]. Notably, a recent study has emerged with the objective of developing a machine learning model that predicts mental health risk in diabetic patients [13]. This model incorporates crucial data such as demographics, glucometer data, and coaching information [13]. The emerging interest in exploring the intersection of machine learning and anxiety prediction in the context of diabetes underscores the growing importance of further investigations in this field.

## METHOD AND MATERIALS

The proposed methodology in this study can be summarized in 3 steps: Data preparation, machine learning training and machine learning testing. Figure 1 demonstrates the data analysis framework for the predictability steps.

Below, we provide further details about various components of the methodological framework.

### 1) Data Source

The dataset used was extracted from a previous cross-sectional study conducted at Hassan II University-Hospital of Fez, Morocco, between 2019 and 2020 [3]. This study estimated the prevalence of anxiety and depression in a total of 243 patients with diabetes mellitus and identified their determinants in this region [3]. There were 72 cases of anxiety.

### 2) Attributes Description

Predictive models can offer the most value when they are able to support real-time clinical decision making. To maintain the feasibility of applying the algorithms during admission to an acute healthcare setting, we included patient data readily available to clinicians (eg, age, sex, marital status, social insurance, diabetes types, duration of progression, treatment protocol, number of comorbidities, and glycated hemoglobin (HBA1C)) to highlight the sustainability of screening and to aid in real-time proactive decision making.

For the assessment of anxiety status (Anxiety), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [14], validated in Moroccan context [15], was used. It is a self-report scale that identifies anxiety and depressive disorders. It has 14 items. For each item, the response is scored from 0 to 3 on a scale according to the intensity of the symptom during the past week. For the anxiety subscale, threshold values were determined: 0–7: normal; >7 anxiety symptoms [14–15]. This anxiety variable was used as a qualitative variable where patients without anxiety took 0 as the score and anxious patients took 1.

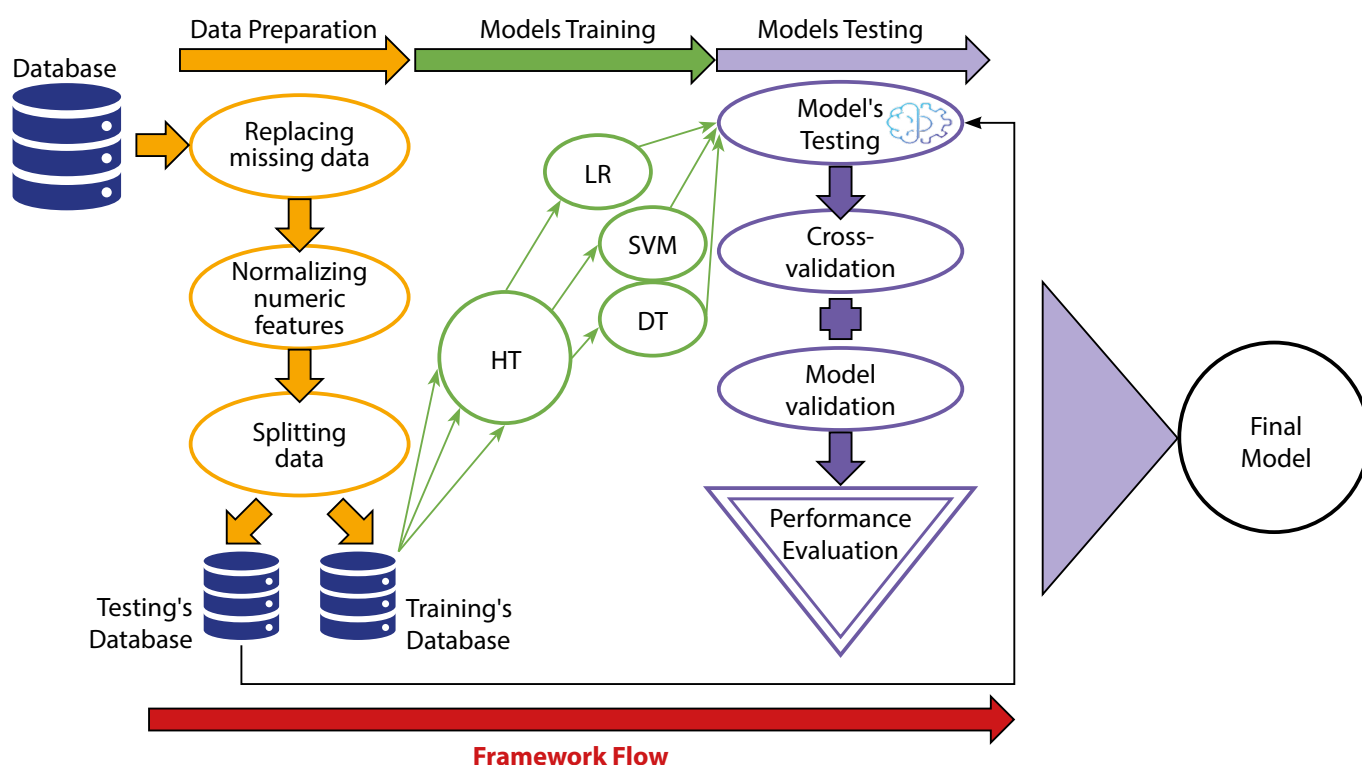


Figure 1: The methodological framework used in this study.

HT: Hyperparameters Tuning; LR: Logistic Regression; SVM: Support Vector Machine; DT: Decision Tree.

Table I. Description of selected attributes and their values

Attributes	Description	N (%)
Age in Years (Mean±Standard Error)		48.07±14.25
Gender	Male	102 (42%)
	Female	141 (58%)
Marital Status	Single	56 (24.5%)
	Married	146 (63.8%)
Social Insurance	Divorced or Widowed	27 (11.8%)
	Without	88 (37.4%)
Diabetes Types	With	147 (62.6%)
	Type1	67 (27.6%)
Duration of evolution in Years (Median (Range))	Type2	176 (72.4%)
		3 (30)
Therapeutic Protocol	Oral Antidiabetics	124 (51%)
	Insulin	36 (14.8%)
	Both	83 (34.2%)
Number of comorbidities (Median (Range))		0 (3)
Glycated hemoglobin hba1c in numbers (HBA1C) (Mean±Standard Error)		10.05±2.80

Table I shows the description of these attributes and their values.

### 3) Data Preprocessing

#### 3-1- Replacing missing data.

In this study the Data sets contained some attributes with missing values. Features with more than a 50% missing values threshold will be removed [16].

In view to deal with these missing values, we used an imputation technique as for quantitative variable, especially "HBA1C", missing values were replaced by the mean of the non-missing values in this column.

For the qualitative variables, we replaced them by the most frequent value.

#### 3-2- Normalizing numeric features.

The MinMaxScaler from sklearn preprocessing was used to normalize numerical variables. This method scales the data to a range between 0 and 1, ensuring that no feature dominates the model due to its scale.

#### 3-3- Splitting data.

Train\_test\_split function in the Sklearn model selection was used to divide database randomly into two subsets, training data (67%) and testing data (33%).

### 4) Algorithms

In this study, three supervised machine learning models were employed:

1. Logistic regression (LR): LR is a statistical model used for binary classification. It predicts the probability of an

event occurrence based on input variables using a linear combination. LR is widely used in various fields, including machine learning and statistics [17].

- Support vector machine (SVM): SVM is a machine learning algorithm capable of classifying linear and nonlinear data. It maps data items to an n-dimensional feature space, where n is the number of features. It generates a hyperplane that maximizes the marginal distance between two clusters and minimizes classification errors [18].
- Decision tree (DT): A decision tree is a tree-like structure where internal nodes represent tests on input data models, and leaf nodes correspond to categories of those models. The tree filters input data through these tests to determine the appropriate output [19].

### 5) Hyperparameters tuning (HT) : "GridSearchCV"

Grid search is an approach to parameter tuning that methodically builds and evaluates a model for each combination of algorithm parameters specified in a grid [20].

### 6) Cross-validation

A 5-fold cross-validation approach was employed. The dataset was divided into 5 subsets, with each subset serving as the validation set once while the remaining subsets form the training set. This process ensures that the model is evaluated comprehensively [21].

### 7) Model measurements

In order to evaluate the predictive model, various measurements can be calculated such as accuracy, precision, and sensitivity as the following:

- **Accuracy:** The proportion of correct diagnoses the model makes, whether predicting the presence or absence of anxiety.
- **Precision:** The proportion of the anxiety predictions made by the model that are actually correct.
- **Sensitivity (Recall):** The proportion of actual anxious cases that were correctly identified by the model.
- A **Receiver Operating Characteristic (ROC) curve** is presented to analyze the sensitivity and 1-specificity relationship for various threshold values of the investigated marker. It demonstrates the model's ability to distinguish between patients with and without anxiety across different thresholds. A perfect model will have an AUC of 1, while a model with no discrimination ability will have an AUC of 0.5.

**8) Ethical approval**

This study received ethical approval from the Ethics Committee of the Hassan II University Hospital in Fez. All subjects were informed of the study conditions and provided written informed consent. Anonymity and confidentiality were strictly maintained.

**RESULTS**

Within the dataset under examination, missing values were detected across some features such as Marital Status (5.76%), Social Insurance (3.29%), and HBA1C (2.47%). Importantly, none of the features had more than 50% missing values. Therefore, all features were retained for subsequent analysis, ensuring the integrity of the dataset.

An evaluation of feature importance association with the target variable was conducted. This analysis is depicted in Figure 2, enumerating attributes from the most significant (Evolution Duration and Gender) to the least (Therapeutic Protocol).

The obtained results were encouraging in the classification of potentially anxious patients, with the DT algorithm achieving the highest accuracy of 90%, followed by SVM with 66% accuracy, and LR with 63% accuracy. In clinical terms, this means that the DT algorithm correctly identified 90% of patients with anxiety, while SVM and LR correctly identified 66% and 63%, respectively.

The evaluation of the results involved utilizing measures such as accuracy, precision, sensitivity, and the ROC curve, to assess and compare the performance of different algorithms. The findings, as depicted in Table II and Figure 3, highlight the DT algorithm's superior performance in distinguishing between anxious and non-anxious patients, followed by SVM and LR, respectively. This data is clinically relevant for endocrinologists as it suggests that using the DT algorithm can significantly enhance the accurate identification of patients with anxiety, facilitating timely and effective intervention and management.

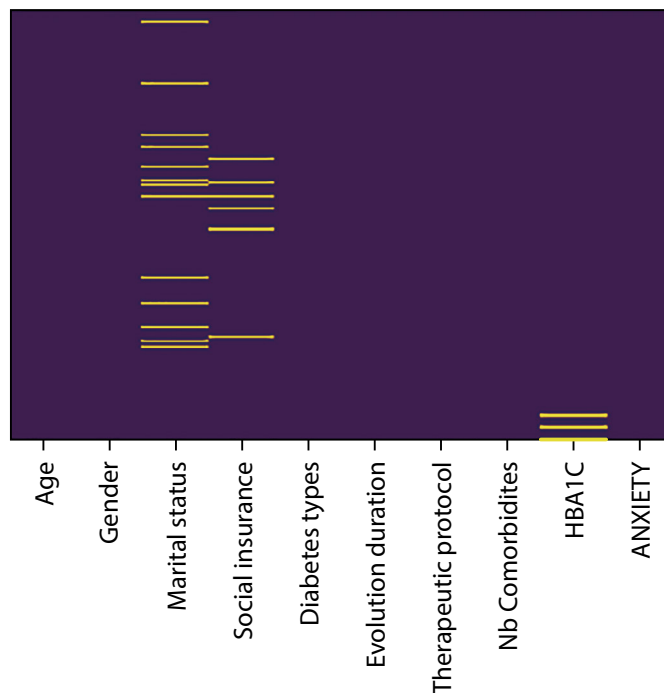


Figure 2: Diagram illustrating the presence of missing values in yellow lines for each variable.

Nb Comorbidities: Number of comorbidities.

**DISCUSSION**

This study marks an important contribution to the field by emphasizing the importance of developing a machine learning model specifically tailored for predicting anxiety in Moroccan individuals with diabetes. Anxiety is a prevalent psychological condition that significantly impacts the well-being and quality of life of individuals with diabetes [1-6]. By accurately predicting anxiety, healthcare professionals can implement timely interventions and personalized management strategies to alleviate its impact and improve overall patient outcomes [7-8].

The use of LR, SVM, and DT machine learning algorithms in this study yielded promising results in terms of predicting anxiety in diabetics. These algorithms demonstrated optimal performance, suggesting their potential utility in real-world applications for anxiety prediction. However, it is important to acknowledge the limitations of this study, particularly the use of a small database that was not specifically designed for this research. The small dataset may have affected the generalizability and robustness of the model, potentially leading to biased or less accurate predictions. To address these limitations, the use of a larger dataset is recommended.

Table II. Performance comparison of LR, SVM and DT algorithms

Algorithm	Accuracy (Testing)	Sensitivity	Precision	ROC
LR	61%	56%	41%	60%
SVM	69%	76%	50%	71%
DT	<b>96%</b>	<b>96%</b>	<b>92%</b>	<b>96%</b>

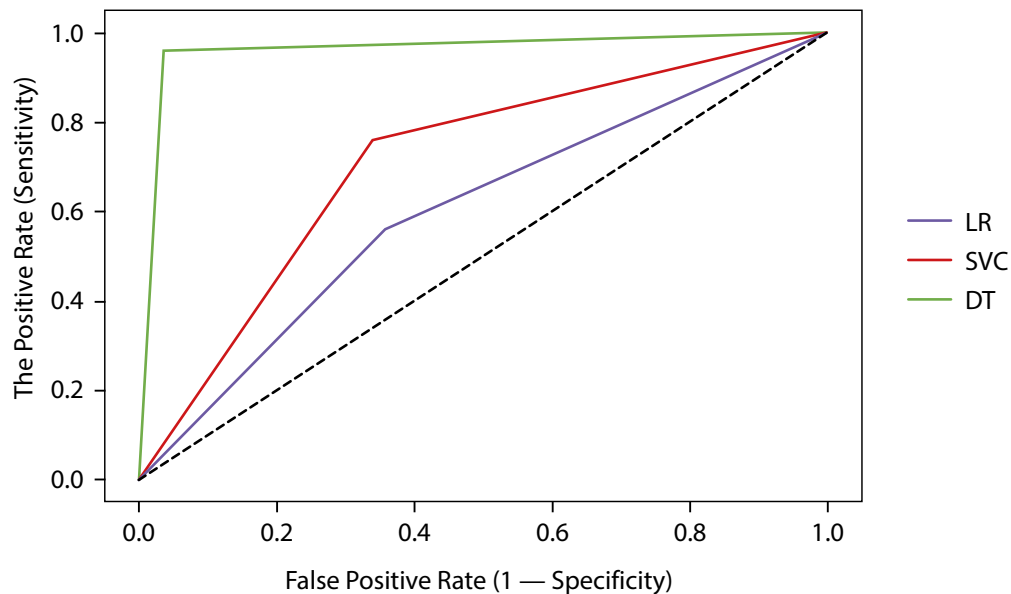


Figure 3: Comparison of different models ROC curves.

Having a large number of variables can increase the risk of overfitting because the model may become too complex, capturing noise and random fluctuations in the training data rather than the underlying patterns [22]. This can lead to excellent performance on the training data but poor generalization to new, unseen data [22]. To avoid this complexity that can lead the model to make overly specific predictions that fail to perform well in practical applications, the selection of clinical and laboratory parameters presented in Table 1 was based on their relevance to both diabetes and anxiety, as supported by existing literature [3–6].

Although in this study there were some features more correlated to the target variable, age, gender, marital status, social insurance status, diabetes type, duration of diabetes, therapeutic protocol, number of comorbidities, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels are all factors that have been shown to influence both diabetes management and psychological well-being [3–6]. These parameters were chosen based on their established relevance to provide a comprehensive understanding of the patient's health status and its potential impact on anxiety levels [3–6].

To improve anxiety management in individuals with diabetes, implementing an e-framework based on this predictive model and integrating it into routine clinical practice is highly recommended. Studies have shown that predictive models can be effective tools in improving patient outcomes through early identification of at-risk individuals [23]. A mobile framework would provide an easy-to-access tool and user-friendly interface for healthcare professionals to input patient data and receive accurate risk assessments for anxiety. While the HADS scale has been effectively used in Morocco [15], it requires repeated administration and reevaluation at each clinical consultation, which may not capture early or subtle signs of anxiety [24]. In this study, the machine learning model is not intended only for the early diagnosis of anxiety, rather, it is designed to predict the risk of developing anxiety in diabetic patients in the future. Machine learning models have been increasingly recognized for their ability to predict mental health outcomes by analyzing large, complex datasets [25].

Unlike traditional methods, which may miss subtle psychological symptoms during routine consultations, machine learning models can continuously analyze a broad range of patient-specific data. This allows for more personalized, dynamic insights that could identify at-risk individuals who may not show obvious signs of anxiety in a standard clinical setting. Although the model may not be more cost-effective, its ability to deliver real-time, tailored predictions can enhance the overall accuracy of risk assessment [26] and lead to more personalized treatment strategies for better management of both physical and mental health in diabetic patients.

The essence of the DT model lies in its simplicity and interpretability. DT models are frequently used in clinical decision-making due to their clarity and ease of use [23]. A practitioner can use the DT model by inputting patient data into a software application designed for this purpose. The data entry process is straightforward and typically takes a few minutes, after which the model provides an anxiety prediction. The DT algorithm was the most performant in generating clear and valuable information. Unlike common diagnostic scales for anxiety, the DT model can integrate various clinical parameters and provide a holistic assessment of the patient's risk [27]. This approach not only supports personalized care but also facilitates continuous monitoring and adjustment of treatment plans based on the patient's evolving health status.

While the results are promising, it is crucial to consider their implications in a clinical context. The integration of these ML models has the potential to improve the diagnosis and management of anxiety in diabetic patients by enabling early identification and intervention. However, these models have not yet been extensively tested in clinical practice. Future studies should validate their effectiveness and utility in real-world settings, assess their impact on patient outcomes, ease of use for healthcare providers, and overall integration into existing clinical workflows. This validation is essential to ensure the models are both theoretically sound and practically beneficial in improving the quality of care for individuals with diabetes.

## CONCLUSION

In summary, this study introduces a valuable machine learning model for anxiety prediction in Moroccan diabetics, demonstrating the superiority of the decision tree (DT) algorithm over logistic regression (LR) and support vector machine (SVM) algorithms. The development of a mobile framework application based on the DT model is recommended to facilitate its use in daily clinical practice. By integrating this advanced predictive tool into endocrinological

practice, healthcare providers can address both physical and mental health aspects, thereby enhancing patient outcomes and overall quality of life.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding.** No funding. **Conflicts of Interest.** The author declares no obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article. **Acknowledgments.** The author thanks Fatima Sergeevna Datieva for helpful suggestions and critical reading of the manuscript.

## REFERENCES

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R, IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* nov 2019;157:107843.
- Ministère de la santé du Royaume du Maroc. Rapport de l'enquête nationale sur les facteurs de risque communs des maladies non transmissibles, Steps, 2017-2018 [Internet]. [cité 29 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Documents/2019/05/Rapport%20de%20l%20enqu%20C3%AAt%20Stepwise.pdf>
- Benmaamar S, Lazar N, El Harch I, Maiouak M, Qarmiche N, Otmani N, Salhi H, Tachfouti N, El Ouahabi H, El Fakir S. Depression and anxiety in patients with diabetes in a Moroccan region. *Encephale.* 12 oct 2021;S0013-7006(21)00186-X.
- Smith KJ, Schmitz N. Association of Depression and Anxiety Symptoms With Functional Disability and Disability Days in a Community Sample With Type 2 Diabetes. *Psychosomatics.* 1 nov 2014;55(6):659-67
- Huang CJ, Hsieh HM, Tu HP, Jiang HJ, Wang PW, Lin CH. Generalized anxiety disorder in type 2 diabetes mellitus: prevalence and clinical characteristics. *Braz J Psychiatry.* 17 avr 2020;42(6):621-9.
- Park HS, Cho Y, Seo DH, Ahn SH, Hong S, Suh YJ, Chon S, Woo JT, Baik SH, Lee KW, Kim SH. Impact of diabetes distress on glycemic control and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 6 mars 2024;14:5568.
- Gomathy CK. The prediction of disease using machine learning. *International Journal of Scientific Research in Engineering and Management (IJSREM).* 31 déc 2021.
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* janv 2019;25(1):44-56.
- Pintelas EG, Kotsilieris T, Livieris IE, Pintelas P. A review of machine learning prediction methods for anxiety disorders. In: Proceedings of the 8th International Conference on Software Development and Technologies for Enhancing Accessibility and Fighting Info-exclusion [Internet]. Thessaloniki Greece: ACM; 2018 [cité 4 déc 2022]. p. 8-15. Disponible sur: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3218585.3218587>
- Kumar P. Assessment of Anxiety, Depression and Stress using Machine Learning Models. *Procedia Computer Science.* 1 janv 2020;171:1989-98.
- Nemesure MD, Heinz MV, Huang R, Jacobson NC. Predictive modeling of depression and anxiety using electronic health records and a novel machine learning approach with artificial intelligence. *Sci Rep.* 21 janv 2021;11(1):1980.
- Bourkhome H, Qarmiche N, Bahra N, Omari M, Chakri I, Berraho M, Tachfouti N, Fakir SEL, Otmani N. Classification of Depression, Anxiety, and Quality of Life in Diabetic Patients with Machine Learning: Systematic Review. In: Farhaoui Y, Hussain A, Saba T, Taherdoost H, Verma A, éditeurs. *Artificial Intelligence, Data Science and Applications. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024.* p. 263-70. (Lecture Notes in Networks and Systems).
- Yu J, Chiu C, Wang Y, Dzibur E, Lu W, Hoffman J. A Machine Learning Approach to Passively Informed Prediction of Mental Health Risk in People with Diabetes: Retrospective Case-Control Analysis. *Journal of Medical Internet Research.* 27 août 2021;23(8):e27709.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* juin 1983;67(6):361-70.
- Bendahhou K, Serhir Z, Ibrahim Khalil A, Radallah D, Amegrissi S, Battas O, Benider A. Validation of the version dialectale Marocaine de l'échelle « HADS ». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 mai 2017;65:553.
- <https://cran.r-project.org/web/packages/missCompare/vignettes/misscompare.html>
- Subasi A. Machine learning techniques. In: Practical Machine Learning for Data Analysis Using Python [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 28 juill 2022]. p. 91-202. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128213797000035>
- Thorsten J. Making Large-Scale SVM Learning Practical. *Advances in Kernel Methods - Support Vector Learning*, Bernhard Scholkopf, Christopher J. C. Burges, and Alexander J. Smola (eds.), MIT Press, Cambridge, USA, 1998. Disponible sur: [https://www.cs.cornell.edu/people/tj/publications/joachims\\_99a.pdf](https://www.cs.cornell.edu/people/tj/publications/joachims_99a.pdf)
- Navada A, Ansari A, Patil S, Sonkamble B. Overview of use of decision tree algorithms in machine learning. *Proceedings - 2011 IEEE Control and System Graduate Research Colloquium, ICSGRC 2011.* 2011. 37 p.
- Padierna L, Carpio M, Rojas-Dominguez A, Soberanes H, Baltazar R, Fraire-Huacuja H. Hyper-Parameter Tuning for Support Vector Machines by Estimation of Distribution Algorithms. In 2017. p. 787-800.
- Berrar D. Cross-Validation. *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology*, Volume 1, Elsevier, pp. 542-545. In 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20349-X1>
- Van der Schaaf A, Xu CJ, van Luijk P, van't Veld AA, Langendijk JA, Schilstra C. Multivariate modeling of complications with data driven variable selection: Guarding against overfitting and effects of data set size. *Radiotherapy and Oncology.* 1 oct 2012;105(1):115-21.
- Toma M, Wei OC. Predictive Modeling in Medicine. *Encyclopedia.* juin 2023;3(2):590-601.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research.* 1 févr 2002;52(2):69-77.
- Shatte ABR, Hutchinson DM, Teague SJ. Machine learning in mental health: a scoping review of methods and applications. *Psychol Med.* juill 2019;49(9):1426-48.
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* janv 2019;25(1):44-56.
- Breiman L, Friedman J, Olshen RA, Stone CJ. Classification and Regression Trees. *New York: Chapman and Hall/CRC; 2017.* 368 p.

**AUTHORS INFO**

\***Hind Bourkhime**, Medical Informatics Specialist; address: B.P. 1893, Km 2.200 Route de Sidi Harazem, Fès 30070, Morocco; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5772-5534>; e-mail: [hbourkhime@gmail.com](mailto:hbourkhime@gmail.com)

**Noura Qarmiche**, Associate Professor in Bioinformatics; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1786-5049>; e-mail: [noura.qarmiche@usmba.ac.ma](mailto:noura.qarmiche@usmba.ac.ma)

**Soumaya Benmaamar**, Associate Professor in Epidemiology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1011-504X>; email: [soumaya.benmaamar@usmba.ac.ma](mailto:soumaya.benmaamar@usmba.ac.ma)

**Nada Lazar**, Endocrinology Specialist; e-mail: [nada.lazar@usmba.ac.ma](mailto:nada.lazar@usmba.ac.ma)

**Mohammed Omari**, Medical Informatics Specialist; e-mail: [mohammed.omari@usmba.ac.ma](mailto:mohammed.omari@usmba.ac.ma)

**Mohamed Berraho**, Full Professor of Epidemiology; e-mail: [maberraho@gmail.com](mailto:maberraho@gmail.com)

**Nabil Tachfouti**, Full Professor of Epidemiology; e-mail: [nabil.tachfouti@usmba.ac.ma](mailto:nabil.tachfouti@usmba.ac.ma)

**Samira EL Fakir**, Full Professor of Epidemiology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1623-6176>; e-mail: [samira.elfakir@usmba.ac.ma](mailto:samira.elfakir@usmba.ac.ma)

**Hanan El Ouahabi**, Full Professor of Endocrinology; email: [hanan.elouahabi@usmba.ac.ma](mailto:hanan.elouahabi@usmba.ac.ma)

**Nada Otmani**, Full Professor of Medical Informatics; e-mail: [nada.otmani@usmba.ac.ma](mailto:nada.otmani@usmba.ac.ma)

\*Corresponding author

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Bourkhime H., Qarmiche N., Benmaamar S., Lazar N., Omari M., Berraho M., Tachfouti N., EL Fakir S., El Ouahabi H., Otmani N. Predicting Anxiety in Individuals with Diabetes: A Comparative Analysis of Machine Learning Algorithms. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):54-60. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13459>

## СНИЖЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОКСИТОЦИНА В КРОВИ ПРИ ОЖИРЕНИИ И У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© С.Ш. Анварова, Г.Д. Наримова

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

**ОБОСНОВАНИЕ.** Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются широко распространенными метаболическими нарушениями. Окситоцин, известный нейропептид, в последние годы рассматривается как потенциальный регулятор энергетического обмена, аппетита и чувствительности к инсулину.

**ЦЕЛЬ.** Изучить взаимосвязь между уровнями окситоцина в крови и метаболическими показателями у пациентов с ожирением и недавно диагностированным СД2.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 96 человек, разделенных на группы с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ, n=48) и с впервые выявленным СД2 (n=48). Каждая группа подразделялась на подгруппы с нормальным весом и ожирением. Измерялись антропометрические параметры, показатели углеводного и липидного обменов, инсулин, гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>), а также высокочувствительный С-реактивный белок. Инсулинорезистентность и функцию β-клеток оценивали с помощью модели НОМА.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Уровни окситоцина были значительно ниже у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами с НТГ (p<0,01), а также у лиц с ожирением по сравнению с имеющими нормальную массу тела (p<0,01). Низкий окситоцин отрицательно коррелировал с ИМТ, окружностью талии, HbA<sub>1c</sub>, глюкозой, инсулином, липидами и вч-СРБ, но положительно с функцией β-клеток. Множественная регрессия показала, что уровень глюкозы через 2 часа, ИМТ и общий холестерин являются независимыми предикторами снижения окситоцина.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ожирением и ранним СД2 выявлено значительное снижение циркулирующего окситоцина, ассоциированное с неблагоприятными метаболическими профилями. Эти результаты подчеркивают возможную роль окситоцина как биомаркера ранней метаболической дисрегуляции и открывают перспективы для разработки новых терапевтических подходов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** окситоцин; ожирение; сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность.

## DECREASED BLOOD OXYTOCIN LEVELS IN OBESITY AND IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES

© Sevara Shuhrat qizi Anvarova, Gulchekhira D. Narimova

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

**BACKGROUND.** Obesity and type 2 diabetes (T2D) are common metabolic disorders. Oxytocin, a hypothalamic neuropeptide, has recently been recognized as a potential regulator of energy balance, appetite, and insulin sensitivity.

**OBJECTIVE.** To investigate the relationship between circulating oxytocin levels and metabolic parameters in individuals with obesity and newly diagnosed T2D.

**MATERIALS AND METHODS.** A total of 96 participants were enrolled, including 48 with normal glucose tolerance (NGT) and 48 with newly diagnosed T2D, each subdivided into normal-weight and obese groups. Anthropometric indices, glucose and lipid parameters, insulin, HbA<sub>1c</sub>, and high-sensitivity C-reactive protein were measured. Insulin resistance and β-cell function were assessed using the HOMA model.

**RESULTS.** Circulating oxytocin levels were significantly lower in patients with T2D compared to NGT (p<0.01), and in obese compared to normal-weight participants (p<0.01). Low oxytocin was negatively correlated with BMI, waist circumference, HbA<sub>1c</sub>, glucose, insulin, lipids, and hs-CRP, but positively with β-cell function. Multiple regression analysis identified 2-hour glucose, BMI, and total cholesterol as independent predictors of oxytocin levels.

**CONCLUSION.** Patients with obesity and newly diagnosed T2D exhibit markedly reduced circulating oxytocin levels, associated with adverse metabolic profiles. These findings highlight oxytocin as a potential biomarker of early metabolic dysregulation and suggest new therapeutic perspectives.

**KEYWORDS:** oxytocin; obesity; type 2 diabetes; insulin resistance.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются одними из ведущих глобальных проблем здравоохранения, ассоциированных с ростом заболеваемости, преждевременной смертностью и существенной нагрузкой на систему здравоохранения [1, 2]. Патогенез этих состояний включает сложное взаимодействие генетических, поведенческих и экологических факторов, однако все больше данных указывает на важную роль нейроэндокринных регуляторов в поддержании энергетического баланса и гомеостаза глюкозы.

Окситоцин — нейропептид гипоталамуса, традиционно известный своей ролью в родах и лактации, — в последние годы привлекает внимание исследователей благодаря более широкому физиологическим функциям, включая регуляцию социального поведения, стресса и когнитивных процессов [3–6]. За пределами центральной нервной системы окситоцин оказывает значимые периферические эффекты, влияя на метаболизм. Экспериментальные исследования показали, что введение окситоцина снижает потребление пищи, усиливает липолиз, улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает проявления ожирения у животных [7–12].

Клинические наблюдения у человека также свидетельствуют о том, что окситоцин может играть роль в регуляции метаболизма глюкозы, липидного обмена и массы тела [13–16]. В частности, недавние работы показали, что интраназальное введение окситоцина способствует снижению аппетита, уменьшению массы тела и улучшению показателей углеводного обмена у пациентов с ожирением [17–19]. Кроме того, новые данные указывают, что окситоцин может оказывать влияние на  $\beta$ -клеточную функцию и толерантность к глюкозе у человека [20]. Тем не менее сведения о циркулирующем уровне окситоцина при метаболических нарушениях остаются ограниченными и противоречивыми [21].

Особенно мало изучен уровень окситоцина у пациентов с впервые выявленным СД2, ранее нелеченным СД2, а также его связь с маркерами метаболического риска. Кроме того, большая часть клинических исследований

выполнена в западных популяциях, что ограничивает возможность экстраполяции данных на другие этнические группы.

В этой связи цель настоящего исследования заключалась в оценке связи между уровнем циркулирующего окситоцина и антропометрическими, биохимическими и воспалительными параметрами у лиц с ожирением и впервые выявленным СД2. Фокус на центральноазиатской выборке позволяет внести новый вклад в понимание потенциальной роли окситоцина как биомаркера ранней метаболической дерегуляции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 96 участников в возрасте 30–60 лет (рис. 1). Участники были разделены на две основные группы:

- 1) лица с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ) —  $n=48$ ;
- 2) пациенты с впервые выявленным СД2 —  $n=48$ .

Каждая из указанных групп дополнительно стратифицирована по индексу массы тела (ИМТ):

- нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>).

Таким образом, в исследовании анализировались четыре подгруппы:

- НТГ с нормальным весом ( $n=20$ );
- НТГ с ожирением ( $n=28$ );
- СД2 с нормальным весом ( $n=26$ );
- СД2 с ожирением ( $n=22$ ).

Контрольную группу составили лица с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ), среди которых были как участники с нормальной массой тела, так и с ожирением ( $n=20$  и  $n=28$  соответственно).

*Критерии включения:* возраст 30–60 лет, согласие на участие, отсутствие предшествующей сахароснижающей терапии.

*Критерии невключения:* беременность, острые и хронические воспалительные заболевания, тяжелая соматическая патология, психические расстройства, прием глюкокортикоидов.



Рисунок 1. Блок-схема распределения участников исследования по группам и подгруппам (CONSORT-диаграмма).

**Критерии исключения:** отказ от участия, неполные данные лабораторных или антропометрических исследований.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова (№ 1/2023, 17.01.2023). Все участники подписали информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Концентрацию окситоцина в сыворотке крови определяли методом конкурентного иммуферментного анализа (Competitive-ELISA) с использованием коммерческого набора Elabscience® OT (Oxytocin) ELISA Kit (Cat. No: E-EL-0029, Elabscience, Китай). Чувствительность метода составляла 9,38 пг/мл, рабочий диапазон измерений — 15,63–1000 пг/мл. Внутрисерийный и межсерийный коэффициенты вариации были <10%, что соответствует заявленным характеристикам набора.

Перед анализом все образцы сыворотки были заморожены однократно, центрифугированы при 1500 g в течение 10 минут при +4 °C для удаления осадка. Пробы исследовали в дубликатах, результаты рассчитывали на основании стандартной кривой, построенной методом четырехпараметрической логистической регрессии.

Оценивались масса тела, рост, окружность талии и бедер, рассчитывались ИМТ и отношение талии к бедрам (ОТ/ОБ). Уровни глюкозы натощак и через 2 часа, инсулина, HbA<sub>1c</sub>, липидного профиля и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) определялись стандартными методами. Инсулинорезистентность и функция β-клеток рассчитывались с использованием модели НОМА (НОМА-IR и НОМА-β).

Данные анализировались с использованием программы SPSS v28 (IBM, США) и R 4.3.2 (пакеты *stats*, *car*, *pROC*). Нормальность распределения оценивалась тестом Шапиро–Уилка. Непараметрические данные лог-трансформировались. Для сравнения групп использовались:

- двухфакторный ANOVA (факторы: наличие СД2, ожирение);
- t-тест Стьюдента или тест Манна–Уитни для парных сравнений;
- χ<sup>2</sup>-тест для категориальных переменных;
- корреляции между показателями оценивали с использованием коэффициента Спирмена или Пирсона в зависимости от распределения данных. Для наглядности результаты представлены в виде тепловой карты, где цветовое кодирование отражает силу и направление связи. Уровень значимости корректировался методом Benjamini–Hochberg (FDR).

Для учета множественных сравнений применялся метод контроля ложного открытия (Benjamini–Hochberg FDR, q=0,05). В таблицах и рисунках приводились как неисправленные p, так и q-значения.

Множественная линейная регрессия использовалась для выявления независимых предикторов уровня окситоцина. В модель включались переменные, определенные *a priori* (возраст, пол, ИМТ, постпрандиальная

гликемия, общий холестерин). Для оценки коллинеарности рассчитывали VIF (<5). Логистическая регрессия применялась для анализа риска СД2 в зависимости от тертилей окситоцина. Адекватность моделей оценивалась по критериям Hosmer–Lemeshow и площади под ROC-кривой.

Доля пропущенных данных для ключевых переменных составила <5%. Анализ проводился по принципу *complete case*. Выбросы определялись как значения за пределами ±4 стандартных отклонений или физиологически невозможные, и проверялись на предмет влияния на результаты с помощью чувствительного анализа.

#### Соответствие нормам биомедицинской этики

Проведенное исследование соответствует действующим нормам биомедицинской этики, установленным международными (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2013 г.) и национальными нормативными документами Республики Узбекистан.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен этическим комитетом при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии им. академика Ю.Х. Туракулова Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Решение об одобрении было оформлено протоколом №1 от 17.01.2023. Все участники были ознакомлены с условиями участия и предоставили письменное информированное согласие до включения в исследование.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 96 пациентов, разделенных на группы с ожирением (n=48) и с впервые выявленным СД2 (n=48). Исходные клинико-антропометрические и биохимические характеристики участников представлены в таблице 1.

#### Межгрупповые различия

У пациентов с ожирением по сравнению с группой СД2 отмечались более высокие значения ИМТ (p<0,001), окружности талии (p<0,001), соотношения талия/бедро (p=0,006) и уровня инсулина натощак (p<0,001). По липидному профилю выявлены более низкие уровни холестерина ЛПВП (p=0,002) и тенденция к повышению холестерина ЛПНП (p=0,077) и триглицеридов (p=0,070). Индексы НОМА-IR (p=0,002) и НОМА-β (p=0,001), а также уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ, p=0,001) были достоверно выше в группе ожирения. Уровень окситоцина оказался значительно ниже у пациентов с ожирением по сравнению с больными СД2 (p=0,003). Различий по возрасту, HbA<sub>1c</sub>, гликемии натощак и постпрандиальной, а также по общему холестерину между группами не выявлено (p>0,05).

#### Визуализация межгрупповых различий

На heatmap p-значений (рис. 2) наиболее выраженные различия продемонстрированы для антропометрических показателей, уровней инсулина, НОМА-индексов, вч-СРБ и окситоцина.

Таблица 1. Антропометрические характеристики и метаболические показатели (данные представлены как М ± SD)

Показатель	НТГ (n=48)	СД2 (n=48)	р-значение
Возраст (лет)	45,0±9,0	48,0±8,0	0,088
Рост (см)	175,0±8,0	165,0±7,0	<0,0001
Вес (кг)	83,9±12,4	66,7±10,3	<0,0001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	35,3±4,2	33,7±3,8	0,053
HbA <sub>1c</sub> (%)	5,3±0,3	5,2±0,3	0,106
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,4±0,4	5,± 0,5	<0,0001
Постпрандиальная гликемия (ммоль/л)	6,0±1,2	5,7±1,1	0,205
Инсулин натощак (мЕд/л)	15,3±3,5	12,7±2,8	<0,0001
Постпрандиальный инсулин (мЕд/л)	29,0±15,0	24,0±12,0	0,075
Триглицериды (ммоль/л)	1,5±0,8	1,2±0,6	0,024
Общий холестерин (ммоль/л)	5,2±0,7	5,0±0,6	0,197
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,2±0,3	1,5±0,3	<0,0001
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	3,4±0,6	3,0±0,5	0,001
Окситоцин (нг/л)	9,2±1,1	9,9±1,7	0,058

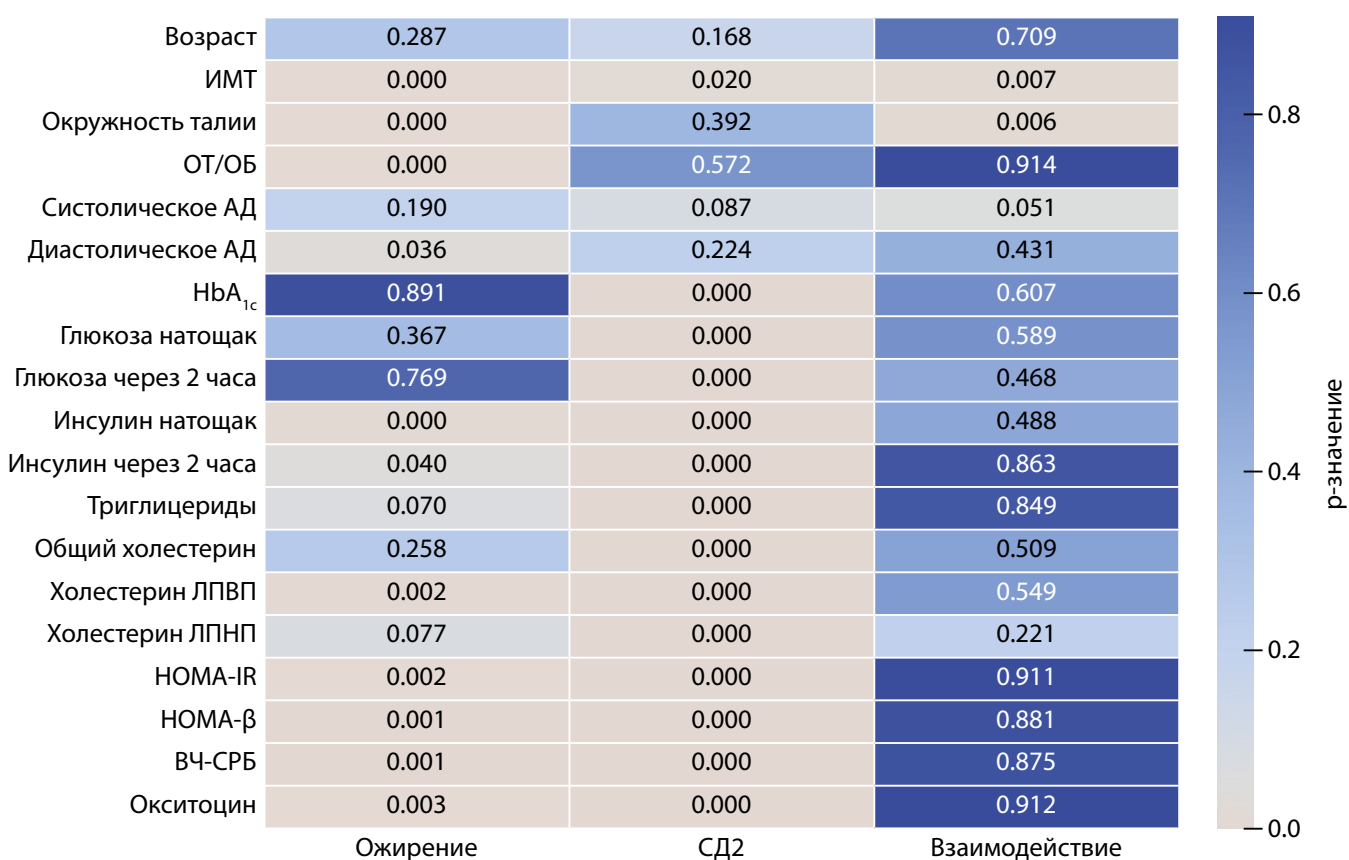


Рисунок 2. Heatmap р-значений межгрупповых сравнений (ожирение vs СД2) и их взаимодействия. Более темный цвет соответствует более высоким р-значениям.

Примечания: темно-синий цвет указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), красный и светло-синий цвета обозначают отсутствие значимых различий ( $p \geq 0,05$ ), средний тон между ними (ближе к белому) означает приближение к пороговому уровню значимости.

Таблица 2. Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) по группам «Ожирение» и «СД2» с оценкой взаимодействия

Параметры	df	F Ожирение)	p	df	F (СД2)	p	df	F Взаимо- действие	p
Возраст, лет	1	1,143	0,287	1	1,918	0,168	1	0,140	0,709
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1	183,290	<0,001	1	5,478	0,020	1	7,411	0,007
Окружность талии, см	1	154,784	<0,001	1	0,738	0,392	1	7,626	0,006
ОТ/ОБ	1	27,301	<0,001	1	0,320	0,572	1	0,012	0,914
Систолическое АД, мм рт.ст.	1	1,728	0,190	1	2,967	0,087	1	3,859	0,051
Диастолическое АД, мм рт.ст.	1	4,472	0,036	1	1,487	0,224	1	0,622	0,431
HbA <sub>1c</sub> , %	1	0,019	0,891	1	1,613	0,205	1	0,266	0,607
Глюкоза натощак, ммоль/л	1	0,819	0,367	1	65,500*	<0,001	1	0,293	0,589
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	1	0,086	0,769	1	72,300*	<0,001	1	0,529	0,468
Инсулин натощак, мЕд/л	1	10,300	0,002	1	55,200*	<0,001	1	0,483	0,488
Инсулин постпрандиальный, мЕд/л	1	12,790	0,040	1	48,900*	<0,001	1	0,030	0,863
Триглицериды, ммоль/л	1	13,410	0,070	1	41,600*	<0,001	1	0,036	0,849
Общий холестерин, ммоль/л	1	12,860	0,258	1	38,400*	<0,001	1	0,437	0,509
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1	12,860	0,002	1	29,500*	<0,001	1	0,361	0,549
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1	13,630	0,077	1	33,200*	<0,001	1	0,506	0,221
НОМА-IR	1	14,230	0,002	1	51,800*	<0,001	1	0,012	0,911
НОМА-β	1	13,390	0,001	1	27,900*	<0,001	1	0,022	0,881
ВЧ-СРБ, мг/л	1	18,020	0,001	1	36,400*	<0,001	1	0,033	0,875
Окситоцин, нг/л	1	19,000	0,003	1	22,700*	<0,001	1	0,012	0,912

#### Характеристики по тертилям окситоцина

При стратификации по тертилям уровня окситоцина (табл. 2) участники верхнего тертиля имели достоверно более низкие значения ИМТ, окружности талии, соотношения талия/бедро, HbA<sub>1c</sub>, гликемии натощак и постпрандиальной, уровня инсулина (натощак и постпрандиальный), триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП-Х, НОМА-IR и вч-СРБ по сравнению с участниками среднего и нижнего тертилей ( $p < 0,05$  или  $p < 0,01$ ). Для ХЛВП и НОМА-β отмечалась тенденция к более высоким значениям в верхнем тертиле, однако различия не достигли статистической значимости. Распределение параметров по тертилям показано на рисунке 3.

#### Связь с метаболическими параметрами

Уровни окситоцина отрицательно коррелировали с ИМТ, окружностью талии, соотношением талия/бедро, HbA<sub>1c</sub>, гликемией натощак и постпрандиальной, инсулином натощак и постпрандиальным, общим холестерином, триглицеридами, ЛПНП-Х, НОМА-IR и вч-СРБ, и положительно — с НОМА-β. Эти ассоциации сохранялись после корректировки на ИМТ и окружность талии (рис. 4).

#### Регрессионный анализ

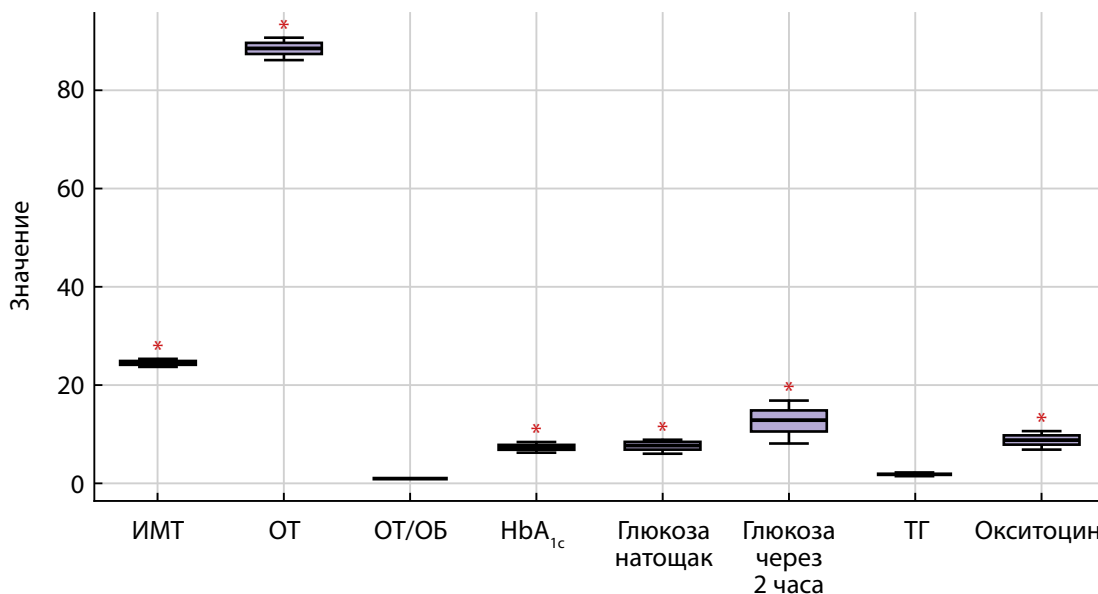
Множественная линейная регрессия показала, что независимыми предикторами уровня окситоцина являлись постпрандиальная гликемия, ИМТ и общий холестерин. В бинарной логистической регрессии низкие уровни окситоцина ассоциировались с наличием СД2 даже после учета возраста, пола, ИМТ, соотношения талия/бедро, артериального давления, инсулина и липидного профиля.

#### Распространенность СД2 по тертилям окситоцина

Частота СД2 составила 84,2% в нижнем тертиле, 44,2% — в среднем и 22,4% — в верхнем ( $\chi^2 = 45,143$ ,  $p < 0,01$ ).

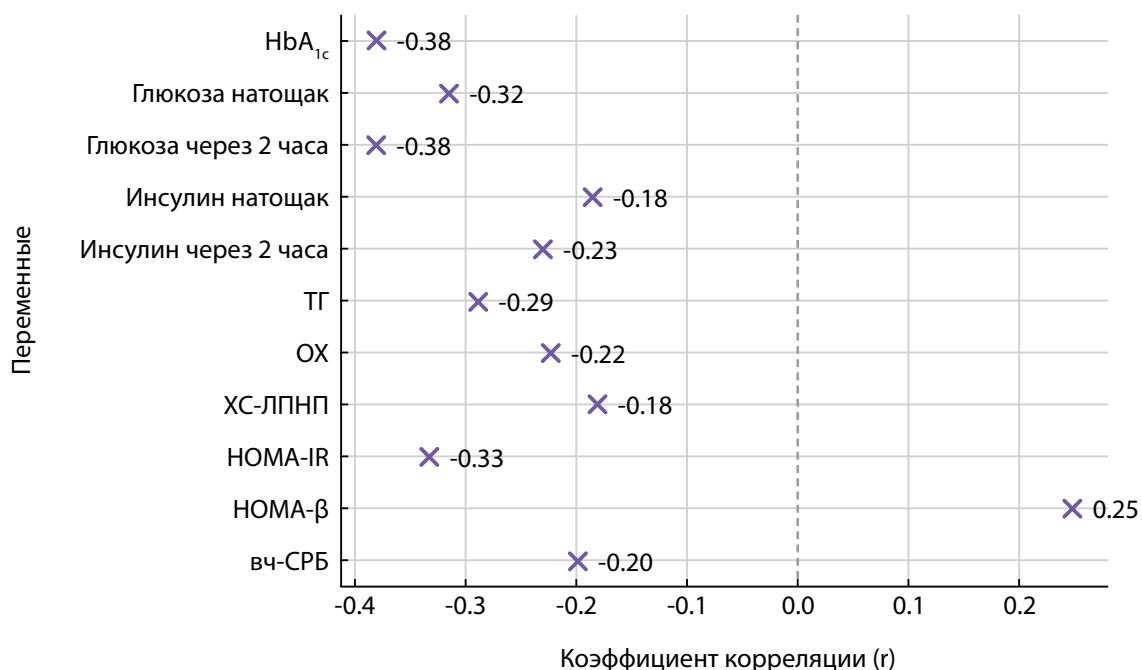
#### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что уровни окситоцина в сыворотке крови были значительно снижены у лиц с ожирением и у пациентов с впервые выявленным СД2 по сравнению с контрольной группой. Под «контрольной группой» рассматривались



**Рисунок 3.** Распределение метаболических параметров по тертилям уровня окситоцина.

**Примечания:** <sup>a</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с нижним тертилем; <sup>b</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с нижним тертилем; <sup>c</sup>  $p < 0,05$  по сравнению со средним тертилем; <sup>d</sup>  $p < 0,01$  по сравнению со средним тертилем.



**Рисунок 4.** Корреляция уровней окситоцина с метаболическими параметрами.

**Примечание:** показаны статистически значимые связи ( $p < 0,05$  или  $p < 0,01$ ).

участники с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ), включавшие как лиц с нормальной массой тела, так и пациентов с ожирением. Такой дизайн позволил дифференцировать вклад избыточной массы тела и нарушений углеводного обмена в снижение уровня окситоцина.

Эти данные согласуются с рядом клинических и экспериментальных работ, указывающих на снижение продукции или биодоступности окситоцина при метаболических нарушениях [1–3]. В то же время отдельные исследования сообщали об обратных результатах, например, о повышении уровня окситоцина после бари-

атрической хирургии [4], что, вероятно, отражает вторичные адаптационные механизмы или особенности методики измерения.

Снижение концентрации окситоцина при ожирении и СД2 может быть связано с несколькими патофизиологическими механизмами. Во-первых, окситоцин участвует в регуляции адипогенеза и липолиза: он подавляет накопление жировой ткани и усиливает мобилизацию липидов [5–7]. Во-вторых, данные экспериментальных моделей свидетельствуют о том, что окситоцин улучшает чувствительность к инсулину, регулируя экспрессию глюкозотранспортеров и снижая

уровень провоспалительных цитокинов [8]. В-третьих, через центральные механизмы окситоцин снижает потребление пищи и предпочтение высококалорийных продуктов, влияя на дофаминергические и серотонинергические пути вознаграждения [9–11]. Наконец, накоплены данные о его возможном влиянии на печёночный метаболизм и снижение выраженности неалкогольной жировой болезни печени [12, 13]. Совокупность этих данных подтверждает, что снижение уровня окситоцина может способствовать развитию висцерального ожирения, инсулинорезистентности и системного воспаления.

Негативные корреляции, выявленные нами между окситоцином и показателями липидного обмена (общий холестерин, ЛПНП-Х, триглицериды), а также уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, согласуются с концепцией протективной роли окситоцина в отношении атерогенных и воспалительных процессов [14]. При этом положительные ассоциации с уровнем ЛПВП-Х могут указывать на участие гормона в регуляции антиатерогенных механизмов.

Следует подчеркнуть, что в последние годы интерес к клиническому применению окситоцина возрос. Исследования 2022–2024 гг. показали, что интраназальное введение окситоцина у пациентов с ожирением может приводить к снижению массы тела, уменьшению висцерального жира и улучшению показателей углеводного обмена [15–17]. Однако результаты остаются противоречивыми, а длительный эффект и безопасность терапии требуют дальнейшей проверки в крупных рандомизированных исследованиях.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, перекрестный (кросс-секционный) дизайн не позволяет делать выводы о причинно-следственных связях. Во-вторых, относительно небольшая выборка снижает статистическую мощность анализа. В-третьих, не проводилась стратификация по полу, хотя известно, что секреция и действие окситоцина могут существенно

различаться у мужчин и женщин. В-четвертых, мы не учитывали факторы образа жизни, такие как питание, физическая активность и уровень стресса, которые также могут влиять на уровень окситоцина. В-пятых, определение окситоцина в плазме сопряжено с методологическими трудностями: гормон имеет короткий период полураспада, подвержен деградации при хранении и сильно зависит от применяемого метода (с экстракцией или без нее). Эти ограничения следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши данные подтверждают, что сниженные уровни окситоцина в сыворотке крови ассоциируются с неблагоприятным метаболическим профилем у пациентов с ожирением и впервые выявленным СД2. Снижение окситоцина связано с повышением ИМТ, окружности талии, показателей углеводного обмена, инсулинорезистентности и системного воспаления. Выявленные ассоциации подчеркивают потенциальную роль окситоцина в регуляции энергетического и липидного обмена, а также его возможное значение как биомаркера риска развития СД2. Эти результаты требуют дальнейших исследований, включая проспективные и интервенционные, для оценки причинных связей и терапевтического потенциала окситоцина.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Исследование проведено по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы приняли участие в подготовке статьи, одобрили ее финальную версию перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты исследования, включая проверку точности и достоверности представленных данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bartz JA, Zaki J, Ochsner KN, et al. Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(50):21371–21375. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1012669107>
- Cai D, Purkayastha S. A new horizon: oxytocin as a novel therapeutic option for obesity and diabetes. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2013;10(1–2):e63–e68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2013.05.006>
- Bick J, Dozier M, Bernard K, Grasso D, Simons R. Foster mother-infant bonding: associations between foster mothers' oxytocin production, electrophysiological brain activity, feelings of commitment, and caregiving quality. *Child Dev*. 2013;84(3):826–840. doi: <https://doi.org/10.1111/cdev.12008>
- Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet*. 2000;25(3):284–288. doi: <https://doi.org/10.1038/77040>
- Gil M, Bhatt R, Picotte KB, Hull EM. Sexual experience increases oxytocin receptor gene expression and protein in the medial preoptic area of the male rat. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1688–1697. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.002>
- Sarnyai Z, Kovács GL. Oxytocin in learning and addiction: from early discoveries to the present. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;119:3–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.019>
- Blevins JE, Ho JM. Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(4):311–329. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9260-x>
- Chaves VE, Tilelli CQ, Brito NA, Brito MN. Role of oxytocin in energy metabolism. *Peptides*. 2013;45:9–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.04.010>
- Gao ZY, Drews G, Henquin JC. Mechanisms of the stimulation of insulin release by oxytocin in normal mouse islets. *Biochem J*. 1991;276(Pt 1):169–174. doi: <https://doi.org/10.1042/bj2760169>
- Kublaoui BM, Gemelli T, Tolson KP, Wang Y, Zinn AR. Oxytocin deficiency mediates hyperphagic obesity of Sim1 haploinsufficient mice. *Mol Endocrinol*. 2008;22(7):1723–1734. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2008-0061>
- Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(5):E1004–E1012. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00296.2011>
- Zhang H, Wu C, Chen Q, et al. Treatment of obesity and diabetes using oxytocin or analogs in patients and mouse models. *PLoS One*. 2013;8(5):e61477. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061477>
- Kontoangelos K, Raptis AE, Papageorgiou CC, et al. Oxytocin and psychological factors affecting type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:560864. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/560864>

14. Björkstrand E, Eriksson M, Uvnäs-Moberg K. Evidence of a peripheral and a central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats. *Neuroendocrinology*. 1996;63(4):377-383. doi: <https://doi.org/10.1159/000126977>
15. Camerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(5):980-984. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.671>
16. Castro G, Areias MF, Weissmann L, et al. Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats. *FEBS Open Bio*. 2013;3:443-449. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fob.2013.10.002>
17. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*. 2008;322(5903):900-904. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1158668>
18. Ho JM, Anekonda VT, Thompson BW, et al. Hindbrain oxytocin receptors contribute to the effects of circulating oxytocin on food intake in male rats. *Endocrinology*. 2014;155(8):2845-2857. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1148>
19. Robinson DA, Wei F, Wang GD, et al. Oxytocin mediates stress-induced analgesia in adult mice. *J Physiol*. 2002;540(Pt 2):593-606. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013492>
20. Szeto A, Rossetti MA, Mendez AJ, et al. Oxytocin administration attenuates atherosclerosis and inflammation in Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbits. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(5):685-693. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.008>
21. Plessow F, Marengi DA, Perry SK, et al. Effects of intranasal oxytocin on eating behavior and metabolism in humans: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2021;22(5):e13121. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13121>
22. Zhang G, Cai D. Circadian intervention of obesity development via oxytocin signaling in hypothalamic neurons. *Nat Commun*. 2022;13:2271. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29904-0>
23. Lawson EA, Marengi DA, Eddy KT, et al. Oxytocin and metabolic function: insights from human studies. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):704-715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.05.012>
24. Klement J, Wudy SA, Lammers T, et al. Oxytocin improves  $\beta$ -cell responsiveness and glucose tolerance in healthy men. *Diabetes*. 2022;71(3):587-597. doi: <https://doi.org/10.2337/db21-0786>
25. Zhang H, Chen Q, Liu J, et al. Circulating oxytocin and risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023;14:1123456. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123456>

Рукопись получена: 24.03.2026. Одобрена к публикации: 03.09.2025. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Анварова Севара Шухрат кизи [Sevara Sh. Anvarova]**; адрес: Узбекистан, 100125, Юнусабадб, ул. Холис, 580 [address: Uzbekistan, 100125, Xolis street 580]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6866-6760>; e-mail: [sevaaranvarova243@gmail.com](mailto:sevaaranvarova243@gmail.com)

**Наримова Гулчехра Джуманиязовна**, д.м.н. [Gulchehra D. Narimova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1831-3633>; Researcher ID: IFD-1880-2023; e-mail: [narimova71@mail.ru](mailto:narimova71@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Анварова С.Ш., Наримова Г.Д. Сниженный уровень окситоцина в крови при ожирении и у пациентов с недавно диагностированным диабетом 2 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 61-68. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13587>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Anvarova SSh, Narimova GD. Decreased blood oxytocin levels in obesity and in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):61-68. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13587>

# FAILURE OF HEPATIC INSULIN CLEARANCE VIA CEACAM1-MEDIATED ENDOCYTOSIS: THE MISSING PHYSIOLOGICAL LINK BETWEEN PROINSULIN MISFOLDING, HYPERINSULINEMIA, AND METABOLIC COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES, OBESITY, AND NAFLD



© Maher Monir. Akl<sup>1\*</sup>, Amr Ahmed<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>The public health department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health, Saudi Arabia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), projected to affect 700 million individuals by 2045, may be driven by a hypothesized physiological axis where impaired hepatic insulin clearance, mediated by CEACAM1 endocytosis, links proinsulin misfolding to chronic hyperinsulinemia, exacerbating T2DM, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Approximately 50–80% of proinsulin, synthesized at ~6000 molecules per second, undergoes 5–10% misfolding due to disrupted disulfide bonds (B7-A7, B19-A20, A6-A11) under endoplasmic reticulum (ER) stress, compounded by glutathione (GSH) depletion, which primarily impairs protein disulfide isomerase (PDI) function critical for insulin synthesis. Hepatic clearance involves CEACAM1 binding, insulin receptor isoform B (IR-B) tyrosine 960 autophosphorylation, AP-2/clathrin/dynamin vesicle formation, Rab5-mediated acidification (pH 5.5), Rab7 trafficking, and lysosomal cathepsin B/D hydrolysis, supported by IR-B–IRS-1 tyrosine 608–PI3K–PDK1–Akt (Ser473)–GSK3 $\beta$  signaling. ER stress activates the unfolded protein response (UPR: IRE1 $\alpha$ -XBP1, PERK-eIF2 $\alpha$ , ATF6), increasing clearance demand.

When clearance fails, misfolded proinsulin accumulates, driving hyperinsulinemia, which promotes insulin resistance, activates mTORC1–SREBP-1c-mediated lipogenesis and VLDL export, and contributes to NAFLD and obesity, as observed in CEACAM1 knockout models. The Hepatic Insulin Clearance Index (HICI), derived from a 50-g glucose challenge yielding a C-peptide/insulin ratio <1, may diagnose impaired clearance with greater sensitivity than HOMA-IR. Emerging tools, such as cryo-EM and portal vein proteomics, could quantify misfolded aggregates and elucidate NAFLD connections. Potential therapeutic strategies, including CEACAM1 enhancers and IR-B agonists, may target this clearance axis. This hypothesis underscores hepatic insulin clearance as a potential mediator of insulin resistance and its role in diseases linked to chronic hyperinsulinemia.

**KEYWORDS:** *Hepatic Insulin Clearance; CEACAM1 Endocytosis; Proinsulin Misfolding; Hyperinsulinemia; Obesity; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.*

## 1. INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents a global health crisis, projected to affect 700 million individuals by 2045, with its pathogenesis intricately linked to hyperinsulinemia, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [1]. At the core of this metabolic dysregulation lies the hepatic insulin clearance mechanism, a critical process mediated by the liver to regulate systemic insulin levels [2]. Proinsulin, synthesized within the endoplasmic reticulum (ER) of pancreatic beta-cells at a rate of approximately 6000 molecules per second under metabolic demand, undergoes a complex folding process involving the formation of intra- and inter-chain disulfide bonds (B7-A7, B19-A20, A6-A11) facilitated by binding immunoglobulin protein (BiP) and protein disulfide isomerase (PDI) [3].

However, under conditions of endoplasmic reticulum stress, approximately 5–10% of proinsulin molecules exhibit misfolding, forming intermolecular aggregates due to incorrect disulfide pairing, which triggers the unfolded protein response (UPR) [4]. This response encompasses IRE1 $\alpha$  oligomerization leading to XBP1 mRNA splicing, PERK autophosphorylation resulting in eIF2 $\alpha$  phosphorylation, and ATF6 translocation to the Golgi for cleavage and nuclear

translocation, collectively aiming to restore ER homeostasis but potentially leading to beta-cell apoptosis if unresolved [5, 6]. Following secretion, proinsulin and mature insulin traverse the portal vein to the liver, where concentrations are significantly elevated compared to peripheral circulation [7]. Here, hepatic insulin clearance initiates through the binding of proinsulin or insulin to the extracellular immunoglobulin-like domains of CEACAM1 on hepatocyte surfaces, a process enhanced by insulin receptor subtype B (IR-B) autophosphorylation at tyrosine 960 [8].

This phosphorylation event recruits adaptor protein 2 (AP-2), initiating clathrin triskelion assembly into coated pits, followed by dynamin GTP hydrolysis to facilitate vesicle scission [9].

The internalized complex progresses through Rab5-mediated early endosome acidification (pH 5.5 via V-ATPase), where proinsulin dissociates, and subsequently Rab7-mediated late endosome trafficking leads to lysosomal fusion via LAMP1 [10]. Within the lysosome, cathepsin B cleaves at hydrophobic residues (Phe, Tyr, Leu), while cathepsin D targets acidic residues (Asp, Glu), achieving up to 80% degradation, with insulin degrading enzyme (IDE) contributing to residual peptide hydrolysis [11, 12]. Concurrently, IR-B signaling amplifies this process through tyrosine 960 docking of IRS-1,

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



leading to tyrosine 608 phosphorylation, PI3K p85-p110 activation, PIP3 production, PDK1 recruitment, Akt serine 473 phosphorylation, and GSK3 $\beta$  serine 9 phosphorylation, which inhibits glycogenolysis and gluconeogenesis while regulating lipogenesis to mitigate NAFLD [13].

The failure of this clearance mechanism precipitates hyperinsulinemia, driving adipose tissue expansion (obesity) and hepatic triglyceride accumulation (NAFLD) via sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c) activation and increased very-low-density lipoprotein (VLDL) export [14]. This study posits that proinsulin misfolding under ER stress, exacerbated by UPR, is a natural consequence of beta-cell overload, and hepatic clearance serves as a protective filter. The objective herein is to elucidate the molecular pathways of hepatic insulin clearance, assess its role in preventing hyperinsulinemia, obesity, and NAFLD, and propose the Hepatic Insulin Clearance Index (HICI) as a diagnostic tool, setting the stage for targeted therapeutic interventions.

## 2. MOLECULAR MECHANISMS OF HEPATIC INSULIN CLEARANCE

The molecular orchestration of hepatic insulin clearance commences with proinsulin biosynthesis within the ER of pancreatic beta-cells. Preproinsulin is translated, its signal peptide cleaved, and the resulting 86-amino-acid proinsulin stabilized by BiP, which facilitates the formation of three disulfide bonds: intra-chain B7-A7, inter-chain B19-A20, and intra-chain A6-A11 [15]. Under metabolic stress, with a production rate of 6000 molecules per second, ER overload leads to misfolding in 5-10% of proinsulin molecules, characterized by incorrect disulfide pairing and intermolecular aggregate formation [16]. This misfolded proinsulin is processed through the Golgi apparatus, packaged into secretory granules, and converted to mature insulin before secretion into the portal vein, where concentrations are markedly higher than in systemic circulation [17].

Upon reaching the liver, proinsulin and insulin engage the CEACAM1 receptor on hepatocyte membranes via its extracellular immunoglobulin-like domains, binding preferentially to the B-chain of proinsulin. This interaction is potentiated by IR-B, which undergoes autophosphorylation at tyrosine 960, triggering CEACAM1 tyrosine phosphorylation. This recruits AP-2 adaptor proteins, initiating clathrin triskelion assembly into coated pits on the plasma membrane [18, 19].

Dynamin GTP hydrolysis then drives vesicle scission, internalizing the complex into the endocytic pathway [20]. The vesicle matures into an early endosome under Rab5 GTPase control, where V-ATPase-mediated acidification to pH 5.5 facilitates proinsulin dissociation from CEACAM1, aided by EEA1 tethering [21]. Progression to late endosomes, governed by Rab7 GTPase, culminates in SNARE-mediated fusion with LAMP1-positive lysosomes [22]. Within this compartment, cathepsin B, an endopeptidase, cleaves at hydrophobic sites (phenylalanine, tyrosine, leucine), while cathepsin D, an aspartic protease, targets acidic residues (aspartate, glutamate), achieving approximately 80% degradation of proinsulin/insulin [23]. Insulin degrading enzyme (IDE) in the cytosol further hydrolyzes residual peptides, with an estimated 20% chain dissociation into A and B fragments [24].

Parallel to this degradative pathway, IR-B signaling enhances clearance efficiency. Autophosphorylation at tyrosine 960 creates a docking site for IRS-1 and Shc, leading to IRS-1 tyrosine 608 phosphorylation [25]. This recruits the PI3K p85 regulatory subunit, activating the p110 catalytic subunit to produce PIP3, a second messenger that recruits PDK1 via its pleckstrin homology domain [26]. PDK1 phosphorylates Akt at threonine 308 and serine 473, with the latter inhibiting GSK3 $\beta$  via serine 9 phosphorylation [27]. This cascade suppresses glycogenolysis and gluconeogenesis while modulating lipogenesis, preventing hepatic steatosis and adipose expansion.

The link to obesity and NAFLD emerges from clearance failure, where persistent hyperinsulinemia activates mTORC1, upregulating SREBP-1c to enhance lipogenesis and VLDL export, driving hepatic triglyceride accumulation and adipocyte hypertrophy [28]. ER stress-induced misfolding, mitigated by UPR (IRE1 $\alpha$  endonuclease activity splicing XBP1u to XBP1s, PERK autophosphorylation inhibiting eIF2 $\alpha$  translation, ATF6 translocation inducing HSP70), is a natural response to beta-cell overload [29, 30]. However, if UPR fails, misfolded proinsulin accumulates, necessitating hepatic clearance as a systemic safeguard. A secondary consideration involves glutathione (GSH) depletion impairing PDI, potentially disrupting disulfide bond formation, though this effect is context-dependent and not the primary driver of clearance efficacy [31, 32].

## 3. HYPOTHESIS OF HEPATIC INSULIN CLEARANCE: MECHANISTIC FRAMEWORK

The hypothesis posits that the hepatic insulin clearance mechanism, mediated by CEACAM1-dependent endocytosis, serves as a pivotal regulator in mitigating the systemic consequences of proinsulin misfolding, thereby preventing the progression to hyperinsulinemia, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type 2 diabetes (T2DM). This framework delineates a dynamic interplay wherein proinsulin, post-secretion from beta-cells, enters the portal vein and engages hepatocytes through a highly orchestrated molecular cascade.

The process initiates with CEACAM1 binding to proinsulin's B-chain, synergistically enhanced by IR-B autophosphorylation at tyrosine 960, which activates a downstream signaling network [33]. This network recruits AP-2 adaptor complexes, facilitating clathrin triskelion polymerization into coated pits, with dynamin GTP hydrolysis mediating vesicle scission to form early endosomes. Rab5 GTPase drives endosomal acidification to pH 5.5, promoting proinsulin dissociation, followed by Rab7 GTPase-directed trafficking to late endosomes, culminating in SNARE-mediated fusion with LAMP1-positive lysosomes [34]. Here, cathepsin B cleaves at aliphatic residues, while cathepsin D targets polar acidic sites, achieving efficient degradation, supplemented by insulin degrading enzyme (IDE) activity on residual peptides [35].

Concurrently, IR-B signaling amplifies clearance through tyrosine 960 docking IRS-1, triggering tyrosine 608 phosphorylation, which recruits PI3K's p85 subunit to activate the p110 catalytic domain, generating PIP3 [36]. This recruits PDK1, phosphorylating Akt at threonine 308 and serine 473, subsequently inhibiting GSK3 $\beta$  via serine 9 phosphorylation [37]. This inhibition suppresses gluconeogenic enzymes

PEPCK and G6Pase, stabilizing glucose homeostasis and modulating lipid metabolism to avert NAFLD [38]. The hypothesis further suggests that failure of this clearance pathway, due to impaired CEACAM1 expression or endosomal dysfunction, results in proinsulin accumulation, driving hyperinsulinemia [39, 40].

This excess insulin activates mTORC1, upregulating SREBP-1c to enhance *de novo* lipogenesis and VLDL secretion, fostering hepatic steatosis and adipocyte hypertrophy, hallmarks of NAFLD and obesity [41]. The mechanistic framework also incorporates the role of endoplasmic reticulum (ER) stress as a precursor to clearance demand. Under beta-cell stress, misfolded proinsulin aggregates trigger the unfolded protein response (UPR), characterized by IRE1 $\alpha$ -mediated activation of ASK1-JNK, phosphorylating IRS-1 at serine 307 to inhibit insulin signaling, PERK-induced eIF2 $\alpha$  phosphorylation to attenuate protein synthesis, and ATF6 translocation to induce chaperone expression [42]. While UPR attempts to resolve ER stress, its failure escalates proinsulin burden, necessitating robust hepatic clearance. A secondary consideration involves glutathione (GSH) depletion potentially impairing PDI-mediated disulfide bond isomerization, though this is posited as a modulating factor rather than a primary determinant [43]. The hypothesis predicts that enhancing CEACAM1-mediated clearance could reverse hyperinsulinemia-driven metabolic dysfunction, with therapeutic implications for obesity and NAFLD, warranting further investigation into endosomal flux and lysosomal capacity.

#### 4. TARGETING HEPATIC INSULIN CLEARANCE: THERAPEUTIC STRATEGIES

A primary approach involves augmenting CEACAM1 expression to optimize proinsulin uptake, initiating the endocytic pathway with AP-2 recruitment, clathrin polymerization, and dynamin-driven vesicle scission. This enhances Rab5-mediated early endosome formation and Rab7-directed trafficking to lysosomes, where cathepsin B and D activities, alongside insulin degrading enzyme (IDE), are potentiated to achieve near-complete proinsulin hydrolysis. Pharmacological agents that stabilize Rab7 GTPase

activity or upregulate LAMP1 expression could further bolster lysosomal fusion efficiency, critical for degrading misfolded proinsulin aggregates [44].

Parallel strategies focus on reinforcing IR-B signaling to amplify clearance efficacy. Agonists targeting tyrosine 960 autophosphorylation could enhance IRS-1 tyrosine 608 phosphorylation, activating the PI3K p85-p110 complex to produce PIP3, recruiting PDK1, and phosphorylating Akt at serine 473 [45]. This cascade inhibits GSK3 $\beta$ , reducing gluconeogenesis and lipogenesis mediated by SREBP-1c, thereby mitigating hepatic steatosis and adipose tissue expansion linked to obesity and NAFLD [46]. Additionally, modulating ER stress responses offers a complementary avenue; inhibitors of IRE1 $\alpha$ -ASK1-JNK signaling or enhancers of ATF6-induced chaperone expression could alleviate UPR burden, decreasing proinsulin misfolding and the subsequent demand on hepatic clearance [47].

#### 5. MECHANISTIC SUPPORTING EVIDENCE FOR HEPATIC INSULIN CLEARANCE AS A PHYSIOLOGICAL MEDIATOR

##### 5.1. Physiological necessity and first-pass control

Hepatic insulin clearance (HIC) via CEACAM1 emerges as a built-in “quality-and-quantity” gate that determines how much and what form of secreted insulin reaches the systemic circulation. Genetic disruption of CEACAM1’s phosphorylation in the liver impairs receptor-mediated endocytosis and lysosomal degradation of insulin, producing primary hyperinsulinemia that precedes and drives insulin resistance, visceral adiposity, and hepatic lipid accumulation. This establishes HIC failure as an upstream lesion rather than a bystander to insulin resistance [53].

##### 5.2. Bidirectional causality with diet and restoration by rescue

Nutritional stress such as high-fat feeding lowers hepatic CEACAM1 by more than 50% within weeks, reducing HIC and triggering hyperinsulinemia, insulin resistance, and hepatic triacylglycerol accumulation (table 1)[54]. Conversely, inducible, liver-specific CEACAM1 re-expression restores HIC, prevents hyperinsulinemia, and limits insulin resistance and steatosis demonstrating causality and reversibility

**Table 1.** Summary of proposed therapeutic strategies to enhance hepatic insulin clearance. The interventions target endocytic trafficking, insulin receptor signaling, ER stress regulation, and diagnostic monitoring, aiming to reduce hyperinsulinemia, prevent obesity and NAFLD, and enable personalized therapeutic approaches.

Therapeutic Strategy	Molecular Target	Mechanism of Action	Expected Outcome
CEACAM1 Enhancers	CEACAM1, AP-2, Clathrin, Dynamin	Increases endocytic uptake and vesicle scission	Enhanced proinsulin clearance, reduced hyperinsulinemia [48]
Rab7/LAMP1 Stabilizers	Rab7 GTPase, LAMP1	Promotes late endosome-lysosome fusion	Improved lysosomal degradation, NAFLD mitigation [49]
IR-B Agonists	IR-B (Tyr960), IRS-1, PI3K, Akt, GSK3 $\beta$	Activates signaling cascade to inhibit gluconeogenesis	Reduced lipogenesis, obesity/NAFLD prevention [50]
IRE1 $\alpha$ /ATF6 Modulators	IRE1 $\alpha$ -ASK1-JNK, ATF6	Regulates UPR to reduce misfolding	Decreased ER stress, lower clearance demand [51]
HICI Monitoring	Proinsulin, Insulin, C-peptide ratios	Assesses clearance efficiency via glucose challenge	Personalized therapy, early NAFLD detection [52]

at the organ level [55]. Mechanistically, CEACAM1 phosphorylation downstream of IR-B promotes adaptor (AP-2) recruitment, clathrin assembly, dynamin scission, Rab5/Rab7 endosomal trafficking, and lysosomal cathepsin-dependent proteolysis, thereby accelerating removal of inactive or aberrant insulin species during the first pass [56].

### 5.3. Lipid signaling cross-talk: the insulin–CEACAM1–FASN axis

Beyond endocytosis, internalized CEACAM1 couples to fatty acid synthase (FASN), acutely down-modulating lipogenesis under physiological insulin pulses. When CEACAM1 is reduced, this brake is lifted: chronic hyperinsulinemia sustains mTORC1–SREBP-1c activation, boosts de novo lipogenesis and VLDL export, and accelerates steatosis. Thus, impaired HIC simultaneously elevates circulating insulin, driving receptor desensitization, and disinhibits hepatocellular lipogenesis, forming a self-reinforcing loop that links clearance failure to NAFLD biology [57, 58].

### 5.4. Cell-type specificity and fibrogenic progression

Conditional hepatic deletion pinpoints hepatocytes as the critical compartment: loss of CEACAM1 in hepatocytes reduces HIC, causing hyperinsulinemia-driven hepatic insulin resistance, steatohepatitis, and progression to fibrosis even on standard chow. In contrast, endothelial deletion promotes inflammation-driven fibrosis without metabolic derailment, separating fibrogenic pathways from clearance-driven metabolic injury. These *in vivo* dissections cement impaired hepatocyte HIC as a proximate driver of chronic hyperinsulinemia and its steato-fibrotic sequelae [59].

### 5.5. Human translational concordance

Clinical data mirror the preclinical findings: individuals with metabolic dysfunction–associated steatohepatitis exhibit a progressive decline of hepatic CEACAM1 across hepatocytes and sinusoidal endothelium as fibrosis advances, consistent with a graded loss of first-pass control. Reduced hepatic CEACAM1 expression is observed in individuals with insulin resistance, obesity, and fatty liver disease, underscoring its relevance to human pathology [60].

### 5.6. Etiologic framing of type 2 diabetes

Synthesis across genetics, nutrition, hepatocyte biology, and human data supports an etiologic model in which reduced HIC is sufficient to produce the hyperinsulinemic milieu that seeds insulin resistance and hepato-metabolic remodeling. Lower insulin clearance can act as a primary cause of type 2 diabetes in susceptible individuals aligning with the mechanistic cascade above and positioning hepatic clearance as the physiological mediator that links upstream molecular derangements to systemic metabolic disease [61].

### 5.7. Pathway synthesis for the hypothesis

Under  $\beta$ -cell stress, a fraction of proinsulin is vulnerable to misfolding and redox-dependent modifications; the liver's CEACAM1-directed endocytic–lysosomal system is evolutionarily poised to “scrub” these species during the portal first pass. When CEACAM1 is diminished, this scrubber fails, allowing spillover of aberrant or less-active insulin into the periphery while simultaneously amplifying hepatocellular lipogenesis through loss of CEACAM1–FASN regulation.

Together, these processes drive chronic hyperinsulinemia, receptor desensitization due to impaired IR-B/IRS-1/PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling, and progression of NAFLD. This integrative mechanism positions hepatic insulin clearance as the physiological mediator that converts upstream insulin misfolding and redox instability into downstream chronic hyperinsulinemia, insulin resistance, lipogenesis, steatohepatitis, and fibrosis [62, 63].

## 6. PROPOSED DIAGNOSTIC TOOL: HEPATIC INSULIN CLEARANCE INDEX (HICI)

The Hepatic Insulin Clearance Index (HICI) is introduced as a refined diagnostic and monitoring tool to evaluate hepatic insulin clearance efficiency in T2DM, providing insights into hyperinsulinemia, obesity, and NAFLD progression. This index is determined through a 50-gram oral glucose tolerance test, with plasma proinsulin, insulin, and C-peptide levels assessed at intervals (0, 30, 60, 90, 120 minutes). The C-peptide to insulin ratio is the key indicator: a ratio exceeding 2 denotes normal clearance, whereas a ratio below 1 signifies impairment, associated with elevated proinsulin and hyperinsulinemia, serving as a predictor for NAFLD and obesity.

At the molecular level, HICI mirrors the efficacy of CEACAM1-mediated endocytosis, where tyrosine-phosphorylated CEACAM1 recruits AP-2 and clathrin, driving dynamin-mediated vesicle formation, followed by Rab5 acidification and Rab7 trafficking to lysosomes for cathepsin-driven degradation. Simultaneously, IR-B signaling, initiated by tyrosine 960 autophosphorylation, enhances this process via IRS-1, PI3K, and Akt activation, regulating hepatic glucose and lipid metabolism. A reduced HICI ratio suggests dysfunction, potentially from diminished CEACAM1 expression or lysosomal inefficiency, leading to proinsulin accumulation that activates SREBP-1c-driven lipogenesis and VLDL export, worsening NAFLD [64, 65, 66].

HICI offers superior specificity over HOMA-IR by targeting liver-specific clearance, with initial data suggesting its efficacy in identifying early metabolic decline in obese individuals. However, its clinical adoption necessitates validation through larger studies to define threshold values and correlate with NAFLD severity. Integration into clinical practice could enable tailored interventions, though further optimization is required to address interindividual variations in endosomal function.

The HICI ratio is computed by dividing the area under the curve (AUC) for C-peptide concentrations by the AUC for insulin concentrations over the 120-minute period, derived from ELISA measurements.

This ratio reflects the liver's ability to clear insulin relative to its secretion, with a threshold of  $>2$  indicating normal hepatic function and  $<1$  suggesting impairment. Validation involves duplicate assays to ensure reproducibility, followed by comparison with gold-standard methods like hyperinsulinemic-euglycemic clamp studies in a subset of patients. Statistical analysis, including receiver operating characteristic (ROC) curves, is employed to determine sensitivity and specificity, establishing diagnostic cutoffs. Results are corroborated through longitudinal tracking of NAFLD markers (e.g., liver fat content via MRI) and obesity indices (e.g., BMI, waist circumference) to confirm predictive accuracy. Diagnosis is confirmed when a persistent HICI  $<1$  aligns

with clinical signs of hyperinsulinemia, elevated liver enzymes, or imaging evidence of hepatic steatosis, guiding personalized therapeutic strategies.

**7. FUTURE DIRECTIONS AND THERAPEUTIC PROSPECTS**

Future advancements in hepatic insulin clearance for T2DM aim to deepen molecular understanding and enhance therapeutic outcomes for hyperinsulinemia, obesity, and NAFLD. Cryo-electron microscopy (cryo-EM) is proposed to map the structural interactions of CEACAM1, dynamin, and clathrin during vesicle formation, offering detailed insights into endocytic mechanics.

Non-reducing mass spectrometry of portal vein samples could quantify proinsulin aggregates, providing direct evidence of their role in NAFLD development.

Therapeutically, compounds enhancing CEACAM1 expression are envisioned to boost AP-2 recruitment and clathrin polymerization, improving endocytic uptake.

IR-B agonists targeting tyrosine 960 autophosphorylation could enhance IRS-1 tyrosine 608 phosphorylation, activating PI3K-p110 to produce PIP3, recruiting PDK1, and phosphorylating Akt to inhibit GSK3β, thereby reducing gluconeogenesis and lipogenesis in NAFLD. Modulators of Rab7 GTPase or LAMP1 expression are suggested to enhance late endosome-lysosome fusion, optimizing cathepsin-mediated degradation. In obesity models, CEACAM1 knockout combined with dietary challenges could evaluate clearance restoration's effect on adipocyte growth.

The Hepatic Insulin Clearance Index (HICI) is poised to guide these interventions, enabling real-time clearance assessment and personalized adjustments, especially in obese patients where adipose tissue amplifies insulin resistance. Clinical trials are recommended to test endosomal flux enhancers and IR-B agonists in NAFLD cohorts, with outcomes including liver fat reduction and insulin sensitivity improvement (table 2 & table 3).

**Table 2.** Summarizes the methodological pipeline for calculating the Hepatic Insulin Clearance Index (HICI), from glucose challenge through biomarker quantification and ratio analysis. The integration of proinsulin, insulin, and C-peptide dynamics provides a direct measure of hepatic clearance efficiency. Diagnostic thresholds C-peptide/insulin ratio >2 indicating normal clearance and <1 indicating impairment are linked to hyperinsulinemia, obesity, and NAFLD progression. This structured framework highlights HICI's potential as a liver-specific diagnostic tool, offering both clinical utility and translational relevance in metabolic disease.

Step	Methodology	Molecular Focus	Expected Outcome	Time Points (min)
1. Glucose Challenge	Oral administration of 50 g glucose	Stimulates insulin/proinsulin secretion	Initiates beta-cell response	0
2. Blood Sampling	Venipuncture for plasma collection	Captures proinsulin, insulin, C-peptide	Provides baseline and dynamic data	0, 30, 60, 90, 120
3. Assay Execution	ELISA for proinsulin, insulin, C-peptide	Quantifies peptide levels	Measures clearance efficiency	Post-collection
4. Ratio Calculation	C-peptide/insulin ratio computation	Assesses hepatic clearance capacity	Ratio >2 (normal), <1 (impaired)	Post-assay
5. Correlation Analysis	Statistical analysis vs. NAFLD/obesity	Links ratio to metabolic markers	Predicts disease progression	Post-calculation

**Table 3.** Outlines prospective experimental and therapeutic directions designed to advance the understanding and clinical translation of hepatic insulin clearance. Approaches such as cryo-EM imaging and portal proteomics aim to provide structural and biochemical validation of clearance pathways, while therapeutic candidates CEACAM1 enhancers, IR-B agonists, and Rab7/LAMP1 modulators focus on optimizing endocytosis, signaling, and lysosomal function. The inclusion of HICI-guided trials emphasizes personalized medicine, linking mechanistic insights to tailored therapeutic interventions in NAFLD and T2DM.

Research/Therapeutic Approach	Target/Technique	Mechanism/Methodology	Anticipated Outcome
Cryo-EM Imaging	CEACAM1-Dynamin-Clathrin	High-resolution structural analysis	Elucidates endocytic complex dynamics
Portal Proteomics	Proinsulin Aggregates	Non-reducing mass spectrometry	Quantifies NAFLD-linked aggregates
CEACAM1 Enhancers	CEACAM1, AP-2, Clathrin	Increases endocytic uptake	Enhanced clearance, reduced hyperinsulinemia
IR-B Agonists	IR-B (Tyr960), Akt, GSK3β	Activates signaling to inhibit lipogenesis	NAFLD and obesity mitigation
Rab7/LAMP1 Modulators	Rab7, LAMP1	Enhances lysosomal fusion	Improved degradation efficiency
HICI-Guided Trials	Clearance Efficiency	Glucose challenge with ratio monitoring	Personalized therapy, NAFLD prevention

## 8. DISCUSSION

The very existence of hepatic insulin clearance as a robust physiological process strongly supports the premise that insulin and proinsulin molecules, particularly under metabolic pressure, are susceptible to misfolding and structural distortion [67]. If every insulin molecule secreted were perfectly folded and functionally intact, there would be little evolutionary need for a clearance system capable of degrading up to 80% of portal insulin on first pass [68]. The presence of CEACAM1-mediated clearance therefore indicates that the organism anticipates structural imperfections, and has evolved a mechanism to selectively remove misfolded or chemically unstable molecules before they reach the systemic circulation [69]. This physiological safeguard is itself powerful indirect evidence that proinsulin misfolding is not a rare aberration, but a recurrent outcome of  $\beta$ -cell stress that requires hepatic protection to preserve systemic homeostasis [70]. At the molecular level, sulfur metabolism lies at the origin of this process. Adequate sulfur supply ensures sufficient glutathione (GSH) synthesis, which in turn maintains protein disulfide isomerase (PDI) activity in the endoplasmic reticulum (ER) [71]. PDI is critical for reshuffling cysteine residues and establishing correct disulfide bonds in proinsulin [72].

Sulfur deficiency reduces GSH pools and impairs PDI function, destabilizing key disulfide linkages (A6–A11, A7–B7, A20–B19) and generating a fraction of misfolded proinsulin [73]. This burden activates the unfolded protein response (UPR) via IRE1 $\alpha$ –XBP1 splicing, PERK–eIF2 $\alpha$  phosphorylation, and ATF6 signaling, reflecting  $\beta$ -cell stress and an attempt to restore proteostasis [74]. Yet, under chronic pressure, up to 5–10% of the ~6000 molecules synthesized per second are misfolded, exceeding the ER's corrective capacity [3].

Upon secretion, these misfolded molecules enter the portal circulation, where they encounter an environment dominated by hepatic redox biology. Insulin disulfide bonds remain labile outside the cell, vulnerable to thiol–disulfide exchange. Chain-splitting occurs when GSH or other thiols attack disulfide bridges, cleaving the insulin molecule and reducing its bioactivity [75]. Rates of chain-splitting can approach ~20%, depending on the prevailing redox potential. Since the liver is the major source of circulating GSH, hepatic sulfur metabolism directly governs extracellular insulin stability [75]. When GSH levels are high and the redox potential is low, chain cleavage accelerates; when GSH is depleted, chain-splitting slows and insulin remains more stable [76]. This redox-driven instability extends the sulfur hypothesis beyond the ER, showing that insulin vulnerability continues into the vascular compartment [73]. Hepatic insulin clearance integrates these challenges through CEACAM1-mediated endocytosis, providing the physiological checkpoint that determines whether misfolded or unstable insulin molecules are neutralized or allowed to persist systemically.

Mechanistically, insulin or proinsulin binding to insulin receptor-B (IR-B) induces Tyr960 autophosphorylation, promoting CEACAM1 phosphorylation and recruitment of AP-2 [77]. This initiates clathrin-coated pit formation, dynamin-mediated vesicle scission, and trafficking through Rab5-positive early endosomes with acidification to pH ~5.5. Endosomes then mature into Rab7-positive compartments that fuse with lysosomes, where cathepsin B and D hydrolyze insulin peptides. Approximately 50–80% of portal

insulin undergoes degradation by this route in the first hepatic pass, ensuring that only structurally intact insulin achieves systemic circulation.

When sulfur deficiency increases misfolding at the  $\beta$ -cell level and GSH-dependent chain-splitting destabilizes insulin in plasma, clearance demand surges. CEACAM1 expression or function may become saturated or impaired, and the endocytic machinery overwhelmed. This failure allows spillover of misfolded, chain-split, or otherwise defective insulin into the systemic circulation.  $\beta$ -cells, sensing reduced signaling efficiency, compensate with increased secretion, resulting in chronic hyperinsulinemia. Elevated insulin levels, many molecules of which are structurally compromised, engage IR-B and IRS-1 inefficiently, disrupting PI3K–PIP3–PDK1–Akt signaling and further aggravating insulin resistance [75].

In parallel, chronic hyperinsulinemia activates mTORC1–SREBP-1c signaling, driving de novo lipogenesis and very-low-density lipoprotein (VLDL) export, which link the clearance defect directly to hepatic steatosis and adipocyte hypertrophy [78, 79]. This mechanism explains the well-established association between type 2 diabetes, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [80].

This clearance-redox framework positions CEACAM1-mediated endocytosis not as a passive degradative pathway, but as the central physiological mediator between molecular misfolding and systemic metabolic disease. Sulfur deficiency produces misfolded substrates, GSH-dependent redox instability drives extracellular chain-splitting, and hepatic clearance integrates both into the outcome of either protection or pathology. If clearance is effective, the system rescues the organism by removing dysfunctional molecules. If clearance fails, the system shifts toward disease, producing chronic hyperinsulinemia as the immediate driver of insulin resistance, hepatic steatosis, and obesity.

## 9. CONCLUSION

Hepatic insulin clearance via CEACAM1-mediated endocytosis may represent the pivotal physiological mediator linking sulfur-dependent proinsulin misfolding and redox-driven chain-splitting to chronic hyperinsulinemia and its complications. In this integrated model, sulfur deficiency impairs PDI-mediated folding, while hepatic GSH availability determines extracellular insulin stability, both converging on clearance efficiency.

When clearance becomes saturated or impaired, defective insulin accumulates systemically, intensifying insulin resistance, promoting steatosis, and accelerating obesity. The Hepatic Insulin Clearance Index (HICI) offers a practical diagnostic metric for clearance dysfunction, while therapeutic strategies targeting CEACAM1 expression, IR-B signaling fidelity, and hepatic redox balance provide rational interventions. If confirmed, this clearance–redox paradigm could redefine type 2 diabetes as a disorder of clearance-mediated hyperinsulinemia superimposed on sulfur-dependent protein misfolding, with direct implications for preventing and treating its global burden.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding Information:** No financial support was received for this study.

**Competing Interests:** The authors declare no conflicts of interest.

## REFERENCES

- Tanase, D. M., Gosav, E. M., Costea, C. F., Ciocoiu, M., Lacatusu, C. M., Maranduca, M. A., Ouatu, A., & Floria, M. (2020). The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Journal of diabetes research*, 2020, 3920196. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3920196>
- Najjar, S. M., & Perdomo, G. (2019). Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 34(3), 198–215. doi: <https://doi.org/10.1152/physiol.00048.2018>
- Sun, J., Cui, J., He, Q., Chen, Z., Arvan, P., & Liu, M. (2015). Proinsulin misfolding and endoplasmic reticulum stress during the development and progression of diabetes. *Molecular aspects of medicine*, 42, 105–118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.01.001>
- Arunagiri, A., Haataja, L., Cunningham, C. N., Shrestha, N., Tsai, B., Qi, L., Liu, M., & Arvan, P. (2018). Misfolded proinsulin in the endoplasmic reticulum during development of beta cell failure in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1418(1), 5–19. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13531>
- Bertolotti, A., Zhang, Y., Hendershot, L. M., Harding, H. P., & Ron, D. (2000). Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. *Nature cell biology*, 2(6), 326–332. doi: <https://doi.org/10.1038/35014014>
- Shen, J., Chen, X., Hendershot, L., & Prywes, R. (2002). ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP/GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals. *Developmental cell*, 3(1), 99–111. doi: [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(02\)00203-4](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00203-4)
- Horwitz, D. L., Starr, J. I., Mako, M. E., Blackard, W. G., & Rubenstein, A. H. (1975). Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *The Journal of clinical investigation*, 55(6), 1278–1283. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI108047>
- Poy, M. N., Yang, Y., Rezaei, K., Fernström, M. A., Lee, A. D., Kido, Y., Erickson, S. K., & Najjar, S. M. (2002). CEACAM1 regulates insulin clearance in liver. *Nature genetics*, 30(3), 270–276. doi: <https://doi.org/10.1038/ng840>
- Huang, F., Jiang, X., & Sorkin, A. (2003). Tyrosine phosphorylation of the beta2 subunit of clathrin adaptor complex AP-2 reveals the role of a di-leucine motif in the epidermal growth factor receptor trafficking. *The Journal of biological chemistry*, 278(44), 43411–43417. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M306072200>
- Mulligan, R. J., & Winckler, B. (2023). Regulation of Endosomal Trafficking by Rab7 and Its Effectors in Neurons: Clues from Charcot-Marie-Tooth 2B Disease. *Biomolecules*, 13(9), 1399. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13091399>
- Yadati, T., Houben, T., Bitorina, A., & Shiri-Sverdlov, R. (2020). *The Ins and Outs of Cathepsins: Physiological Function and Role in Disease Management*. *Cells*, 9(7), 1679. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9071679>
- Hulse, R. E., Ralat, L. A., & Wei-Jen, T. (2009). Structure, function, and regulation of insulin-degrading enzyme. *Vitamins and hormones*, 80, 635–648. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)00622-5)
- Eldar-Finkelman, H., & Krebs, E. G. (1997). Phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by glycogen synthase kinase 3 impairs insulin action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(18), 9660–9664. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9660>
- Moslehi, A., & Hamidi-Zad, Z. (2018). Role of SREBPs in Liver Diseases: A Mini-review. *Journal of clinical and translational hepatology*, 6(3), 332–338. doi: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00061>
- Zavarzadeh, P. G., Panchal, K., Bishop, D., Gilbert, E., Trivedi, M., Kee, T., Ranganathan, S., & Arunagiri, A. (2025). Exploring proinsulin proteostasis: insights into beta cell health and diabetes. *Frontiers in molecular biosciences*, 12, 1554717. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1554717>
- Arunagiri, A., Haataja, L., Cunningham, C. N., Shrestha, N., Tsai, B., Qi, L., Liu, M., & Arvan, P. (2018). Misfolded proinsulin in the endoplasmic reticulum during development of beta cell failure in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1418(1), 5–19. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13531>
- Zuber, C., Fan, J. Y., Guhl, B., & Roth, J. (2004). Misfolded proinsulin accumulates in expanded pre-Golgi intermediates and endoplasmic reticulum subdomains in pancreatic beta cells of Akita mice. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 18(7), 917–919. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.03-1210fj>
- Thomas, J., Klebanov, A., John, S., Miller, L. S., Vegesna, A., Amdur, R. L., Bhowmick, K., & Mishra, L. (2023). CEACAMs 1, 5, and 6 in disease and cancer: interactions with pathogens. *Genes & cancer*, 14, 12–29. doi: <https://doi.org/10.18632/genesandcancer.230>
- Haucke, V., & De Camilli, P. (1999). AP-2 recruitment to synaptotagmin stimulated by tyrosine-based endocytic motifs. *Science (New York, N.Y.)*, 285(5431), 1268–1271. doi: <https://doi.org/10.1126/science.285.5431.1268>
- Damke, H., Binns, D. D., Ueda, H., Schmid, S. L., & Baba, T. (2001). Dynamin GTPase domain mutants block endocytic vesicle formation at morphologically distinct stages. *Molecular biology of the cell*, 12(9), 2578–2589. doi: <https://doi.org/10.1091/mbc.12.9.2578>
- Barbieri, M. A., Li, G., Colombo, M. L., & Stahl, P. D. (1994). Rab5, an early acting endosomal GTPase, supports in vitro endosome fusion without GTP hydrolysis. *The Journal of biological chemistry*, 269(29), 18720–18722.
- Koike, S., & Jahn, R. (2024). Rab GTPases and phosphoinositides fine-tune SNAREs dependent targeting specificity of intracellular vesicle traffic. *Nature communications*, 15(1), 2508. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46678-x>
- Yoon, M. C., Hook, V., & O'Donoghue, A. J. (2022). Cathepsin B Dipeptidyl Carboxypeptidase and Endopeptidase Activities Demonstrated across a Broad pH Range. *Biochemistry*, 61(17), 1904–1914. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.2c00358>
- Tundo, G. R., Grasso, G., Persico, M., Tkachuk, O., Bellia, F., Bocedi, A., Marini, S., Parravano, M., Graziani, G., Fattorusso, C., & Sbardella, D. (2023). The Insulin-Degrading Enzyme from Structure to Allosteric Modulation: New Perspectives for Drug Design. *Biomolecules*, 13(10), 1492. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13101492>
- Solow, B. T., Harada, S., Goldstein, B. J., Smith, J. A., White, M. F., & Jarett, L. (1999). Differential modulation of the tyrosine phosphorylation state of the insulin receptor by IRS (insulin receptor subunit) proteins. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 13(10), 1784–1798. doi: <https://doi.org/10.1210/mend.13.10.0361>
- Thapa, N., Chen, M., Cryns, V. L., & Anderson, R. (2024). A p85 isoform switch enhances PI3K activation on endosomes by a MAP4- and PI3P-dependent mechanism. *Cell reports*, 43(5), 114119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114119>
- Dangelmaier, C., Manne, B. K., Liverani, E., Jin, J., Bray, P., & Kunapuli, S. P. (2014). PDK1 selectively phosphorylates Thr(308) on Akt and contributes to human platelet functional responses. *Thrombosis and haemostasis*, 111(3), 508–517. doi: <https://doi.org/10.1160/TH13-06-0484>
- Aldroubi, B. G., Najjar, J. A., Youssef, T. S., Rizk, C. E., Abuamreh, B. A. M., Aramouni, K., Ghadieh, H. E., & Najjar, S. M. (2024). Cell-specific regulation of insulin action and hepatic fibrosis by CEACAM1. *Metabolism and target organ damage*, 4(4), 34. doi: <https://doi.org/10.20517/mtod.2024.48>
- Lee, J.-H., & Lee, J. (2022). Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Its Role in Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction and Senescence in Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4843. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23094843>
- Zhang, Y., Lin, S., Yao, J., Cai, W., Chen, H., Aierken, A., Wang, Z., & Song, W. (2023). XBP1 splicing contributes to endoplasmic reticulum stress-induced human islet amyloid polypeptide up-regulation. *Genes & diseases*, 11(5), 101148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101148>
- Chakravarthi, S., Jessop, C. E., & Bulleid, N. J. (2006). The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic-reticulum-generated oxidative stress. *EMBO reports*, 7(3), 271–275. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400645>
- Zhu, Y. Y., Zhang, Q., Jia, Y. C., Hou, M. J., & Zhu, B. T. (2024). Protein disulfide isomerase plays a crucial role in mediating chemically-induced, glutathione depletion-associated hepatocyte injury in vitro and in vivo. *Cell communication and signaling: CCS*, 22(1), 431. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01798-1>
- Najjar S. M. (2002). Regulation of insulin action by CEACAM1. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 13(6), 240–245. doi: [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(02\)00608-2](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(02)00608-2)
- Hill, E., van Der Kaay, J., Downes, C. P., & Smythe, E. (2001). The role of dynamin and its binding partners in coated pit invagination and scission. *The Journal of cell biology*, 152(2), 309–323. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.152.2.309>

35. Authier, F., Metioui, M., Fabrega, S., Kouach, M., & Briand, G. (2002). Endosomal proteolysis of internalized insulin at the C-terminal region of the B chain by cathepsin D. *The Journal of biological chemistry*, 277(11), 9437–9446. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110188200>
36. Ponce-Lopez T. (2025). Peripheral Inflammation and Insulin Resistance: Their Impact on Blood-Brain Barrier Integrity and Glia Activation in Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 26(9), 4209. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26094209>
37. Dangelmaier, C., Manne, B. K., Liverani, E., Jin, J., Bray, P., & Kunapuli, S. P. (2014). PDK1 selectively phosphorylates Thr(308) on Akt and contributes to human platelet functional responses. *Thrombosis and haemostasis*, 111(3), 508–517. doi: <https://doi.org/10.1160/TH13-06-0484>
38. Onyango A. N. (2022). Excessive gluconeogenesis causes the hepatic insulin resistance paradox and its sequelae. *Heliyon*, 8(12), e12294. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12294>
39. Ghadieh, H., Russo, L., Muturi, H., Ghanem, S., Manaserh, I., Noh, H. L., Suk, S., Kim, J., Gatto-Weis, C., Hill, J., & Najjar, S. (2019). SAT-151 Hyperinsulinemia-Driven Progressive Metabolic Dysfunction in Male Mice with Liver-Specific CEACAM1 Deletion. *Journal of the Endocrine Society*, 3(Suppl 1), SAT-151. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2019-SAT-151>
40. Lee, W. The CEACAM1 expression is decreased in the liver of severely obese patients with or without diabetes. *Diagn Pathol*, 6, 40 (2011). doi: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-6-40>
41. Yecies, J. L., Zhang, H. H., Menon, S., Liu, S., Yecies, D., Lipovsky, A. I., Gorgun, C., Kwiatkowski, D. J., Hotamisligil, G. S., Lee, C. H., & Manning, B. D. (2011). Akt stimulates hepatic SREBP1c and lipogenesis through parallel mTORC1-dependent and independent pathways. *Cell metabolism*, 14(1), 21–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.002>
42. Liu, Y., Yang, X., Zhou, J. et al. OSGEP regulates islet  $\beta$ -cell function by modulating proinsulin translation and maintaining ER stress homeostasis in mice. *Nat Commun*, 15, 10479 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54905-8>
43. Lappi, A. K., & Ruddock, L. W. (2011). Reexamination of the role of interplay between glutathione and protein disulfide isomerase. *Journal of molecular biology*, 409(2), 238–249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2011.03.024>
44. Ghilarducci, K., Cabana, V. C., Harake, A., Cappadocia, L., & Lussier, M. P. (2022). Membrane Targeting and GTPase Activity of Rab7 Are Required for Its Ubiquitination by RNF167. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7847. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23147847>
45. Wang, T., Sun, L., Chen, C., Zhang, Y., He, B., Zhang, Y., Wang, Z., Xue, H., & Hao, Y. (2023). Phosphorylation at tyrosine 317 and 508 are crucial for PIK3CA/p110a to promote CRC tumorigenesis. *Cell & bioscience*, 13(1), 164. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01102-7>
46. Wang, L., Li, J., Tang, P., Zhu, D., Tai, L., Wang, Y., Miyata, T., Woodgett, J. R., & Di, L. J. (2025). GSK3 $\beta$  Deficiency Expands Obese Adipose Vasculature to Mitigate Metabolic Disorders. *Circulation research*, 136(1), 91–111. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.325187>
47. Chen, X., Shi, C., He, M. et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther*, 8, 352 (2023). doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>
48. Kim, W. M., Huang, Y. H., Gandhi, A., & Blumberg, R. S. (2019). CEACAM1 structure and function in immunity and its therapeutic implications. *Seminars in immunology*, 42, 101296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101296>
49. Humphries, W. H., 4th, Szymanski, C. J., & Payne, C. K. (2011). Endo-lysosomal vesicles positive for Rab7 and LAMP1 are terminal vesicles for the transport of dextran. *PLoS one*, 6(10), e26626. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026626>
50. Talbot, K., Wang, H. Y., Kazi, H., Han, L. Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of clinical investigation*, 122(4), 1316–1338. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI59903>
51. Liu, L., Qi, X., Chen, Z., Shaw, L., Cai, J., Smith, L. H., Grant, M. B., & Boulton, M. E. (2013). Targeting the IRE1 $\alpha$ /XBP1 and ATF6 arms of the unfolded protein response enhances VEGF blockade to prevent retinal and choroidal neovascularization. *The American journal of pathology*, 182(4), 1412–1424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.12.020>
52. Sims, E. K., Geyer, S. M., Long, S. A., & Herold, K. C. (2023). High proinsulin:C-peptide ratio identifies individuals with stage 2 type 1 diabetes at high risk for progression to clinical diagnosis and responses to teplizumab treatment. *Diabetologia*, 66(12), 2283–2291. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06003-5>
53. Patarrão, R. S., Meneses, M. J., Ghadieh, H. E., Herrera, L., Duarte, S., Ribeiro, R. T., Raposo, J. F., Schmitt, V., Singer, B. B., Gastaldelli, A., Penha-Gonçalves, C., Najjar, S. M., & Macedo, M. P. (2024). Insights into circulating CEACAM1 in insulin clearance and disease progression: Evidence from the Portuguese PREVADIAB2 study. *European journal of clinical investigation*, 54 Suppl 2(Suppl 2), e14344. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.14344>
54. Al-Share, Q. Y., DeAngelis, A. M., Lester, S. G., Bowman, T. A., Ramakrishnan, S. K., Abdallah, S. L., Russo, L., Patel, P. R., Kaw, M. K., Raphael, C. K., Kim, A. J., Heinrich, G., Lee, A. D., Kim, J. K., Kulkarni, R. N., Philbrick, W. M., & Najjar, S. M. (2015). Forced Hepatic Overexpression of CEACAM1 Curtails Diet-Induced Insulin Resistance. *Diabetes*, 64(8), 2780–2790. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1772>
55. Russo, L., Muturi, H. T., Ghadieh, H. E., Ghanem, S. S., Bowman, T. A., Noh, H. L., Dagdeviren, S., Dogbey, G. Y., Kim, J. K., Heinrich, G., & Najjar, S. M. (2017). Liver-specific reconstitution of CEACAM1 reverses the metabolic abnormalities caused by its global deletion in male mice. *Diabetologia*, 60(12), 2463–2474. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4432-y>
56. Horst, A. K., Najjar, S. M., Wagener, C., & Tiegs, G. (2018). CEACAM1 in Liver Injury, Metabolic and Immune Regulation. *International journal of molecular sciences*, 19(10), 3110. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19103110>
57. Ghadieh, H. E., Russo, L., Muturi, H. T., Ghanem, S. S., Manaserh, I. H., Noh, H. L., Suk, S., Kim, J. K., Hill, J. W., & Najjar, S. M. (2019). Hyperinsulinemia drives hepatic insulin resistance in male mice with liver-specific Ceacam1 deletion independently of lipolysis. *Metabolism: clinical and experimental*, 93, 33–43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.008>
58. Najjar, S. M., & Russo, L. (2014). CEACAM1 loss links inflammation to insulin resistance in obesity and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Seminars in immunopathology*, 36(1), 55–71. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0407-3>
59. Zaidi, S., Asalla, S., Muturi, H. T., Russo, L., Abdolhahipour, R., Belew, G. D., Iglesias, M. B., Feraudo, M., Leon, L., Kuo, E., Liu, X., Kumarasamy, S., Ghadieh, H. E., Gatto-Weis, C., Zarrinpar, A., Duarte, S., & Najjar, S. M. (2024). Loss of CEACAM1 in hepatocytes causes hepatic fibrosis. *European journal of clinical investigation*, 54(7), e14177. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.14177>
60. Zaidi, S., Asalla, S., Muturi, H. T., et al. Loss of CEACAM1 in hepatocytes causes hepatic fibrosis. *Eur J Clin Invest*. 2024; 54:e14177. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.14177>
61. Pivovarov, O., Bernigau, W., Bobbert, T., Isken, F., Möhlig, M., Spranger, J., Weickert, M. O., Osterhoff, M., Pfeiffer, A. F., & Rudovich, N. (2013). Hepatic insulin clearance is closely related to metabolic syndrome components. *Diabetes care*, 36(11), 3779–3785. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1203>
62. Heinrich, G., Ghadieh, H. E., Ghanem, S. S., Muturi, H. T., Rezaei, K., Al-Share, Q. Y., Bowman, T. A., Zhang, D., Garofalo, R. S., Yin, L., & Najjar, S. M. (2017). Loss of Hepatic CEACAM1: A Unifying Mechanism Linking Insulin Resistance to Obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in endocrinology*, 8, 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00008>
63. Horst, A. K., Najjar, S. M., Wagener, C., & Tiegs, G. (2018). CEACAM1 in Liver Injury, Metabolic and Immune Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 3110. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19103110>
64. Raiborg, C., Bache, K. G., Mehlum, A., Stang, E., & Stenmark, H. (2001). Hrs recruits clathrin to early endosomes. *The EMBO journal*, 20(17), 5008–5021. doi: <https://doi.org/10.1093/emboj/20.17.5008>
65. Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J., & Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 75(18), 3313–3327. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
66. Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Molecular metabolism*, 50, 101238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238>
67. Liu, M., Weiss, M. A., Arunagir, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., Haataja, L., Kaufman, R. J., & Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20 Suppl 2(Suppl 2), 28–50. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13378>

68. Asare-Bediako, I., Paszkiewicz, R. L., Kim, S. P., Woolcott, O. O., Kolka, C. M., Burch, M. A., Kabir, M., & Bergman, R. N. (2018). Variability of Directly Measured First-Pass Hepatic Insulin Extraction and Its Association With Insulin Sensitivity and Plasma Insulin. *Diabetes*, 67(8), 1495–1503. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-1520>
69. Nittka, S., Böhm, C., Zentgraf, H., & Neumaier, M. (2008). The CEACAM1-mediated apoptosis pathway is activated by CEA and triggers dual cleavage of CEACAM1. *Oncogene*, 27(26), 3721–3728. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1211033>
70. Riahi, Y., Israeli, T., Cerasi, E., & Leibowitz, G. (2018). Effects of proinsulin misfolding on  $\beta$ -cell dynamics, differentiation and function in diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20 Suppl 2, 95–103. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13379>
71. Rajpal, G., Schuiki, I., Liu, M., Volchuk, A., & Arvan, P. (2012). Action of protein disulfide isomerase on proinsulin exit from endoplasmic reticulum of pancreatic  $\beta$ -cells. *The Journal of biological chemistry*, 287(1), 43–47. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.C111.279927>
72. Fu, J., Gao, J., Liang, Z., & Yang, D. (2020). PDI-Regulated Disulfide Bond Formation in Protein Folding and Biomolecular Assembly. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1), 171. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26010171>
73. Akl MM, Ahmed A. Sulfur-Dependent Disulfide Bond Disruption in Insulin Resistance: A Hypothesis. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. doi: <https://doi.org/10.34172/apb.025.46067>.
74. Ong, G., Ragetli, R., Mnich, K. *et al*. IRE1 signaling increases PERK expression during chronic ER stress. *Cell Death Dis* 15, 276 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06663-0>
75. Cramer, C. N., Hubálek, F., Brand, C. L., Helleberg, H., Kurtzhals, P., & Sturis, J. (2024). Chain splitting of insulin: an underlying mechanism of insulin resistance?. *npj metabolic health and disease*, 2(1), 38. doi: <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00042-1>
76. Ballatori, N., Krance, S. M., Notenboom, S., Shi, S., Tieu, K., & Hammond, C. L. (2009). Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biological chemistry*, 390(3), 191–214. doi: <https://doi.org/10.1515/BC.2009.033>
77. Pina, A. F., Borges, D. O., Meneses, M. J., Branco, P., Birne, R., Vilasi, A., & Macedo, M. P. (2020). Insulin: Trigger and Target of Renal Functions. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 519. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00519>
78. Uehara, K., Sostre-Colón, J., Gavin, M., Santoleri, D., Leonard, K. A., Jacobs, R. L., & Titchenell, P. M. (2022). Activation of Liver mTORC1 Protects Against NASH via Dual Regulation of VLDL-TAG Secretion and De Novo Lipogenesis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 13(6), 1625–1647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.02.015>
79. Choi, S. H., & Ginsberg, H. N. (2011). Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 22(9), 353–363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.04.007>
80. Vetrano, E., Rinaldi, L., Mormone, A., Giorgione, C., Galiero, R., Caturano, A., Nevola, R., Marfella, R., & Sasso, F. C. (2023). Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Type 2 Diabetes, and Non-viral Hepatocarcinoma: Pathophysiological Mechanisms and New Therapeutic Strategies. *Biomedicine*, 11(2), 468. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020468>

Manuscript received: 14.09.2025. Approved for publication: 13.10.2025. Published online: 30.04.2026.

#### AUTHORS INFO

\*Maher Monir Akl, MD Candidate, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5480-1688>; e-mail: maherakl555@gmail.com

Amr Ahmed, M.B.B.Ch; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3477-236X>; e-mail: drmedahmed@gmail.com

\*Corresponding author

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Maher Monir Akl, Amr Ahmed. Failure of Hepatic Insulin Clearance via CEACAM1-Mediated Endocytosis: The Missing Physiological Link Between Proinsulin Misfolding, Hyperinsulinemia, and Metabolic Complications in Type 2 Diabetes, Obesity, and NAFLD. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):69-77. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13658>

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ С-ПЕПТИДА В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ



© К.Г. Корнева<sup>1\*</sup>, Д.А. Чичеватов<sup>2</sup>, О.Б. Безлепкина<sup>3</sup>, Л.Г. Стронгин<sup>1</sup>, В.Е. Загайнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Сахарный диабет 1 типа (СД1) — хроническое аутоиммунное заболевание, развивающееся в результате деструкции β-клеток поджелудочной железы с формированием инсулиновой недостаточности, маркером которой является уровень С-пептида. Секреция С-пептида исследовалась в диагностическом, прогностическом и терапевтическом аспектах у пациентов с уже манифестированным СД1. Состояние инсулиновой секреции, оцениваемой по уровню С-пептида на доклинической стадии заболевания, остается наименее изученным вопросом.

**ЦЕЛЬ.** Целью настоящего исследования была оценка возможности прогнозирования развития СД1 у здоровых сибсов на основании динамики концентрации С-пептида.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено многоцентровое проспективное продольное исследование с участием 532 человек. Медиана наблюдения — 5,6 года. Группа 1 (n=325) включала детей в возрасте от 0 до 18 лет с впервые выявленным СД1, группа 2 (n=201) — здоровых братьев и сестер (сибсы), не заболевших СД1 до момента окончания исследования, группа 3 (n=6) — здоровых сибсов, заболевших до завершения исследования. Всем участникам выполнено динамическое исследование анализа крови на С-пептид методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе 1 и 3 фактическая медиана концентрации исходного уровня С-пептида находилась ниже референсных значений: 0,31 нг/мл [95% ДИ 0,10–1,39] и 0,56 нг/мл [95% ДИ 0,32–0,85] соответственно, в группе 2 она соответствовала нижней границе референсных значений: 0,88 нг/мл [95% ДИ 0,28–2,69]. Наблюдаемые различия были статистически значимы для групп 1 и 2 ( $\chi^2=168,29$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ) и для групп 2 и 3 ( $\chi^2=4,2292$ ,  $df=1$ ,  $p=0,040$ ). При регрессионном моделировании обнаружена нелинейная положительная зависимость концентрации С-пептида от возраста. В любой возрастной категории медиана инициальной концентрации С-пептида в группах 1 и 3 была ниже, а в группе 2 выше среднего уровня (Intercept), характерного для когорты конкретного возраста. Ассоциация концентрации С-пептида и времени с момента начала наблюдения была статистически значимой ( $p<0,05$ ) и разнонаправленной: со временем концентрация снижалась в группах 1 и 3 и возрастала в группе 2.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Измерение исходного уровня С-пептида с последующим его динамическим контролем может быть дополнительным скрининговым инструментом для прогнозирования развития СД1 у здоровых сибсов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 тип; сибс; С-пептид; прогнозирование.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DYNAMIC EVALUATION OF C-PEPTIDE LEVEL IN PREDICTION TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

© Kseniya G. Korneva<sup>1\*</sup>, Dmitry A. Chichevatov<sup>2</sup>, Olga B. Bezlepkina<sup>3</sup>, Leonid G. Strongin<sup>1</sup>, Vladimir E. Zagainov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Penza state University Penza, Russia

<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic progressive autoimmune disease characterized by destruction of pancreatic beta cells leading to insulin deficiency, measured by C-peptide testing. C-peptide secretion has been studied in diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in patients with already manifested T1DM. Insulin secretion assessed by the level of C-peptide at the preclinical stage remains under-studied.

**AIM:** The aim of the study was to assess the possibility of predicting the development of T1DM in healthy siblings based on dynamic measurements of C-peptide concentration.

**MATERIALS AND METHODS:** A multicenter prospective longitudinal study involving 532 individuals was conducted. Median follow-up duration was 5.6 years. Group 1 (n=325) included children aged 0–18 years with newly diagnosed T1DM; group 2 (n=201) consisted of healthy brothers and sisters (siblings) who did not develop T1DM until the end of the study; group 3 (n=6) comprised healthy siblings who developed T1DM before the study completion. All participants underwent dynamic testing of blood analysis for C-peptide using solid-phase chemiluminescent immunoassay.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS:** In groups 1 and 3, the actual median concentration of baseline C-peptide was below reference values: 0.31 ng/mL [95% CI 0.10–1.39] and 0.56 ng/mL [95% CI 0.32–0.85], respectively. In group 2, it corresponded to the lower limit of reference values: 0.88 ng/mL [95% CI 0.28–2.69]. The observed differences were statistically significant between groups 1 and 2 ( $\chi^2=168.29$ ,  $df=1$ ,  $p<0.001$ ) and between groups 2 and 3 ( $\chi^2=4.2292$ ,  $df=1$ ,  $p=0.040$ ).

Regression modeling revealed a nonlinear positive relationship between C-peptide concentration and age. At any age category, the median initial C-peptide concentration in groups 1 and 3 was lower than that in group 2 above the average level ("intercept") characteristic for the cohort of specific age. The association between C-peptide concentration and time since observation onset was statistically significant ( $p<0.05$ ) and bidirectional: over time, concentrations decreased in groups 1 and 3 and increased in group 2.

**CONCLUSION:** Measurement of baseline C-peptide levels followed by dynamic monitoring may serve as an additional screening tool for predicting the risk of T1DM development in healthy siblings.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; sibling; C-peptide; prediction.

## ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — распространенное хроническое заболевание, развивающееся в результате аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с формированием инсулиновой недостаточности, хорошо известным маркером которой служит уровень С-пептида [1]. Традиционно С-пептид широко используется в клинической практике для дифференциальной диагностики типов сахарного диабета [2]. Уровень С-пептида при установлении диагноза СД1 может быть полезен для определения функционального состояния инсулин-продуцирующей функции  $\beta$ -клеток в краткосрочном периоде [3]. Изучены долгосрочные траектории содержания С-пептида у пациентов с СД1, характеризующиеся неуклонным его снижением в первые годы болезни с последующей фазой стабилизации [4–5]. Сохраненный уровень С-пептида может быть предиктором продолжительности клинической ремиссии СД1 в начале заболевания [6]. С-пептид используется для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии, направленной на увеличение продолжительности доклинической фазы течения СД1 [7–8]. Сохраняющаяся остаточная секреция С-пептида ассоциирована с лучшим метаболическим контролем сахарного диабета [9]. С-пептид может оказывать собственное физиологическое действие, участвуя в замедлении развития микрососудистых осложнений, что стало поводом для его использования в качестве экспериментального терапевтического средства [10–11]. Определение уровня С-пептида в сочетании с аутоантителами (ААТ) при впервые возникшем СД1 позволяет классифицировать заболевших на фенотипы, служащие основой для прогнозирования клинического течения болезни в будущем [12].

В большинстве опубликованных исследований секреция С-пептида оценивалась в диагностическом, прогностическом и терапевтическом аспектах у пациентов с уже манифестировавшим СД1. Состояние инсулиновой секреции, оцениваемой по уровню С-пептида на доклинической стадии заболевания, остается наименее изученным вопросом.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования была оценка возможности прогнозирования развития СД1 у здоровых сибсов на основании динамики концентрации С-пептида.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проведено в эндокринологических отделениях ГБУ здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», Бюджетное учреждение Чувашской республики «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской республики, ГБУ Республики Марий Эл «Детская республиканская клиническая больница».

*Время исследования.* Набор пациентов в исследование проходил с октября 2017 г. по ноябрь 2020 г. Срок окончания периода наблюдения — февраль 2025 г.

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучено две популяции пациентов: пациенты с впервые выявленным СД1 и их здоровые братья и сестры (сиссы).

*Критерии включения:* Критерии включения для популяции пациентов с СД1: возраст 0–17 лет, диагноз СД1 установлен согласно диагностическим критериям (ВОЗ, 1999) и наличию положительных ААТ. Для популяции здоровых сибсов: братья и сестры пациентов с СД1 (потомки одних родителей), уровень глюкозы крови и  $HbA_{1c}$  ниже диагностического порога СД1.

*Критерии исключения:* Критерии исключения для популяции пациентов с СД1: наличие других типов сахарного диабета.

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

Выборка формировалась сплошным методом.

### Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное динамическое проспективное двухвыборочное неконтролируемое сравнительное.

### Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Не было.

### Методы

Лабораторная диагностика предполагала определение уровня  $HbA_{1c}$  и С-пептида. У пациентов с впервые выявленным СД1 тестирование уровня С-пептида

проводилось при включении в исследование и каждые три месяца в течение 1 года, у здоровых сибсов — ежегодно в течение трех лет. Забор материала проводился в локальных учреждениях. Доставка образцов крови осуществлялась с соблюдением необходимых условий транспортировки в независимую централизованную лабораторию, сертифицированную согласно Европейским стандартам.  $HbA_{1c}$  оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе VARIANT IV TURBO (Bio-RAD, США/Франция). Референсные значения 4–6,2%. С-пептида — методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе IMMULITE 2000XPI (Siemens Healthcare Diagnostics, США). Референсные значения 0,9–7,1 нг/мл.

#### Статистический анализ

Все статистические вычисления проводились с использованием свободно распространяемого языка программирования R (v. 4.4.1) и интегрированной среды разработчика RStudio 2024.09.1 Build 394 © 2009–2024 Posit Software, PBC. Описательные статистики оценивались с помощью базовых встроенных библиотек RStudio. В качестве центральных характеристик применялись среднее, стандартное отклонение и медиана с 95% ДИ. В исследовании применялась обобщенная линейная регрессия (Generalized Linear Regression Models, GLM). Изменяющаяся во времени концентрация С-пептида была зависимой переменной. В качестве предикторов рассматривались: 1) группа, в которую был включен участник; 2) время измерения концентрации С-пептида; 3) пол; 4) возраст. Был применен математический анализ Байеса, реализованный в пакете brms (Bayesian Regression Models using Stan, v. 2.21.0, <https://github.com/paul-buerkner/brms>). Поскольку концентрация С-пептида принимала только неотрицательные значения, гамма-распределение рассматривалось в качестве функции плотности распределения отвечающей переменной. Некоторые регрессионные модели подразумевали индивидуальную вариативность (random-effects models), в связи с чем они были многоуровневыми с индивидуальной константой (multilevel model with individual intercept). Байесовский подход предполагал только интервальную (доверительный интервал, ДИ), оценку вариации параметров моделей. Для оценки использовался 95% ДИ. Критерий Краскела-Уоллиса  $\chi^2$  применялся для сравнения более двух независимых выборок. Дополнительно мы использовали bayestestR (<https://easystats.github.io/bayestestR/>) и ggplot2 (<https://ggplot2.tidyverse.org>, <https://github.com/tidyverse/ggplot2>) свободно распространяемые программные пакеты. Все графические иллюстрации выполнены на основе последнего. Первичные данные включали пропущенные значения. Статистическое восстановление данных не проводилось. Все вычисления осуществлялись только с полными данными.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (выписка из протокола №30 от 06.10.2017). Родители пациентов подписывали информированное согласие до включения в исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 532 участника, из них 325 имели впервые выявленный СД1 и 207 были здоровые сибсы. Возраст варьировал от 3 месяцев до 28 лет, средний возраст составил  $9,1 \pm 5,4$  года. У 95% наблюдаемых возраст не превышал 18 лет, 25 человек были старше 18 лет, так как были включены в качестве старших здоровых сибсов. Среди участников доля лиц женского пола составила 41,7% (222), мужского — 58,3% (310). Из Нижегородской области в исследовании приняли участие 412 человек (77,4%), из Чувашской Республики — 95 (17,9%), из Республики Марий Эл — 25 (4,7%). Шесть человек из группы здоровых сибсов заболели в процессе наблюдения.

Все пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 ( $n=325$ ) — дети, с впервые выявленным СД1; группа 2 ( $n=201$ ) — здоровые сибсы, одновременно включенные в исследование и не заболевшие СД1 до момента окончания исследования; группа 3 ( $n=6$ ) — сибсы, одновременно включенные в исследование, и заболевшие СД1 до момента окончания исследования.

#### Исходные показатели уровня С-пептида при включении в исследование

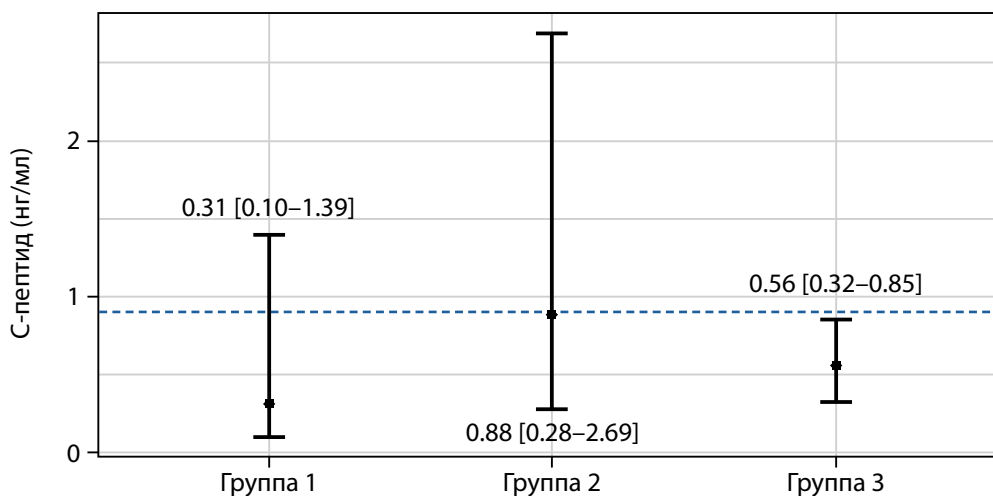
Для групп 1 и 2 отличие было значимым ( $\chi^2=168,29$ ,  $df=1$ ,  $p<0,001$ ), для групп 2 и 3 отличие также было значимым ( $\chi^2=4,2292$ ,  $df=1$ ,  $p=0,040$ ), для групп 1 и 3 значимых отличий не обнаружено ( $\chi^2=3,7654$ ,  $df=1$ ,  $p=0,052$ ) (рис. 1).

Ассоциации исходной концентрации С-пептида с полом не выявлено ( $\chi^2=0,10009$ ,  $df=1$ ,  $p=0,7517$ ). Зависимость исходной концентрации С-пептида от возраста в группе 2 представлена на рисунке 2.

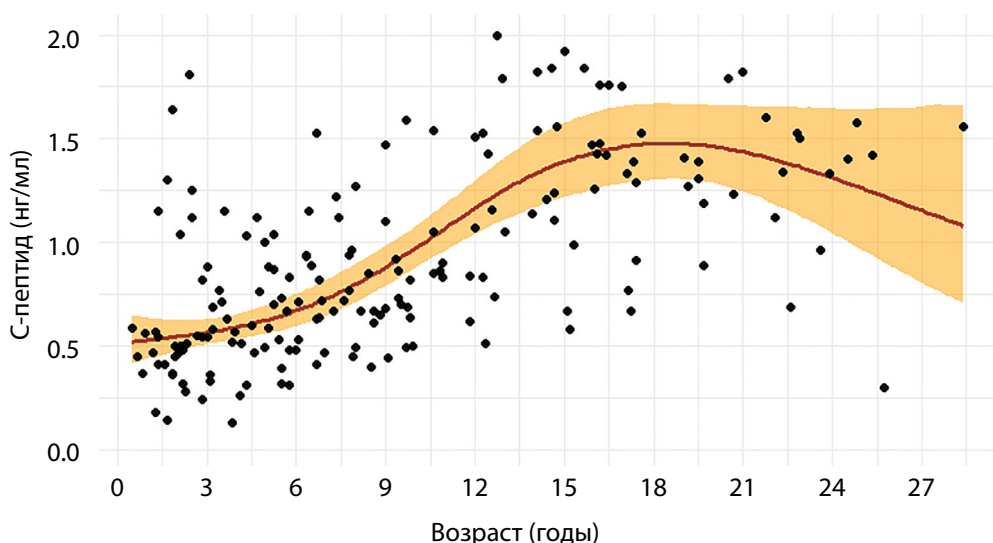
Прослеживается нелинейное возрастание концентрации до возраста 18 лет. Используя уравнение этой кривой, были рассчитаны ожидаемые нормальные уровни С-пептида для каждого возраста от 1 до 18 лет у здоровых сибсов (таблица 1). Поскольку дети остались здоровы до конца наблюдения, эти значения могли рассматриваться как референсные.

Результат моделирования исходного уровня С-пептида в зависимости от принадлежности пациента к одной из трех исследованных групп с учетом возраста ребенка представлен на рисунке 3 и в таблице 2. Была построена регрессионная модель, в которой исходный уровень С-пептида был зависимой переменной, а исследуемая группа и возраст выступали в качестве предикторов.

Модель разграничивала исходные значения уровня С-пептида в группах, при этом с возрастом это различие увеличивалось. Группа 3 занимала промежуточное положение. Медиана концентрации исходного уровня показателя в этой группе колебалась в области среднего исходного уровня во всей исследуемой когорте (Intercept). В группе 1 медиана концентрации находилась ниже средней величины (Intercept) во всей исследованной когорте, в группе 2 — выше. В группе 2 медиана концентрации достигла превышения нижнего референсного значения начиная с 9 лет, а в группе 3 — с 14 лет. В группе 1 медиана концентрации С-пептида всегда была ниже референсного интервала.



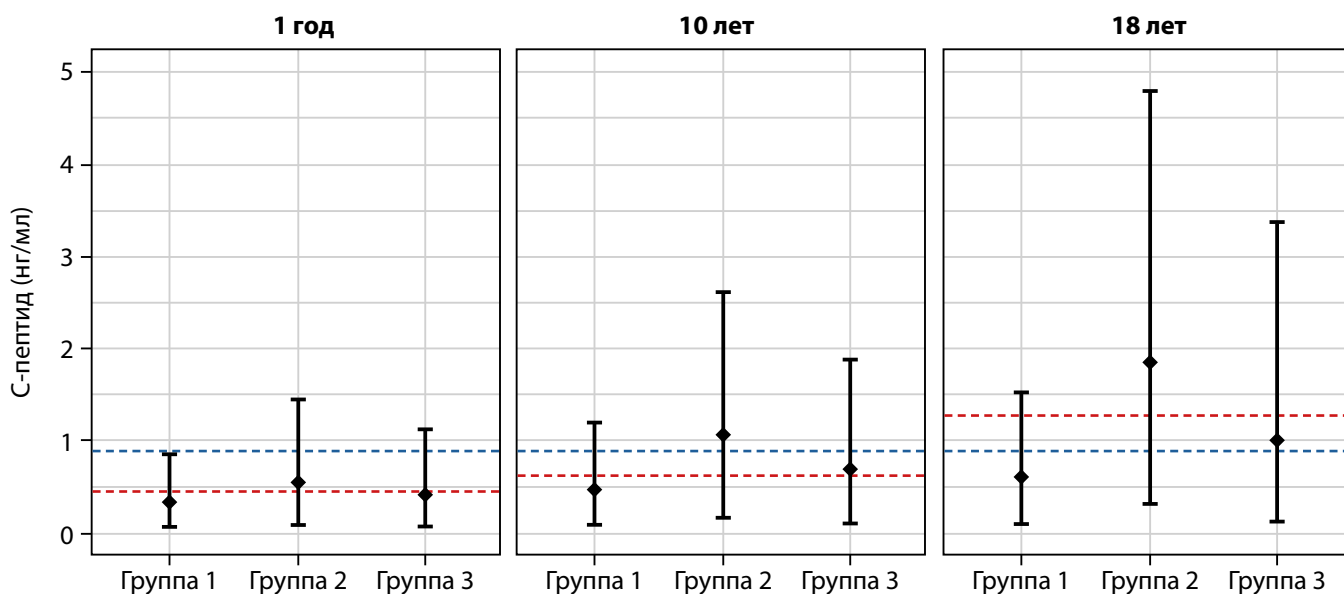
**Рисунок 1.** Распределение исходных значений уровня С-пептида у пациентов разных групп. Пунктирная линия — нижняя граница референсного интервала соответствует 0,9 нг/мл.



**Рисунок 2.** Модель зависимости концентрации С-пептида от возраста в группе 2. Черными точками показаны фактические значения исходного уровня С-пептида.

**Таблица 1.** Ожидаемые медианы концентрации С-пептида в группе 2

Возраст, лет	С-пептид, нг/мл	Q2.5	Q97.5	Возраст, лет	С-пептид, нг/мл	Q2.6	Q97.6
1	0,64	0,52	0,78	10	1,07	0,96	1,18
2	0,65	0,56	0,75	11	1,17	1,06	1,29
3	0,66	0,59	0,74	12	1,28	1,15	1,41
4	0,68	0,62	0,75	13	1,37	1,22	1,53
5	0,71	0,64	0,79	14	1,45	1,29	1,63
6	0,76	0,67	0,85	15	1,52	1,35	1,72
7	0,82	0,73	0,92	16	1,57	1,39	1,77
8	0,89	0,79	0,99	17	1,60	1,42	1,81
9	0,97	0,87	1,08	18	1,62	1,44	1,83



**Рисунок 3.** Модель зависимости исходной концентрации С-пептида от исследуемой группы (для трех возрастов). Голубая пунктирная линия — нижняя граница референсного интервала С-пептида соответствует 0,9 нг/мл. Красная пунктирная линия — константа регрессионной модели (Intercept), усредненное значение для каждого возраста (0,47, 0,64, 1,21 нг/мл соответственно).

#### Динамика концентрации С-пептида

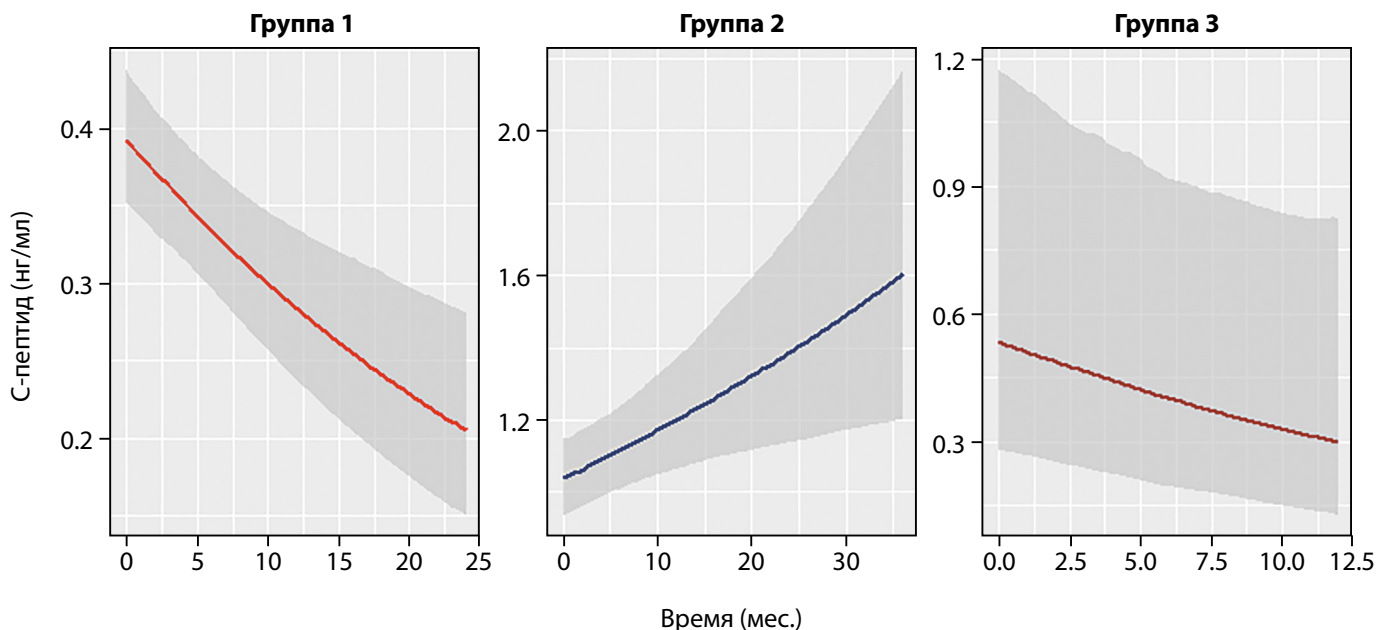
Для изучения динамики концентрации С-пептида использовались три регрессионные модели, построенные отдельно для каждой группы. Предполагалось, что фиксированный момент времени повторных измерений, используемый в качестве предиктора, будет иметь разнонаправленный эффект в группах. Поскольку возраст имел значение, он рассматривался в качестве второго предиктора. Характер изменений концентрации С-пептида относительно времени повторных измерений представлен на рисунке 4.

В группах 1 и 3 наблюдалась отрицательная взаимосвязь между предикторами. С течением времени концентрация С-пептида снижалась, причем данная ас-

социация являлась статистически значимой. В группе 2 регистрировалось постепенное увеличение концентрации С-пептида. Подобная динамика также была статистически значима.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня С-пептида важно с точки зрения прогностического значения данного лабораторного теста. Ключевым моментом является дискриминация пациентов с высоким риском развития СД1 (группа 3) и пациентов с условно низким риском (группа 2), что в перспективе позволит применять терапевтические вмешательства с целью профилактики развития



**Рисунок 4.** Графики независимых (маргинальных) эффектов времени.

заболевания. Группа 1, тем не менее, была включена в исследование, поскольку абсолютные значения и динамика концентрации С-пептида в ней могут выступать в качестве базового ориентира для оценки степени риска заболевания у здоровых sibсов. В группе заболевших детей регистрировалась достоверно более низкая исходная концентрация С-пептида по сравнению со здоровыми sibсами, что может быть ассоциировано с более быстрым прогрессированием СД1 [13].

Настоящая работа показала, что абсолютные значения уровня С-пептида, измеряемые в начале наблюдения за клинически здоровым ребенком, имеют ограниченное прогностическое значение. Это связано с тем, что, во-первых, концентрация С-пептида имеет тенденцию увеличиваться с возрастом, поэтому сложно говорить об общих референсных значениях. Во-вторых, она имеет большую вариацию. Доверительные интервалы всех исследуемых групп пересекаются, что делает невозможным идентифицировать точные дискриминационные уровни концентрации. Несмотря на то, что и первичные данные, и моделирование концентрации С-пептида демонстрируют значимое отличие исходных уровней в группах, это

имеет недостаточную прикладную ценность. Рисунок 3 убедительно показывает, что на основании только одного измерения концентрации С-пептида невозможно отнести исследуемого в группу высокого риска, поскольку аналогичные значения могут встречаться и в группе низкого риска.

Некоторым ориентиром могут служить медианы концентрации С-пептида, рассчитанные для разных возрастов в группе здоровых sibсов (табл. 2). Поскольку это наивысшие центральные характеристики концентрации в исследуемой когорте, то отклонение от них в сторону снижения позволяют предположить высокий риск. Во всяком случае, таблица 2 определенно демонстрирует тот факт, что в любом возрасте потенциальные значения концентрации в группе высокого риска ниже аналогичных в группе здоровых. Концентрации С-пептида увеличиваются с возрастом, а стандартные лабораторные референсные значения не учитывают этот фактор. Это важно понимать для интерпретации результатов, поскольку отсутствие учета возрастного фактора может привести к ошибочной оценке степени секреции инсулина в младших возрастных группах.

Таблица 2. Прогнозируемые исходные медианы концентрации С-пептида в зависимости от группы и возраста ребенка

Возраст, лет	С-пептид, нг/мл	Q2.5	Q97.5	Группа	Возраст, лет	С-пептид, нг/мл	Q2.6	Q97.6	Группа
1	0,33	0,06	0,84	Группа 1	10	0,47	0,09	1,16	Группа 1
	0,55	0,10	1,37	Группа 2		1,03	0,19	2,61	Группа 2
	0,42	0,08	1,10	Группа 3		0,67	0,11	1,82	Группа 3
2	0,34	0,06	0,87	Группа 1	11	0,50	0,09	1,25	Группа 1
	0,57	0,10	1,45	Группа 2		1,16	0,22	2,98	Группа 2
	0,42	0,07	1,10	Группа 3		0,74	0,12	2,18	Группа 3
3	0,35	0,06	0,92	Группа 1	12	0,52	0,09	1,29	Группа 1
	0,58	0,10	1,46	Группа 2		1,33	0,23	3,37	Группа 2
	0,44	0,07	1,18	Группа 3		0,81	0,13	2,38	Группа 3
4	0,36	0,07	0,89	Группа 1	13	0,54	0,10	1,32	Группа 1
	0,61	0,11	1,56	Группа 2		1,46	0,29	3,66	Группа 2
	0,46	0,08	1,22	Группа 3		0,87	0,13	2,62	Группа 3
5	0,37	0,07	0,94	Группа 1	14	0,57	0,11	1,41	Группа 1
	0,63	0,13	1,57	Группа 2		1,60	0,29	4,10	Группа 2
	0,46	0,08	1,20	Группа 3		0,91	0,14	2,71	Группа 3
6	0,38	0,07	0,98	Группа 1	15	0,58	0,10	1,52	Группа 1
	0,69	0,11	1,75	Группа 2		1,72	0,30	4,17	Группа 2
	0,50	0,08	1,34	Группа 3		0,96	0,14	3,07	Группа 3
7	0,40	0,07	0,99	Группа 1	16	0,58	0,10	1,45	Группа 1
	0,74	0,13	1,85	Группа 2		1,80	0,29	4,53	Группа 2
	0,52	0,09	1,39	Группа 3		0,97	0,15	3,03	Группа 3
8	0,42	0,08	1,03	Группа 1	17	0,58	0,10	1,46	Группа 1
	0,81	0,14	2,03	Группа 2		1,88	0,30	4,74	Группа 2
	0,56	0,09	1,59	Группа 3		1,00	0,14	3,24	Группа 3
9	0,44	0,08	1,10	Группа 1	18	0,58	0,10	1,48	Группа 1
	0,92	0,15	2,34	Группа 2		1,83	0,32	4,87	Группа 2
	0,61	0,10	1,67	Группа 3		1,01	0,14	3,11	Группа 3

Оценка динамики концентрации С-пептида существенно расширяет прогностический потенциал модели, так как здесь прослеживается достаточно устойчивая тенденция. Если у клинически здорового ребенка в процессе повторных измерений нет увеличения уровня С-пептида, то он с высокой долей вероятности находится в группе высокого риска по сравнению с детьми, у которых наблюдалось его увеличение. Во всяком случае, индивидуальное падение уровня С-пептида у клинически здорового ребенка может рассматриваться как крайне негативный симптом. Полученные результаты согласуются с концепцией спорадической гибели  $\beta$ -клеток в течение нескольких лет, предшествующих заболеванию [14].

В целом можно заключить, что комбинация абсолютного значения базового уровня С-пептида и его динамики позволяют высказываться в пользу степени индивидуального риска развития СД1. В проспективном плацебо контролируемом исследовании профилактического влияния теплизумаба на развитие СД1 показано, что оценка уровней базового С-пептида и глюкозы оказалась эффективной в отношении прогнозирования развития СД1 в группе высокого риска [15]. Анализ шести рандомизированных плацебо контролируемых исследований подтвердил прогрессирующее падение уровня С-пептида в течение 24 месяцев в группе контроля у детей на ранней стадии СД1 [16].

Мониторинг концентрации С-пептида на доклинической стадии заболевания может быть полезен в прогнозировании болезни, и иметь долгосрочные преимущества, способствуя улучшению клинического течения СД1 после его дебюта, снижению частоты эпизодов диабетического кетоацидоза, сохранению повышенной эндогенной секреции инсулина, повышению информированности родителей пациентов относительно болезни [17].

Интерес к С-пептиду сохраняется главным образом в области научных исследований, уступая его применению в рутинной практике. Накопление доказательных знаний его прогностической ценности в отношении развития СД1 в сочетании с клиническими, генетическими и иммунологическими маркерами позволит найти ему более широкое практическое применение.

#### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, способных повлечь системные ошибки. Во-первых, в исследовании не включались абсолютно здоровые дети, здоровые сибсы должны рассматриваться как экспонированная группа, поскольку они разделяют с больными родствен-

никами целый ряд биологических свойств, включая генетическую предрасположенность. Таким образом, целевые возрастные значения концентрации С-пептида у здоровых детей, представленные в таблице 2, могут отличаться от истинных популяционных значений.

Во-вторых, размер группы 3 ( $n=6$ ) достаточно мал для проведения точных вычислений. Несмотря на применение методов Байеса, более устойчивых к феномену малых выборок, вариация в этой группе чрезвычайно велика, коэффициенты регрессии для этой группы в ряде моделей статистически незначимы. Это ограничивает правильную интерпретацию параметров, характеризующих группу. Увеличение численности данной группы позволило бы получить более точные результаты, но это требует достаточно длительного временного наблюдения.

#### Направления дальнейших исследований

С учетом сложности калькуляции регрессионной модели имеет смысл сделать много комплексный анализ с использованием искусственного интеллекта, включающий повторные изменения С-пептида в сочетании с ААТ, генетическое исследование, клинический факторы.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение исходного уровня С-пептида с последующим его динамическим контролем может быть дополнительным скрининговым инструментом для прогнозирования развития СД1 у здоровых сибсов. Настоящая работа не позволяет сделать строгих выводов. Необходимо дальнейшее исследование с расширением численности групп и применением более сложных методов компьютерного анализа с целью повышения точности прогнозирования высокого риска СД1.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Block MB, Rosenfield RL, Mako ME, et al. Sequential changes in beta-cell function in insulin-treated diabetic patients assessed by C-peptide immunoreactivity. *N Engl J Med.* 1973;288(22):1144-8. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197305312882202>
- Iqbal S, Jayyab AA, Alrashdi AM, et al. The Predictive Potential of C-Peptide in Differentiating Type 1 Diabetes From Type 2 Diabetes in an Outpatient Population in Abu Dhabi. *Clin Ther.* 2024;46(9):696-701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.07.002>
- Carr ALJ, Inshaw JRJ, Flaxman CS, et al. Circulating C-Peptide Levels in Living Children and Young People and Pancreatic  $\beta$ -Cell Loss in Pancreas Donors Across Type 1 Diabetes Disease Duration. *Diabetes.* 2022;71(7):1591-1596. doi: <https://doi.org/10.2337/db22-0097>
- Shields BM, McDonald TJ, Oram R, et al. T1G1 Consortium. C-Peptide Decline in Type 1 Diabetes Has Two Phases: An Initial Exponential Fall and a Subsequent Stable Phase. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1486-1492. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0465>
- Романенкова Е.М., Еремина И.А., Титович Е.В., и др. Уровень С-пептида и распространенность панкреатических аутоантител у детей с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания. // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т.25. — №2. — С.155-165. [Romanenkova EM, Eremina IA, Titovich EV, et al. C-peptide levels and the prevalence of islets autoantibodies in children with type 1 diabetes mellitus with different duration of the disease. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):155-165. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12843>

6. Zhong T, Tang R, Gong S, et al. The remission phase in type 1 diabetes: Changing epidemiology, definitions, and emerging immuno-metabolic mechanisms. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(2):e3207. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3207>
7. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(1):46-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.017>
8. Salame G, Hakim V, Dagher C, et al. Immunotherapy as a treatment for type 1 diabetes mellitus in children and young adults: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2025;20(4):e0321727. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321727>
9. Gubitosi-Klug RA; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care.* 2014;37(1):44-9. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2148>
10. Ryk A, Łosiewicz A, Michalak A, Fendler W. Biological Activity of c-Peptide in Microvascular Complications of Type 1 Diabetes-Time for Translational Studies or Back to the Basics? *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9723. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249723>
11. Yarıbeygi H, Maleki M, Sathyapalan T, Sahebkar A. The effect of C-peptide on diabetic nephropathy: A review of molecular mechanisms. *Life Sci.* 2019;237:116950. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116950>
12. Tosur M, Deen S, Huang X, et al. Random C-Peptide and Islet Antibodies at Onset Predict  $\beta$  Cell Function Trajectory and Insulin Dependence in Pediatric Diabetes. *Endocr Pract.* 2024;S1530-891X(24)00791-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.09.116>
13. Hwang JW, Kim MS, Lee DY. Factors Associated with C-peptide Levels after Diagnosis in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Chonnam Med J.* 2017;53(3):216-222. doi: <https://doi.org/10.4068/cmj.2017.53.3.216>
14. Herold KC, Usmani-Brown S, Ghazi T, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group.  $\beta$  cell death and dysfunction during type 1 diabetes development in at-risk individuals. *J Clin Invest.* 2015;125(3):1163-73. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI78142>
15. Sims EK, Cuthbertson D, Jacobsen L, et al. Comparisons of Metabolic Measures to Predict T1D vs Detect a Preventive Treatment Effect in High-Risk Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):2116-2123. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae048>
16. Kamrul-Hasan ABM, Mondal S, Nagendra L, et al. Role of Teplizumab, a Humanized Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Managing Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(5):431-440. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.03.006>
17. Steck AK, Larsson HE, Liu X, et al; and the TEDDY Study Group. Residual beta-cell function in diabetes children followed and diagnosed in the TEDDY study compared to community controls. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(8):794-802. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12485>

Рукопись получена: 30.07.2025. Одобрена к публикации: 08.09.2026. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Корнева Ксения Георгиевна**, к.м.н., доцент [**Kseniya G. Korneva**, MD, PhD]; адрес: Россия, 603000, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky square, 603000 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-4636>; SPIN-код: 5945-3266; e-mail: ksenkor@mail.ru

**Чичеватов Дмитрий Андреевич**, д.м.н. [Dmitry A. Chichevatov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6436-3386>; SPIN-код: 9518-2170; e-mail: chichevatov69@mail.ru

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

**Стронгин Леонид Григорьевич**, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; SPIN-код: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

**Загайнов Владимир Евгеньевич**, д.м.н., доцент [Vladimir E. Zagainov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>; SPIN-код: 6477-0291; e-mail: zagainov@mail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Корнева К.Г., Чичеватов Д.А., Безлепкина О.Б., Стронгин Л.Г., Загайнов В.Е. Прогностическое значение исследования уровня С-пептида в оценке риска развития сахарного диабета 1 типа у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 78-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13645>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Korneva KG, Chichevatov DA, Bezlepkina OB, Strongin LG, Zagainov VE. Prognostic significance of dynamic evaluation of C-peptide level in prediction type 1 diabetes mellitus in children. *Problems of Endocrinology.* 2026;72(2):78-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13645>

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗА И ВРОЖДЕННЫХ ФОРМ ГИПОПАРАТИРЕОЗА У ДЕТЕЙ



© А.А. Джамалудинова<sup>1\*</sup>, Л.С. Созаева<sup>1</sup>, Н.В. Маказан<sup>1</sup>, А.А. Колодкина<sup>1</sup>, К.С. Куликова<sup>1,2,3</sup>, Н.Ю. Калинин<sup>1</sup>, А.В. Болмасова<sup>1</sup>, Е.Э. Новокрещенных<sup>1</sup>, В.А. Петеркова<sup>1</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

<sup>3</sup>РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Гипопаратиреоз (ГПТ) и псевдогипопаратиреоз (ПГПТ) — редкие, преимущественно генетически обусловленные заболевания у детей, проявляющиеся гипокальциемией и гиперфосфатемией. ГПТ и ПГПТ имеют схожие осложнения: кальцификация головного мозга и хрусталика. При ГПТ также наблюдается повышенный риск развития нефрокальциноза. Данные о частоте и структуре осложнений у детей в России ограничены, а сравнительные исследования отсутствуют.

**ЦЕЛЬ.** Сравнить частоту хронических осложнений и определить факторы, ассоциированные с их развитием, у детей с ПГПТ и врожденными формами ГПТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективное исследование с проспективным компонентом включало 135 детей с ПГПТ и врожденными формами ГПТ. Оценены результаты лабораторно-инструментальных исследований.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 82% детей выявлено хотя бы одно осложнение, ассоциированное с гипопаратиреозом (ГПТ) и псевдогипопаратиреозом (ПГПТ). Нефрокальциноз обнаруживался наиболее часто у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) 1-го типа (67%) и с аутосомно-доминантной гипокальциемией (АДГ) 1-го типа (62%) и гораздо реже у пациентов с ПГПТ (22%) и неуточненными формами ГПТ (18%). Продолжительность заболевания и длительность терапии активными аналогами витамина D и препаратами кальция была достоверно дольше у пациентов с нефрокальцинозом ( $p < 0,001$ ). Установлена ассоциация нефрокальциноза с катарактой ( $p = 0,005$ ). Гиперкальциурия на фоне медикаментозной компенсации сохранялась у 60% пациентов и превалировала в группе с АПС 1-го типа и АДГ 1-го типа и не встречалась при ПГПТ ( $p < 0,001$ ). Достоверной связи между гиперкальциурией и развитием нефрокальциноза не получено ( $p = 0,567$ ). У 48,9% пациентов наблюдалось снижение рСКФ, соответствующее хронической болезни почек (ХБП) 2 стадии. Синдром Фара наблюдался в 76% случаев, преимущественно с поражением базальных ганглиев, а наличие минеральных отложений ассоциировалось с гиперфосфатемией ( $p = 0,010$ ). Катаракта и микрофолликулярная катаракта встречались реже (18,6% и 3,9% соответственно), без значимых различий между нозологическими формами. Чаще наблюдались помутнения кортикального (68%) и заднесубкапсулярного (41%) слоев хрусталика. Длительность заболевания была выше в группе с катарактой ( $p = 0,018$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Среди осложнений у детей наиболее часто регистрировались нефрокальциноз, гиперкальциурия и синдром Фара. Почечные осложнения преимущественно встречались у пациентов с АПС 1-го типа и АДГ 1-го типа. Гиперкальциурия сохранялась даже при оптимальных уровнях сывороточного кальция у большинства пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипопаратиреоз; дети; врожденные формы; псевдогипопаратиреоз; осложнения.

## COMPLICATIONS OF PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM AND CONGENITAL FORMS OF HYPOPARATHYROIDISM IN CHILDREN

© Arina A. Dzhamaludinova\*, Leila S. Sozaeva, Nadezhda V. Makazan, Anna A. Kolodkina, Kristina S. Kulikova, Natalia Yu. Kalinchenko, Anna V. Bolmasova, Evgeniya E. Novokreshennih, Valentina A. Peterkova, Natalia G. Mokrysheva

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov RNIU, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Hypoparathyroidism (HypoPT) and pseudohypoparathyroidism (PHP) are rare, predominantly genetically determined diseases in children with similar complications, characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia. PHP and HypoPT have similar complications: brain and lens calcification. In HypoPT, there is also an increased risk of developing nephrocalcinosis. Data on the frequency and structure of complications in affected children in Russia are limited, and comparative studies are lacking.

**AIM:** To compare the prevalence of chronic complications and to identify factors associated with their development in children with PHP and congenital forms of HypoPT.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective study with a prospective component included 135 children with PHP and congenital forms of HypoPT. The results of laboratory and instrumental studies were evaluated.

**RESULTS:** At least one complication associated with HypoPT/PHP was identified in 82% of children. Nephrocalcinosis was most frequently detected in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) (67%) and autosomal dominant hypocalcemia type 1 (ADH1), and much less often in patients with PHP (22%) and unspecified forms of HypoPT (18%). Disease duration, as well as the duration of therapy with active vitamin D analogs and calcium supplements, was significantly longer in patients with nephrocalcinosis ( $p < 0.001$ ). An association between nephrocalcinosis and cataracts was established ( $p = 0.005$ ). Hypercalciuria persisted in 60% of patients despite medical compensation, was most prevalent in APS-1 and ADH1, and was not observed in PHP ( $p < 0.001$ ). No statistically significant relationship was identified between hypercalciuria and the development of nephrocalcinosis ( $p = 0.567$ ). A decrease in eGFR corresponding to CKD stage 2 was observed in 48.9% of patients. Fahr's syndrome was detected in 76% of cases, predominantly involving the basal ganglia, and the presence of mineral deposits was associated with hyperphosphatemia ( $p = 0.010$ ). Cataract and micronephrolithiasis were less frequent (18.6% and 3.9%, respectively), with no significant differences between nosological groups. The most common lens opacities observed were cortical (68%) and posterior subcapsular (41%). The duration of the disease was longer in patients with cataracts ( $p = 0.018$ ).

**CONCLUSION:** Among the complications observed in children, nephrocalcinosis, hypercalciuria, and Fahr's syndrome were the most frequent. Renal complications predominated in patients with APS-1 and ADH1. Hypercalciuria persisted despite optimal serum calcium levels in most patients.

**KEYWORDS:** hypoparathyroidism; children; congenital forms; pseudohypoparathyroidism; complications.

## ОБОСНОВАНИЕ

Гипопаратиреоз (ГПТ) — группа заболеваний, характеризующихся гипокальциемией вследствие снижения секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Наиболее распространенной является приобретенная форма ГПТ как следствие удаления или повреждения околощитовидных желез при тиреоидэктомии, и преимущественно наблюдается у взрослых пациентов [1]. У детей же чаще имеют место врожденные формы ГПТ, в основе которых — генетические причины [2]. Распространенность нехирургических форм гипопаратиреоза по данным различных исследований составляет 1,8–2,3 случая на 100 000 населения [3,4].

Псевдогипопаратиреоз (ПГПТ) — это наследственное заболевание с мультигормональной резистентностью и особенностями фенотипа. Распространенность ПГПТ оценивается как 1,1–1,2 случая на 100 000 населения [3, 5].

ГПТ и ПГПТ имеют общие биохимические признаки — гипокальциемию и гиперфосфатемию — и ряд сходных осложнений, включая кальцификацию структур головного мозга и катаракту [4–6]. При ГПТ также повышен риск формирования нефрокальциноза, нефролитиаза и прогрессирования хронической болезни почек, что не характерно для ПГПТ [5, 7]. Гиперкальциурия, возникающая на фоне приема препаратов кальция и активных аналогов витамина D, является дополнительным фактором риска почечных осложнений при ГПТ. Развитие осложнений связывают как с длительной гиперфосфатемией при недиагностированном и/или некомпенсированном ГПТ и ПГПТ, так и с проводимой терапией, преимущественно у пациентов с ГПТ [8, 9].

В России осложнения ГПТ и ПГПТ у детей малоизучены. Опубликованы работы, описывающие спектр осложнений у детей с ПГПТ и у детей с одной из причин ГПТ — АПС 1-го типа [10, 11]. Нет исследований, которые объединяли бы анализ осложнений ПГПТ и врожденных форм ГПТ, а также не проводилось их сравнительное изучение. При этом данные такого исследования позволят углубить понимание клини-

ческого течения этой группы заболеваний и могут способствовать оптимизации лечения и наблюдения за этими пациентами.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить и сравнить структуру и частоту хронических осложнений и определить факторы, ассоциированные с их развитием, у детей с гипокальциемией вследствие ПГПТ и врожденных форм ГПТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Институт детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

*Время исследования.* сбор данных для исследования проводился в период с сентября 2015-го по июль 2025-го гг.

### Исследуемые популяции

*Популяция:* в исследование включено 135 пациентов (61 девочка, 74 мальчика) в возрасте от 2 дней до 18 лет на момент постановки диагноза. В ходе исследования пациентам проводилось обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России и/или оценивались их медицинские документы с исследованиями, проведенными в других клиниках.

*Критерии включения:* пациенты с подтвержденной хронической гипокальциемией вследствие псевдогипопаратиреоза и врожденных форм гипопаратиреоза.

*Критерии исключения:* пациенты с хронической почечной недостаточностью, приобретенными формами гипокальциемии вследствие медицинских вмешательств (тиреоидэктомия или облучение области шеи).

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

### Дизайн исследования

Одноцентровое одновыборочное ретроспективное сравнительное исследование с проспективным компонентом.

### Методы

Протокол исследования включал в себя оценку жалоб, сбор анамнеза жизни и заболевания, наследственного анамнеза, оценку антропометрических данных, анализ медицинских документов пациента.

Учитывая то, что нередко гипокальциемия устанавливается позднее, после появления первых клинических симптомов, а осложнения могут быть связаны с длительностью заболевания, то при расчете возраста манифестации заболевания и длительности заболевания проводился анализ от даты первого лабораторного подтверждения гипокальциемии и от даты предполагаемого начала заболевания (первый судорожный синдром без установления гипокальциемии): у некоторых пациентов эти даты совпадали, а у некоторых разница составляла годы.

Для оценки частоты осложнений в зависимости от причины заболевания пациенты были разделены на 5 нозологических групп: АПС 1-го типа, ПГПТ, АДГ 1-го типа, ГПТ неясного генеза и другие наследственные формы ГПТ. В последнюю группу вследствие ограниченного числа случаев объединены редкие врожденные варианты ГПТ — синдром Бараката, синдром делеции 22q11.2 и синдром Кенни-Каффи.

Лабораторная диагностика проводилась в диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России. Часть данных (биохимического анализа крови) получена ретроспективно из медицинских документов пациентов, предоставленных при амбулаторном приеме или в рамках телемедицинского консультирования.

Оценивались уровни ПТГ (норма 15–65 пг/мл), общего кальция (дети до 2-х лет — 2,25–2,75 ммоль/л, 2–12 лет — 2,20–2,70 ммоль/л, 13–18 лет — 2,10–2,55 ммоль/л), ионизированного кальция (1,03–1,29 ммоль/л), неорганического фосфата [12], креатинина (дети до года — 18–35 мкмоль/л, 1–14 лет — 27–62 мкмоль/л, 14–18 лет — 44–88 мкмоль/л) в сыворотке крови. Соотношение кальций/креатинин рассчитывалось по показателю их содержания в разовой порции мочи (0–6 мес. 0,1–2,60; 6–12 мес. — 0,09–2,20; 1–2 года — 0,07–1,50; 2–3 года — 0,06–1,40; 3–5 лет — 0,05–1,10; 5–7 лет — 0,04–0,80; 7–10 лет — 0,04–0,70; 10–17 лет — 0,04–0,60 ммоль/ммоль). Биохимический анализ выполнялся на автоматическом анализаторе Architect с 8000 (Abbott, США). Фильтрационная функция почек оценивалась на основании расчета скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) по формуле Шварца [13]; стадия хронической болезни почек (ХБП) устанавливалась в соответствии с классификацией KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [14]. Критерием гипокальциемии считалось снижение уровня общего и/или ионизированного кальция крови ниже референсных значений.

При оценке экскреции кальция с мочой на фоне терапии у пациентов с ГПТ/ПГПТ оптимальным значением кальция сыворотки взят уровень ниже середины ( $\leq 1,16$  ммоль/л) и несколько ниже нижней границы стан-

дартных референсных значений ( $\leq 1,00$  ммоль/л). Не учитывались биохимические результаты мочи пациентов, получавших препараты, влияющие на экскрецию кальция и кислотно-щелочной баланс (гидрохлоротиазид, цитратсодержащие средства), из-за риска ложноотрицательных результатов. Показатели соотношения кальций/креатинин (Ca/Cr) мочи, превышающие возрастные нормы при оптимальном уровне кальция сыворотки крови, расценивались как гиперкальциурия. На первом этапе из анализа исключены пациенты с АДГ 1-го типа и ПГПТ по патогенетическим причинам, обусловленным высоким и, напротив, низким риском гиперкальциурии в данных группах.

На втором этапе, учитывая различия в патогенезе, мы проанализировали экскрецию кальция на фоне терапии между группами пациентов с высоким — АДГ 1-го типа и низким риском ее развития — ПГПТ, и с остальными формами ГПТ (АПС 1-го типа, с неуточненной причиной и другими синдромами), у которых экскреция кальция в основном зависит от заместительной терапии. Это позволило оценить вклад патогенетических механизмов в развитие гиперкальциурии или ее отсутствие независимо от проводимой терапии.

Для изучения связи синдрома Фара с гиперфосфатемией оценивались уровень неорганических фосфатов в крови на момент диагностики синдрома Фара, предполагаемая длительность заболевания и длительность заболевания с момента впервые задокументированной гипокальциемии.

Инструментальные исследования проводились как в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, так и в других лечебных учреждениях и включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Критерием нефрокальциноза считалось обнаружение диффузно повышенной эхогенности паренхимы почек. Микрокальцинаты диагностировались при визуализации гиперэхогенных включений с акустической тенью диаметром до 4 мм.

Офтальмологическое обследование включало стандартную проверку остроты зрения, осмотр переднего отрезка глаза с использованием щелевой лампы и офтальмоскопию глазного дна.

### Статистический анализ

Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 13 (StatSoft inc., США), MS Excel 2016 (Microsoft, США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3], соответствующие 25 и 75 перцентилем. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для оценки статистически значимых различий между независимыми группами по количественным признакам использованы критерии Манна-Уитни (U-test) и Краскела-Уоллиса, выбранный критерий приведен в комментариях к таблицам с результатами. Для выявления статистически значимых различий для качественных признаков использован двухсторонний точный критерий Фишера (ТКФ<sub>2</sub>), при анализе таблиц сопряженности больше 2x2 — критерий Фишера-Фримана-Холтона. Критический уровень значимости различий принимали

$p < 0,05$ . При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони ( $P_0$ ), после чего значения  $p$  в диапазоне между рассчитанным  $p_0$  и  $0,05$  интерпретировались как статистическая тенденция.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (Протокол №16 от 13.09.2023 г.).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 135 включенных в исследование пациентов с гипокальциемией наиболее частыми причинами ее развития являлись: аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1-го типа — 42,2% (57/135), псевдогипопаратиреоз — 25,9% (35/135) и аутосомно-доминантная гипокальциемия (АДГ) 1-го типа — 10,4% (14/135). Редкие генетические синдромы (синдром Бараката, синдром делеции 22q11.2, синдром Кенни-Каффи) составили 13,4% (18/135), а в 8,1% (11/135) случаев причину ГПТ установить не удалось.

Возраст предполагаемого начала заболевания составил 4,5 года [2,5; 9,4]. Гипокальциемия впервые регистрировалась в 6,1 года [3,2; 10,8]. Предполагаемая длительность заболевания по клиническим данным составила 4,7 года [2,0; 8,3], а длительность заболевания по впервые подтвержденной гипокальциемии — 3,0 года [1,3; 7,2].

Хотя бы одно осложнение имели 82% (111/135) пациентов.

Гиперкальциурия наблюдалась преимущественно у больных с АПС 1-го типа (75%) и АДГ 1-го типа (50%) и отсутствовала при ПГПТ (0%) ( $p < 0,001$ ). Наибольшая распространенность нефрокальциноза отмечена у пациентов с АПС 1-го типа (67%) и АДГ 1-го типа (64%), в то время как в группе с ПГПТ это осложнение диагностировано реже (22%), а при ГПТ неясного генеза — лишь в 18% наблюдений ( $p < 0,001$ ). По остальным осложнениям, включая синдром Фара ( $p = 0,816$ ), нефролитиаз ( $p = 0,097$ ), снижение рСКФ ( $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ( $p = 0,302$ ) и катаракту ( $p = 0,028$ ), статистически значимых различий между нозологическими группами не получено ( $p > 0,005$  после поправки Бонферрони) (табл. 1).

#### Оценка экскреции кальция с мочой

На первом этапе исследования у 60% пациентов (30/50) выявлена гиперкальциурия на фоне оптимальных значений кальция крови с учетом возрастных норм.

Терапия активными аналогами витамина D (альфакальцидол или кальцитриол) проводилась всем пациентам, у одного пациента применялись оба препарата одновременно. Статистически значимых различий между группами с гиперкальциурией и без не выявлено ( $p > 0,006$  после поправки Бонферрони) (табл. 2). Но отмечалась тенденция к более высоким суточным дозам альфакальцидола у пациентов с гиперкальциурией: 2 мкг против 1,25 мкг у пациентов без гиперкальциурии ( $p = 0,037$  до введения поправки Бонферрони).

На втором этапе исследования высокая распространенность гиперкальциурии обнаружена при АДГ

1-го типа (50%) и при других нехирургических формах ГПТ (62,5%) и ее отсутствие при ПГПТ (0%) ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). Надо отметить, что в представленной группе нехирургических форм гиперкальциурия чаще всего встречалась у пациентов с АПС 1-го типа. Таким образом, гиперкальциурия при оптимальных значениях кальция более всего характерна для пациентов с АПС 1-го типа и АДГ 1-го типа.

#### Нефрокальциноз и мочекаменная болезнь (МКБ)

По данным УЗИ почек, нефрокальциноз выявлен у 48,8% (62/127), микронефролитиаз — у 3,9% (5/127) пациентов. Во всех случаях нефрокальциноз имел двустороннюю локализацию. Микронефролитиаз был двусторонним в трех наблюдениях и односторонним — в двух. У трех пациентов нефрокальциноз сочетался с микронефролитиазом.

В группе пациентов с нефрокальцинозом гиперкальциурия выявлена у 64% (18/28) пациентов и у 55% (12/22) без него. Статистически значимых различий между пациентами с нефрокальцинозом и без него по гиперкальциурии не получено ( $p = 0,567$ ) (табл. 4).

Учитывая предположительно схожие патогенетические механизмы формирования эктопической кальцификации, проведен поиск возможной связи между нефрокальцинозом и другими осложнениями. Выявлена статистически значимая ассоциация с катарактой, которая достоверно чаще встречалась у пациентов с нефрокальцинозом ( $p = 0,005$ ) (табл. 4).

При сравнительном анализе пациентов с нефрокальцинозом и без него выявлено, что продолжительность заболевания и длительность терапии активными аналогами витамина D и препаратами кальция была достоверно выше в группе с нефрокальцинозом ( $p < 0,001$ ) (табл. 5). Частота выявления нефрокальциноза в зависимости от нозологической формы гипокальциемии представлена в таблице 1.

У 48,9% (64/131) пациентов наблюдалось снижение рСКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответствующее ХБП 2 стадии. Группы пациентов с оптимальным значением рСКФ ( $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и со сниженной рСКФ ( $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) статистически не различались (табл. 6). Анализ показателей рСКФ не выявил различий между нозологическими формами гипокальциемии (табл. 1).

#### Синдром Фара

Синдром Фара был диагностирован у 76% (53/70) детей на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. У 24% (17/70) пациентов патологических изменений структур головного мозга выявлено не было. Наиболее часто кальцификации были локализованы в базальных ганглиях (42,1%), затем — в лобных долях (25,4%), теменных долях (12,3%) и мозжечке (11,4%). Поражение таламуса и височных долей встречалось значительно реже. У 5 пациентов, чьи данные оценивались по медицинским документам, данные о локализации отсутствовали, а у 10 пациентов — отложения описывали в субкортикальных слоях головного мозга без уточнения анатомического расположения.

Частота синдрома Фара не зависела от нозологической формы гипокальциемии (табл. 1).

Таблица 1. Частота осложнений у пациентов в зависимости от нозологической формы заболевания (N=135)\*

Осложнения ГПТ	Нозологическая форма гипокальциемии					P, Критерий Фишера-Фримана-Холтона
	АПС 1-го типа (1)	ПГПТ (2)	АДГ 1-го типа (3)	Другие наследственные формы гипопаратиреоза (4)**	Гипопаратиреоз неясного генеза (5)	
Наличие признака						
Нефрокальциноз двусторонний	37 (67%) N=55	7 (22%) N=32	9 (64%) N=14	7 (47%) N=15	2 (18%) N=11	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{1-4}=0,227$ $p_{1-5}=0,005$ $p_{2-3}=0,008$ $p_{2-4}=0,100$ $p_{2-5}=1,000$ $p_{3-4}=0,462$ $p_{3-5}=0,419$ $p_{4-5}=0,217$
Нефролитиаз	2 (4%) N=55	0 (0%) N=32	0 (0%) N=14	1 (7%) N=15	2 (18%) N=11	0,097
Гиперкальциурия	27 (75%) N=36	0 (0%) N=15	4 (50%) N=8	1 (14%) N=7	2 (40%) N=5	<b>&lt;0,001</b> $p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,209$ $p_{1-4}=0,005$ $p_{1-5}=0,139$ $p_{2-3}=0,008$ $p_{2-4}=0,318$ $p_{2-5}=0,053$ $p_{3-4}=0,282$ $p_{3-5}=1,000$ $p_{4-5}=0,523$
Синдром Фара	21 (72%) N=29	14 (70%) N=20	7 (88%) N=8	7 (78%) N=9	4 (100%) N=4	0,816
Катаракта	17 (30%) N=56	3 (9%) N=32	3 (21%) N=14	1 (6%) N=17	0 (0%) N=10	0,028
pСКФ <90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> по формуле Шварца	30 (53%) N=57	13 (38%) N=34	5 (36%) N=14	9 (56%) N=16	7 (70%) N=10	0,302

Применена поправка Бонферрони:  $P_0=0,05/10=0,005$

\*Различное количество пациентов по отдельным осложнениям связано с тем, что исследование включало как ретроспективные данные, так и данные медицинских документов пациентов с проведенными исследованиями по месту жительства, в которых не все исследования были проведены или указаны.

\*\*Группа "другие наследственные формы ГПТ" включала синдром Бараката, синдром делеции 22q11.2 и синдром Кенни-Каффи.

Статистически достоверных различий между группами с синдромом Фара и без по уровню неорганических фосфатов не получено ( $p=0,021$ ) ( $p>0,013$  после поправки Бонферрони) (табл. 7). Данный способ имел значимое ограничение, связанное с тем, что уровень фосфатов зависит от текущей степени компенсации заболевания и является переменным показателем.

Поскольку у детей референсный уровень фосфатов в крови варьирует в зависимости от возраста и пола, для корректного сравнения групп показатели фосфатов были унифицированы как отношение фактического

уровня фосфатов к верхней границе возрастно-половой нормы. По полученному соотношению выявлены статистически значимые различия, у пациентов с синдромом Фара отношение уровня фосфатов к норме оказалось выше: 1,39 [1,05; 1,67] против 1,05 [0,94; 1,23] ( $p=0,010$ ) (табл. 7).

Группы с синдромом Фара и без также статистически не различались по длительности заболевания с момента впервые задокументированной гипокальциемии и предполагаемой длительности заболевания ( $p>0,013$  после поправки Бонферрони).

Таблица 2. Сравнительный анализ признаков пациентов с наличием и отсутствием гиперкальциурии

Признак	Группа с гиперкальциурией		Группа без гиперкальциурии		p
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Возраст пациента, лет	30	11 [9; 14]	20	7 [5; 13]	0,118 <sup>1</sup>
Креатинин, мкмоль/л	30	58,35 [51,30; 62,90]	18	49,45 [44; 53,4]	0,059 <sup>1</sup>
pСКФ по Шварцу, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	30	86 [82; 95]	18	90 [79; 93]	0,766 <sup>1</sup>
Длительность терапии активными аналогами витамина D, лет	30	4,2 [1,0; 7,0]	18	2,5 [1,7; 4,0]	0,139 <sup>1</sup>
Длительность терапии препаратами кальция, лет	20	4,2 [1,4; 7,2]	11	2,2 [0,8; 5,1]	0,397 <sup>1</sup>
Альфакальцидол, мкг/сут	23*	2,00 [1,50; 3,50]	18	1,25 [1,00; 2,25]	0,037 <sup>1</sup>
Альфакальцидол, мкг/кг/сут	23*	0,055 [0,043; 0,075]	18	0,051 [0,028; 0,083]	0,486 <sup>1</sup>
Кальцитриол, мкг/сут	6*	1,5 [1,0; 1,5]	0	-	
Кальцитриол, мкг/кг/сут	6*	0,049 [0,027; 0,077]	0	-	
Препараты кальция, мг/сут	20	1000 [750; 1500]	12	1500 [1000; 2000]	0,161 <sup>1</sup>
Препараты кальция, мг/кг/сут	20	32,6 [18,9; 44,4]	12	45,2 [24,3; 102,4]	0,150 <sup>1</sup>
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	
Стадия ХБП					
- Стадия 1	30	12 (40%)	18	9 (50%)	0,852 <sup>2</sup>
- Стадия 2		17 (56,7%)		9 (50%)	
- Стадия 3а		1 (3,3%)			

Примечание. В анализ не включены пациенты с АДГ 1-го типа и ПГПТ.

\*Из статистического анализа исключен один пациент, получавший одновременно альфакальцидол и кальцитриол.

Применена поправка Бонферрони:  $P_0=0,05/9=0,006$

<sup>1</sup> U-test

<sup>2</sup> Критерий Фишера-Фримана-Холтона

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с АДГ 1-го типа, ПГПТ и остальными формами нехирургического ГПТ по гиперкальциурии.

Признак	Другие формы нехирургического ГПТ (N=48) (1)	АДГ 1-го типа (N=8) (2)	ПГПТ (N=15) (3)	p
Соотношение кальций/креатинин разовой порции мочи, ммоль/ммоль (Me [Q1; Q3])	0,90 [0,54; 1,18]	0,81 [0,50; 1,39]	0,07 [0,06; 0,12]	$<0,001^1$ $p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Гиперкальциурия (n (%))	30 (62,5%)	4 (50%)	0 (0%)	$<0,001^2$

<sup>1</sup> Критерий Краскела-Уоллиса

<sup>2</sup> Критерий Фишера-Фримана-Холтона

Таблица 4. Взаимосвязь нефрокальциноза с другими осложнениями ГПТ/ПГПТ

Признак	Группа с нефрокальцинозом		Группа без нефрокальциноза		p, ТКФ <sub>2</sub>
	N	n (%)	N	n (%)	
Гиперкальциурия	28	18 (64%)	22	12 (55%)	0,567
Синдром Фара	36	28 (78%)	32	23 (72%)	0,589
Катаракта	62	18 (29%)	62	5 (8%)	<b>0,005</b>

Применена поправка Бонферрони:  $P_0=0,05/3=0,017$

Таблица 5. Сравнительный анализ признаков пациентов с наличием и отсутствием нефрокальциноза

Признак	Группа с нефрокальцинозом		Группа без нефрокальциноза		p
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Креатинин, мкмоль/л	62	57,2 [49,0; 8,2]	62	55,1 [49,9; 6,3]	0,778 <sup>1</sup>
рСКФ по Шварцу, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62	88 [79; 95]	62	91 [83; 100]	0,118 <sup>1</sup>
Длительность заболевания с момента впервые задокументированной гипокальциемии, лет	62	5,8 [2,4; 8,2]	65	2,2 [0,6; 5,2]	<0,001 <sup>1</sup>
Предполагаемая длительность заболевания, лет	62	6,5 [3,7; 9,9]	65	3,2 [1,2; 6,7]	<0,001 <sup>1</sup>
Длительность терапии активными аналогами витамина D, лет	62	5,0 [2,0; 7,8]	64	1,5 [0,3; 4,3]	<0,001 <sup>1</sup>
Длительность терапии препаратами кальция, лет	55	5,1 [2,1; 8,0]	54	1,8 [0,4; 4,8]	<0,001 <sup>1</sup>
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	
Стадия ХБП					
- Стадия 1		27 (44%)		36 (58%)	
- Стадия 2	62	32 (52%)	62	25 (40%)	0,232 <sup>2</sup>
- Стадия 3а		2 (3%)		0 (0%)	
- Стадия 4		1 (1%)		1 (2%)	

Применена поправка Бонферрони:  $P_0=0,05/6=0,008$

<sup>1</sup> U-test

<sup>2</sup> Критерий Фишера-Фримана-Холтона

Таблица 6. Сравнительный анализ показателей пациентов с оптимальным значением рСКФ ( $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и снижением рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Признак	Группа с рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		Группа с рСКФ $\geq 90$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		P, U-test
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Длительность заболевания с момента впервые задокументированной гипокальциемии, лет	64	3,2 [1,5; 7,9]	67	3,9 [1,2; 7,5]	0,809
Предполагаемая длительность заболевания, лет	64	5,1 [1,7; 9,9]	67	4,9 [2,2; 7,8]	0,991
Длительность терапии активными аналогами витамина D, лет	64	2,8 [1,2; 6,5]	67	2,4 [0,6; 6,6]	0,438
Длительность терапии препаратами кальция, лет	56	3,6 [1,3; 7,9]	56	3,2 [0,9; 5,7]	0,367

Применена поправка Бонферрони:  $P_0=0,05/4=0,013$

Таблица 7. Сравнительная характеристика признаков пациентов с наличием и отсутствием синдрома Фара

Признак	Группа с синдромом Фара		Группа без синдрома Фара		P, U-test
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Неорганические фосфаты сыворотки крови, ммоль/л	51	2,66 [2,00; 3,27]	16	2,00 [1,72; 2,48]	0,021
Фосфаты сыворотки крови/верхняя граница нормы (по возрасту и полу)	51	1,39 [1,05; 1,67]	16	1,05 [0,94; 1,23]	<b>0,010</b>
Длительность заболевания с момента впервые задокументированной гипокальциемии, лет	53	4,8 [1,6; 7,9]	17	6,6 [1,3; 8,2]	0,880
Предполагаемая длительность заболевания, лет	53	6,5 [3,9; 11,2]	17	6,7 [2,3; 8,4]	0,502

Применена поправка Бонферрони:  $P_0=0,05/4=0,013$

Таблица 8. Сравнительная характеристика признаков пациентов с наличием и отсутствием катаракты

Признак	Группа с катарактой		Группа без катаракты		P, U-test
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Длительность заболевания с момента впервые задокументированной гипокальциемии, лет	24	4,8 [1,9; 8,2]	105	3,6 [1,3; 7,5]	0,356
Предполагаемая длительность заболевания, лет	24	6,2 [4,6; 10,9]	105	4,3 [1,7; 8,2]	<b>0,018</b>

Применена поправка Бонферрони:  $P_0=0,05/2=0,025$

В группе пациентов с синдромом Фара катаракта наблюдалась в 25% (13/52) случаев и в 6% (1/16) в группе без него, статистически достоверной связи синдрома Фара и катаракты не получено ( $p=0,161$ , двусторонний точный критерий Фишера). Кроме того, синдром Фара не был ассоциирован с нефрокальцинозом (табл. 4).

### Катаракта

По результатам офтальмологического осмотра катаракта диагностирована у 18,6% (24/129). Среди пациентов с катарактой у 29,2% (7/24) она была уже к моменту манифестации заболевания до начала терапии. Полные данные офтальмологического обследования были доступны у 22 из 24 пациентов с катарактой. У 8 пациентов было поражение более одного слоя хрусталика. Наиболее часто регистрировались помутнения кортикального слоя (68%, 15/22), далее — заднесубкапсулярные изменения (41%, 9/22), переднесубкапсулярные (27%, 6/22) и ядерные (23%, 5/22). Трём пациентам проведено хирургическое лечение по поводу катаракты в возрасте 11, 15 и 16 лет. Частота катаракты не зависела от нозологической формы гипокальциемии (табл. 1).

Анализ длительности заболевания у пациентов с катарактой и без неё показал наличие статистически значимых различий только по предполагаемой длительности заболевания ( $p=0,018$ ) (табл. 8). Также катаракта была ассоциирована с нефрокальцинозом (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Патология почек

Одним из эффектов ПТГ на уровне почечных канальцев является снижение экскреции кальция. При дефиците ПТГ кальциурия возрастает, что может приводить к нефролитиазу и нефрокальцинозу. Терапия хронического ГПТ активными аналогами витамина D корректирует гипокальциемию, но не заменяет физиологические эффекты ПТГ и мало влияет на кальциурию, особенно у определенных групп пациентов, например, при патологии кальций-чувствительного рецептора [15, 16]. Данные о частоте гиперкальциурии у детей при ГПТ ограничены, также затруднено сравнение с исследованиями взрослых пациентов из-за различий в методике: оценка суточной мочи у взрослых пациентов, разовой порции мочи у детей.

В нашем исследовании гиперкальциурия при достижении оптимальных значений кальция крови сохранялась у 60% (30/50) пациентов. Это наводит на мысль о пересмотре целевых уровней кальция, однако их снижение может усилить гиперфосфатемию, что может тоже

служить причиной других осложнений. Все это может говорить о неоптимальности классической терапии гипопаратиреоза, необходимости внедрения в терапию новых препаратов, например, препаратов паратгормона или пересмотра схем терапии аналогами витамина D, более расширенного применения препаратов, снижающих уровень кальция в моче [17–19]. Ранее коллегами в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» была показана целесообразность суточного мониторинга кальция крови у пациентов с ГПТ для более оптимального подбора терапии в связи с выраженными суточными колебаниями кальция крови [20]. Колебания кальция крови могут вносить вклад в гиперкальциурию и развитие осложнений со стороны почек, в связи с чем апробация в будущем метода суточного мониторинга кальция у детей может быть полезной.

По данным Meola A. и соавт., гиперкальциурия выявлялась у 54,9% взрослых пациентов с ГПТ, коррелировала с уровнем кальция крови ( $p=0,044$ ), но не ассоциировалась с длительностью ГПТ, функцией почек, концентрацией витамина D или наличием нефролитиаза [21]. Аналогично, нами не выявлено достоверной связи с уровнем креатинина, рСКФ, длительностью терапии и суточными дозами препаратов кальция и активных аналогов витамина D, но отмечалась тенденция к более высоким суточным дозам альфакальцидола у пациентов с гиперкальциурией: 2 мкг против 1,25 мкг у пациентов без гиперкальциурии.

Нами получено, что самая высокая частота гиперкальциурии определяется у пациентов с АДГ 1-го типа и АПС 1-го типа и не встречается вовсе у пациентов с ПГПТ. В случае с пациентами с АДГ 1-го типа и ПГПТ полученные результаты объяснимы с точки зрения патогенеза этих заболеваний. В случае с пациентами с АПС 1-го типа высокая частота гиперкальциурии не ясна. Можно предположить, что она связана с менее контролируемым течением ГПТ с развитием частых декомпенсаций, а также с возможной вариабельностью уровня кальция в течение дня, что может быть связано с нарушением всасывания на фоне аутоиммунной энтеропатии и влиянием других компонентов заболевания и их терапии на всасывание аналогов витамина D и кальция.

В нашей когорте двусторонний нефрокальциноз выявлен у 58% (55/95) пациентов с ГПТ и у 22% (7/32) пациентов с ПГПТ. В исследовании Mazoni L. кальциноз почек выявлен у 29,2% взрослых пациентов с послеоперационным ГПТ, при этом корреляции с гиперкальциурией не выявлено, а рСКФ не отличалась от контрольной группы [22]. Наши данные также не подтвердили наличие связи между гиперкальциурией и нефрокальцинозом,

что предполагает наличие дополнительных механизмов, участвующих в формировании нефрокальциноза, например, хроническая гиперфосфатемия. Однако нами выявлена связь нефрокальциноза с длительностью заболевания и терапией активными формами витамина D и препаратами кальция.

По данным двух независимых когортных исследований, риск бессимптомного и симптоматического нефролитиаза у пациентов с послеоперационным ГПТ увеличивается примерно в восемь и четыре раза соответственно [21, 23]. В нашем исследовании мочекаменная болезнь диагностирована в 3,9% случаев и только у пациентов с нехирургическими формами ГПТ, при ПГПТ она не встречалась. Симптоматическое течение МКБ зарегистрировано в одном случае и потребовало проведения литотрипсии. Результаты нашего исследования свидетельствуют о формировании осложнений со стороны почек уже в детском возрасте и указывают на высокую распространенность бессимптомных изменений, что подчеркивает необходимость регулярного инструментального скрининга для ранней диагностики и профилактики осложнений.

В исследовании у пациентов с нехирургическим ГПТ риск возникновения нефрокальциноза и нефролитиаза не отличался от контрольной группы, тогда как риск почечной недостаточности у пациентов был увеличен в шесть раз [4]. В нашем исследовании не выявлено статистически значимого снижения функции почек у пациентов с нефрокальцинозом. Результаты когортного исследования Swartling O. свидетельствуют о значительном повышении риска развития ХБП, мочекаменной болезни и госпитализаций у пациентов с хроническим ГПТ [16]. В российской взрослой когорте пациентов с ГПТ нефрокальциноз был диагностирован у 10,7% пациентов и чаще носил двусторонний характер (93,5%), а у 17,4% пациентов наблюдалось значимое снижение рСКФ, соответствующее ХБП 3а-5 стадия [24]. Отсутствие связи между нефрокальцинозом и снижением функции почек в нашей когорте может быть связано с детским возрастом и относительно коротким периодом наблюдения.

### Синдром Фара

Синдром Фара представляет собой патологическую кальцификацию базальных ганглиев и других структур головного мозга, возникающую вторично на фоне нарушений минерального обмена [4].

В исследовании Zavatta G. кальцификация, по данным КТ, выявлялась у 25,4% пациентов с хроническим ГПТ, при этом при нехирургических формах встречалась в 5,1 раза чаще и ассоциировалась с низким уровнем кальция и сниженным кальций-фосфорным соотношением в сыворотке крови [25]. Goswami и соавт. сообщили о кальцификации у 73,8% пациентов при идиопатическом ГПТ, которая также ассоциировалась с низким кальций-фосфорным соотношением. Чаще всего минерализация отмечалась в базальных ганглиях, далее по частоте — граница серого и белого вещества, паренхима мозжечка, таламус и зубчатые ядра [26]. В нашем исследовании кальцификация структур головного мозга была сопоставимой — 76% (53/70), чаще с локализацией в базальных ганглиях, лобных и теменных долях, а также в мозжечке.

Wang C. с соавт. в 2012 г. впервые идентифицировали дефект гена *SLC20A2*, кодирующего натрий-фосфатный котранспортер III типа (PIT2), у 7 пациентов с идиопатической семейной кальцификацией головного мозга. Нарушение функции данного гена приводит к отложению фосфатов кальция в базальных ганглиях и, по мнению авторов, гиперфосфатемия может играть ключевую роль в формировании внескелетных кальцификаций при ГПТ [27]. В нашей когорте у пациентов с синдромом Фара отмечено статистически значимое повышение соотношения уровня фосфата к верхней границе нормы и тенденция к более высоким абсолютным значениям фосфата, что подтверждает роль нарушений фосфорного обмена. Вместе с тем низкая частота интракраниальных кальцификаций (9,6%) у пациентов с длительной гиперфосфатемией при хронической болезни почек в исследовании Savazzi G. наводит на мысль о многофакторном генезе синдрома Фара в случае ГПТ [28].

По данным других авторов частота синдрома Фара зависит от формы заболевания: при аутосомно-доминантной гипокальциемии — 38%, при идиопатическом ГПТ — 52–72%, при псевдогипопаратиреозе — до 100% [6, 26, 29]. В рамках нашего исследования кальцификация структур головного мозга наблюдалась у 88% пациентов с АДГ 1-го типа, 72% — с АПС 1-го типа, 70% — с ПГПТ и у всех обследованных пациентов с идиопатическим ГПТ.

Клиническое значение кальцификаций до конца не изучено. Вопрос о наличии взаимосвязи объема и локализации обызвествлений с неврологическими и нейропсихиатрическими проявлениями остается спорным и малоизученным.

### Катаракта

Предполагается, что отложение фосфатных кристаллов кальция в хрусталике способствует формированию катаракты у пациентов с ГПТ/ПГПТ. В нашей когорте пациентов детского возраста с ГПТ/ПГПТ распространенность катаракты составила 18,6%, а в российской когорте взрослых пациентов с хроническим ГПТ — 34,7% [24]. В нашем исследовании получилось, что у пациентов с катарактой предполагаемая длительность заболевания выше, чем у пациентов без катаракты, но при этом нет различий по длительности заболевания по впервые зафиксированной гипокальциемии, что может говорить о том, что именно длительная гиперфосфатемия, которая бывает до начала терапии, является главной причиной развития катаракты, а не сама длительность заболевания. Это дополнительно подтверждается тем, что у 7 из 24 пациентов катаракта развилась уже к моменту диагностики заболевания, то есть вероятным фактором была длительная гиперфосфатемия. В крупном когортном исследовании значимых различий риска развития катаракты у пациентов с послеоперационным ГПТ в сравнении с контрольной группой здоровых людей не получено ( $p=0,52$ ) [30]. А относительно пациентов с наследственными формами ГПТ и идиопатическим ГПТ по сравнению со здоровым контролем были получены другие данные: риск возникновения катаракты в 4 раза выше по сравнению с группой контроля [4]. Мы предполагаем, что такое различие между пациентами с послеоперационным ГПТ и наследственными формами ГПТ

может быть связано с тем, что первых пациентов начинают лечить сразу после операции, и у них не возникает длительного периода значимой гиперфосфатемии. А вот у пациентов с наследственными формами из-за отложенной диагностики такое может быть. Также может иметь значение возраст манифестации заболевания и особенности хрусталика у детей.

Распространенность катаракты в работе Goswami R. среди пациентов с идиопатическим ГПТ составила 51%, и катаракта коррелировала с кальцификацией базальных ганглиев [26]. Этот вывод логичен в связи с тем, что причина развития этих состояний, вероятнее всего, связана с гиперфосфатемией. В нашем исследовании достоверной связи между катарактой и синдромом Фара не получено, однако распространенность катаракты в группе пациентов с синдромом Фара была в четыре раза выше, чем в группе без него. Полученные данные указывают на тенденцию к более высокой частоте катаракты у пациентов с синдромом Фара, однако для подтверждения этой ассоциации необходима более крупная выборка. Но в нашей группе получена статистически достоверная связь между катарактой и нефрокальцинозом. Эти два состояния также могут иметь общий патогенез и быть связаны с гиперфосфатемией.

По данным других исследователей, катаракта, возникающая при ГПТ, чаще всего имеет заднесубкапсулярную локализацию [26, 31]. В нашем исследовании у детей чаще поражался кортикальный слой, что может быть обусловлено особенностями хрусталика в детском возрасте. Но заднекапсулярная локализация среди наших пациентов тоже встречалась часто.

#### Ограничения исследования

- ретроспективный дизайн, что может влиять на полноту и точность представленных данных;
- небольшая выборка пациентов в связи редкостью гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза у детей, что может снижать статистическую мощность анализа;
- включение пациентов из различных источников (стационарные и амбулаторные больные, а также пациенты, консультировавшиеся с использованием телемедицинских технологий) могло привести к вариативности клинических и лабораторных данных. Некоторые лабораторные исследования про-

водились в разных учреждениях с использованием различного оборудования и под контролем разных специалистов, что могло привести к вариативности результатов. Инструментальная диагностика проводилась разными врачами, что также могло повлиять на объективность и сопоставимость данных.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические осложнения выявлены у большинства пациентов. Нефрокальциноз и гиперкальциурия достоверно чаще наблюдались при АПС 1-го типа и АДГ 1-го типа. Нефрокальциноз ассоциировался с длительностью заболевания и терапией активными метаболитами витамина D и препаратами кальция. Гиперкальциурия не являлась достоверным предиктором нефрокальциноза. Высокая экскреция кальция с мочой сохранялась у 60% детей даже при оптимальном уровне кальция в крови. Эти данные указывают на сложность контроля минерального обмена и необходимость дальнейшего изучения подходов к терапии ГПТ. Синдром Фара диагностировался наиболее часто, преимущественно с поражением базальных ганглиев, и был ассоциирован с гиперфосфатемией. Катаракта и нефролитиаз встречались реже, без значимых различий между нозологическими формами. Систематизация данных об осложнениях имеет клиническое значение для оптимизации ведения и наблюдения пациентов с ПГПТ и различными формами ГПТ.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Государственное задание №123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023–2025 гг.).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие 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. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res.* 2013;28(12):2570-6. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2004>
2. A Practical Approach to Hypocalcaemia in Children | Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents | Books Gateway | Karger Publishers [Электронный ресурс]. URL: <https://karger.com/books/book/2660/chapter-abstract/5751562/A-Practical-Approach-to-Hypocalcaemia-in-Children?redirectedFrom=fulltext> (дата обращения: 22.11.2023)
3. Takatani R, et al. Prevalence of Pseudohypoparathyroidism and Nonsurgical Hypoparathyroidism in Japan in 2017: A Nationwide Survey. *Journal of Epidemiology. Japan Epidemiological Association.* 2022
4. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-44. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2501>
5. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism - epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):904-11. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12948>
6. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):245-253. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01355-w>
7. Hansen DW, Nebesio TD, DiMeglio LA, Eugster EA, Imel EA. Prevalence of Nephrocalcinosis in Pseudohypoparathyroidism: Is Screening Necessary? *J Pediatr.* 2018;199:263-266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.003>
8. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2300-12. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3909>

9. Levy I, Licht C, Daneman A, Sochett E, Harrington J. The Impact of Hypoparathyroidism Treatment on the Kidney in Children: Long-Term Retrospective Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4106-13. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2257>
10. Маказан Н.В. Роль нарушений пострецепторного сигналинга в развитии мультигормональной резистентности и автономной гиперфункции эндокринных желез у детей : дис. канд.мед. наук; ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, 2017 - 158 с. [Makazan NV. Rol' narushenij postreceptornogo signalinga v razvitií mul'tigormonal'noj rezistentnosti i avtonomnoj giperfunkcii endokrinnyh zhelez u detej : dis. kand.med. nauk; FGBU "NMIC endokrinologii" Minzdrava Rossii, 2017 - 158 s. (In Russ.)]
11. Орлова Е.М. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз : дис. д-ра мед. наук; ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, 2017 -319 с. [Orlova EM. Autoimmunnyj poliglandulyarnyj sindrom 1 tipa: klinicheskie varianty, geneticheskie osnovy, immunologicheskie markery, lechenie i prognoz : dis. d-ra med. nauk; FGBU "NMIC endokrinologii" Minzdrava Rossii, 2017 -319 s. (In Russ.)]
12. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, Pasic MD, Armbruster D, Adeli K. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854-68. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741>
13. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
14. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
15. Gosmanova EO, Ayodele O, Chen K, Cook EE, Mu F, Young JA, Rejnmark L. Association of Calcium and Phosphate Levels with Incident Chronic Kidney Disease in Patients with Hypoparathyroidism: A Retrospective Case-Control Study. *Int J Endocrinol.* 2022;2022:6078881. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6078881>
16. Swartling O, Evans M, Spelman T, Kamal W, Kämpe O, et al. Kidney Complications and Hospitalization in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Cohort Study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e4098-e4105. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac456>
17. Rejnmark L, et al. CALIBRATE: A phase 3, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of calcitriol (CLTX-305) compared to standard of care in participants with autosomal dominant hypocalcemia type 1 [NCT05680818] *Endocrine Abstracts.* *Bioscientifica*, 2024;99
18. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, et al. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(4):951-960. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae693>. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(4):e1292-e1293. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf048>
19. De Coster T, David K, Breckpot J, Decallonne B. Management of autosomal dominant hypocalcemia type 1: Literature review and clinical practice recommendations. *J Endocrinol Invest.* 2025;48(4):831-844. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02496-y>
20. Ковалева Е. В., Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. серия клинических случаев // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18, — № 2. — С. 175–179. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Daily calcium profile in diagnosis of hypo- and hypercalcemia in patients with chronic hypoparathyroidism. clinical case series. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):175-179. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>
21. Meola A. и др. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism // *J Endocrinol Invest.* 2018. Т. 41, № 10. С. 1221–1226. Meola A, Vignali E, Matrone A, Cetani F, Marcocci C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(10):1221-1226. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0857-5>
22. Mazoni L, Matrone A, Apicella M, Saponaro F, Borsari S, et al. Renal complications and quality of life in postsurgical hypoparathyroidism: a case-control study. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(3):573-582. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01686-2>
23. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2277-85. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1979>
24. Ковалева Е.В. и др. Осложнения хронического гипопаратиреоза по результатам анализа данных Всероссийского регистра // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая.* — 2024. — Т. 20, — № 1. — С. 30–40. [Kovaleva EV, et al. Complications of chronic hypoparathyroidism according to analysis database Russian Registry. *Clinical and experimental thyroidology.* 2024;20(1):30-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12792>
25. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic mechanisms. *J Endocrinol Invest.* 2021 Feb;44(2):245-253. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01355-w>
26. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04353.x>
27. Wang C, Li Y, Shi L, Ren J, Patti M, Wang T, de Oliveira JR, Sobrido MJ, et al. Mutations in SLC20A2 link familial idiopathic basal ganglia calcification with phosphate homeostasis. *Nat Genet.* 2012;44(3):254-6. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.1077>
28. Savazzi GM, Cusmano F, Musini S. Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron.* 2001;89(1):31-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000046040>
29. Roszko KL, Stapleton Smith LM, Sridhar AV, Roberts MS, Hartley IR, Gafni RI, Collins MT, Fox JC, Nemeth EF. Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1: A Systematic Review. *J Bone Miner Res.* 2022;37(10):1926-1935. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4659>
30. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2504-10. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2273>
31. Cherchir F, Oueslati I, Yazidi M, Chaker F, Mizouni H, Feki M, Chihoumi M. Long-term complications of permanent hypoparathyroidism in adults: prevalence and associated factors. *Endocrine.* 2024;84(3):1164-1171. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03765-9>

Рукопись получена: 26.12.2025. Одобрена к публикации: 25.01.2026. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\*Джамалудинова Арина Абдугапуровна [Arina A. Dzhamaludinova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9482-5901>; SPIN-код: 1260-2455; e-mail: A.Dzhamaludinova@mail.ru

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

**Маказан Надежда Викторовна**, к.м.н. [Nadezhda V. Makazan, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-6267>; SPIN-код: 7156-6517; e-mail: nmakazan@yandex.ru

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

**Куликова Кристина Сергеевна**, к.м.н. [Kristina S. Kulikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0434-9088>;  
SPIN-код: 4931-5238; e-mail: kristinakulikova87@gmail.com

**Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; SPIN-код: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

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

**Новокрещенных Евгения Эдуардовна** [Evgeniya E. Novokreshennih, MD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6505-7548>; eLibrary SPIN: 2213-1513; e-mail: novokreshennih.e@endocrincentr.ru

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

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Джамалудинова А.А., Созаева Л.С., Маказан Н.В., Колодкина А.А., Куликова К.С., Калинченко Н.Ю., Болмасова А.В., Новокрещенных Е.Э., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Осложнения псевдогипопаратиреоза и врожденных форм гипопаратиреоза у детей // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 86–97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13704>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Dzhamaludinova AA, Sozaeva LS, Makazan NV, Kolodkina AA, Kulikova KS, Kalinchenko NY, Bolmasova AV, Novokreshennih EE, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Complications of Pseudohypoparathyroidism and Congenital Forms of Hypoparathyroidism in Children. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):86-97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13704>

## ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ И ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© М.О. Корчагина<sup>1\*</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, М.С. Шеремета<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт клинической медицины, Москва, Россия

**ОБОСНОВАНИЕ.** Парадигма комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) существует с середины прошлого столетия и включает тиреоидэктомию и терапию радиоактивным йодом (РЙТ), после которых назначается супрессивная терапия. Комбинированное лечение улучшает прогноз, особенно у пациентов с высоким риском рецидива ДРЩЖ, однако может быть сопряжено с развитием различных осложнений, в том числе со стороны женской репродуктивной системы.

**ЦЕЛЬ.** Оценка и сравнительный анализ функции яичников и овариального резерва (ОР) с использованием антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2) и эстрона (Е1) у женщин репродуктивного возраста, получивших комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ, и у здоровых женщин той же возрастной группы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровом одномоментном сравнительном исследовании проанализированы клинико-морфологические, анамнестические и лабораторные параметры у пациенток, прошедших тиреоидэктомию и один курс РЙТ по поводу ДРЩЖ, и у здоровых женщин.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включено 97 женщин в возрасте от 18 до 40 лет: 67 женщин с ДРЩЖ с медианой возраста 31 год [26; 36], прошедших комбинированное лечение по поводу заболевания, а также 30 здоровых женщин в группу сравнения с медианой возраста 30 лет [28; 35].

Частота нарушения менструального цикла составила 33% у пациенток с ДРЩЖ и 13% у здоровых женщин. При сравнении результатов гормонального обследования не выявлено различий в уровнях ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е1 и Е2 между группами. Уровень АМГ стал единственным параметром, значимо отличающимся у пациенток с ДРЩЖ и у здоровых женщин — 2,49 нг/мл [1,1; 3,3] и 3,6 нг/мл [2,62; 4,18] соответственно ( $P < 0,004$ ). У 18 (27%) пациенток с ДРЩЖ уровень АМГ был ниже 1,2 нг/мл, в группе здоровых женщин — в одном случае. Предикторами снижения уровня АМГ  $< 1,2$  нг/мл стали возраст женщины на момент РЙТ и возраст на момент обследования на фоне супрессивной терапии после комбинированного лечения, с помощью индекса Юдена определены пороговые значения в 31 год и 33 года соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уровень АМГ значимо ниже у пациенток с ДРЩЖ, прошедших комбинированное лечение, по сравнению со здоровыми женщинами той же возрастной группы, при этом возраст на момент РЙТ 31 год и старше, а также возраст на момент обследования 33 года и старше ассоциированы с низким ОР после комбинированного лечения ДРЩЖ.

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

## CHANGES IN OVARIAN FUNCTION AND OVARIAN RESERVE AFTER COMBINED TREATMENT FOR DIFFERENTIATED THYROID CANCER

© Maria O. Korchagina<sup>1\*</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Marina S. Sheremeta<sup>1</sup>, Galina A. Melnichenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** The paradigm of combined treatment for differentiated thyroid cancer has been in use since the mid-20th century. This approach involves thyroidectomy, followed by radioactive iodine therapy, and after patients may be prescribed suppressive therapy. Combined treatment improves outcomes, particularly in cases of high risk of recurrence. However, it can also lead to a range of secondary complications, including those affecting the reproductive system.

**AIM:** Assessment and comparative analysis of ovarian function and ovarian reserve (OR) using anti-Müllerian hormone (AMH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL), estradiol (E2) and estrone (E1) in the early follicular phase in women of reproductive age who received combined treatment for DTC, and in healthy women of the same age.

**MATERIALS AND METHODS.** In a single-center, comparative cross-sectional study, clinical and morphological, anamnestic and laboratory parameters were analyzed in patients who underwent thyroidectomy and one course of radioiodine therapy for DTC, and in healthy women.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



**RESULTS:** The study enrolled 90 women aged 18 to 40 years: 67 women with DTC with a median age of 31 years [26; 36] who underwent combined treatment, and 30 healthy women with a median age of 30 years [28; 35]. The frequency of menstrual cycle disorders over the past year was 33% in women with DTC and 13% in healthy women.

When comparing the results of hormonal examination, it was revealed that the levels of FSH, LH, PRL, E1 and E2 did not differ significantly between the groups. The level of AMH was the only parameter that significantly differed in patients with DTC receiving combined treatment and in healthy women — 2.49 ng/ml [1.1; 3.3] and 3.6 ng/ml [2.62; 4.18], respectively ( $P < 0.004$ ). In 18 (27%) patients with DTC, the level of AMH was  $< 1.2$  ng/ml, in the group of healthy women low level of AMH was found only in one case. Only patient's age at the time of RAIT and age at the time of examination on the background of thyroid stimulating hormone suppression were associated with diminished ovarian reserve, using the Juden index, the cut-off points of 31 years and 33 years were determined, respectively.

**CONCLUSION.** The level of AMH in patients with DTC who undergo combined treatment is significantly lower compared to healthy women of the same age. Only patient's age at the time of RAIT and age at the time of examination on the background of thyroid stimulating hormone suppression were associated with diminished ovarian reserve.

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

## ОБОСНОВАНИЕ

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) — наиболее распространенное злокачественное новообразование щитовидной железы (ЩЖ), составляющее 90–95% от всех вариантов рака ЩЖ, с соотношением мужчин и женщин ~1:4 [1]. Часть пациентов проходит комбинированное лечение ДРЩЖ, включающее тиреоидэктомию (ТЭ) и терапию радиоактивным йодом (РЙТ), после которых при отсутствии противопоказаний назначается супрессивная терапия. Послеоперационная РЙТ рекомендуется в соответствии с установленным риском рецидива заболевания — при высоком риске она показана всем пациентам, при промежуточном назначается в индивидуальном порядке, а в случае низкого риска, как правило, не проводится [2–4]. При таком подходе важным становится не только оценка пользы терапии в отношении общей и безрецидивной выживаемости пациентов, но и прогнозирование потенциальных вторичных осложнений с целью проведения их профилактики, а также своевременного привлечения специалистов смежных областей в случае их развития.

В связи с распространенностью ДРЩЖ у женщин детородного возраста, влияние проводимой терапии на функциональное состояние яичников, репродуктивное здоровье и течение беременности пристально изучается в ретроспективных и проспективных исследованиях. На сегодняшний день обсуждается роль как неоднократной смены тиреоидного статуса (эутиреоз-гипотиреоз-субклинический тиреотоксикоз) в процессе комбинированного лечения и последующего наблюдения, так и непосредственного влияния РЙТ на функцию яичников и овариальный резерв (ОР) пациенток с ДРЩЖ [5–7]. Зафиксировано развитие транзиторной олигоменореи/аменореи, а также снижение ОР после РЙТ по данным лабораторной и инструментальной диагностики, однако долгосрочное влияние на фертильность не доказано [8, 9].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить функцию яичников и ОР у женщин репродуктивного возраста, получивших комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ, и у здоровых женщин, соотносимых по возрасту.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проведено в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (далее — НМИЦ эндокринологии) отделении радионуклидной терапии.

*Время исследования.* Исследование проводили с 2023 г. по 2024 г.

### Изучаемые популяции (одна или несколько)

Целевые популяции определялись критериями включения и исключения.

### Пациентки с ДРЩЖ

*Критерии включения:* женщины; возраст от 18 до 40 лет включительно; ДРЩЖ (МКБ-10 — C73), установка диагноза произведена в ходе планового патологоанатомического исследования операционного материала; проведение комбинированного лечения ДРЩЖ, включающего ТЭ и один курс РЙТ; длительность супрессивной терапии после РЙТ — 12–18 мес.

*Критерии исключения:* только хирургическое лечение ДРЩЖ; более 1 курса РЙТ; супрессивная терапия  $> 18$  мес или  $< 12$  мес; установленный диагноз бесплодия; операции на яичниках или лучевая терапия на органах малого таза в анамнезе; синдром поликистозных яичников; беременность; лактация; прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на момент обследования или завершение приема КОК позднее чем за 2 мес до начала обследования; прием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) половыми стероидами или завершение приема ЗГТ позднее чем за 2 мес до начала обследования.

Способ формирования выборки — сплошной.

Пациентки с ДРЩЖ в ходе анализа были разделены на подгруппы в зависимости от уровня АМГ — подгруппа пациенток с нормальным уровнем АМГ ( $\geq 1,2$  нг/мл) и со сниженным уровнем АМГ ( $< 1,2$  нг/мл), что соответствует низкому ОР.

### Здоровые женщины

*Критерии включения:* женщины; возраст от 18 до 40 лет включительно.

*Критерии исключения:* диагностированное доброкачественные или злокачественные заболевания ЩЖ;

установленный диагноз бесплодия; операции на яичниках или лучевая терапия на органах малого таза в анамнезе; синдром поликистозных яичников; беременность; лактация; прием КОК на момент обследования или завершение приема КОК позднее чем за 2 мес до начала обследования; ЗГТ половыми стероидами или завершение приема ЗГТ позднее чем за 2 мес до начала обследования.

Способ формирования выборки — произвольный.

**Дизайн исследования** — одномоментное сравнительное исследование.

### Методы

После оперативного лечения диагноз ДРЩЖ устанавливался по результатам патологоанатомического исследования в НМИЦ эндокринологии. Проводилась послеоперационная стратификация риска рецидива заболевания с выделением трех групп (группа низкого риска, группа промежуточного риска, группа высокого риска) на основании рекомендаций Американской тиреологической ассоциации (American Thyroid Association, 2015 г.) для определения дальнейшей тактики ведения — наблюдение или направление на РЙТ [10, 11].

Всем пациенткам с ДРЩЖ и здоровым женщинам проведены общеклинический осмотр, изучение анамнеза, текущего статуса и жалоб с установкой соответствия критериям. В рамках исследования проведен гормональный анализ, включающий определение антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови с использованием автоматизированной тест-системы VITROS 3600 (Ortho Clinical Diagnostics), а также эстриола (Е1), эстрадиола (Е2) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС). Забор крови проводился утром с 09:00 до 11:00 натощак на 3–5-й дни менструального цикла однократно. Лабораторные исследования проводили на базе клинко-диагностической лаборатории и лаборатории метаболомных и протеомных исследований НМИЦ эндокринологии.

Нарушение менструального цикла устанавливалось в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Аномальные маточные кровотечения» 2021 г., «Аменорея и олигоменорея» 2021 г. [12, 13]. Сниженный ОР устанавливался при уровне АМГ менее 1,2 нг/мл (Poseidon criteria, клинические рекомендации «Женское бесплодие» 2021 г.) [14, 15].

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 13.0 (Statsoft, USA), для проведения ROC-анализа использована программа IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью медиан, первых и третьих квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]), категориальных признаков — с помощью абсолютных и относительных частот (n (%)). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам выполнен с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), по категориальным признакам — с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ<sub>2</sub>). Для оценки прогностической ценности параметров и поиска пороговых значений был выполнен ROC-анализ, пороговые значения выбирались согласно индексу Юдена. Для пороговых значений были рассчитаны операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ) с помощью онлайн-калькулятора (<https://statpages.info/ctab2x2.html>).

Уровень статистической значимости принят равным 0,05. При множественных сравнениях уровень статистической значимости скорректирован с помощью поправки Бонферрони (P<sub>0</sub>), при этом значения P, превышающие порог статистической значимости, но <0,05, интерпретировались как статистическая тенденция.

### Этическая экспертиза

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

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Размер выборки основной группы составил 67 пациенток с ДРЩЖ (папиллярная карцинома ЩЖ в 100% случаев), получивших комбинированное лечение по поводу заболевания, средний возраст пациенток на момент исследования — 31 год [26; 36]. В группу сравнения было включено 30 здоровых женщин, средний возраст составил 30 лет [28; 35]. Сравнительная характеристика групп по клинко-анамнестическим параметрам представлена в таблице 1, по результатам лабораторного исследования — в таблице 2.

Таблица 1. Сравнительный анализ клинко-анамнестических данных у пациенток с ДРЩЖ (N=67) и здоровых женщин (N=30)

Признак	Пациентки с ДРЩЖ		Контроль		P
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
Возраст, годы	67	31 [26; 36]	30	30 [28; 35]	0,854 <sup>1</sup>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	67	23,4 [20,1; 27,6]	30	22,4 [20,5; 23,2]	0,314 <sup>1</sup>
Менархе, годы	67	13 [12; 13]	30	12 [11; 13]	0,339 <sup>1</sup>
НМЦ за последний год	67	22 (33%)	30	3 (13%)	0,051 <sup>2</sup>

Поправка Бонферрони P<sub>0</sub>=0,05/13=0,004

<sup>1</sup>U-test

<sup>2</sup>ТКФ<sub>2</sub>

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов гормонального обследования у пациенток с ДРЩЖ (N=67) и здоровых женщин (N=30)

Признак	Пациентки с ДРЩЖ		Здоровые женщины		P
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
ФСГ, Ед/л	67	5,1 [4,5; 6,9]	30	5 [4,6; 5,7]	0,207
ЛГ, Ед/л	67	4,7 [3,2; 6,8]	30	4,75 [4,1; 5,7]	0,612
Пролактин, мЕд/л	67	320,8 [251,7; 507,9]	30	394,55 [303; 492,6]	0,312
АМГ, нг/мл	67	2,49 [1,1; 3,3]	30	3,6 [2,62; 4,18]	<b>0,003</b>
Е1, пмоль/л	67	109 [92; 136]	30	104 [90; 130]	0,435
Е2, пмоль/л	67	149 [102; 198]	30	158 [125; 191]	0,301

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/6=0,008$

Не было обнаружено статистически значимых различий по возрасту, частоте нарушения менструального цикла (НМЦ), индексу массы тела (ИМТ), фракциям эстрогенов, а также ФСГ, ЛГ, ПРЛ между группами. Единственным значимо отличающимся параметром стал уровень АМГ, который ниже у пациенток с ДРЩЖ — 2,49 нг/мл [1,1; 3,3] по сравнению с 3,6 нг/мл [2,62; 4,18] у здоровых женщин,  $P<0,003$ . Графическое отображение уровней АМГ представлено на рисунке 1.

С целью выявления причин более низких значений АМГ нами был проведен сравнительный анализ внутри основной группы в зависимости от нормального и сниженного АМГ, общая характеристика пациенток с ДРЩЖ и результаты сравнительного анализа представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

Выявлено, что только возраст на момент обследования и на момент РИТ значимо различаются среди пациенток с низким и нормальным уровнями АМГ. Средний возраст на момент обследования и на момент лечения РИТ в группе низкого АМГ составил 35 лет и 34 года соответственно, а в группе нормального — 28 лет и 27 лет соответственно ( $P<0,001$  в обоих случаях). На уровне статистической тенденции обнаружены различия по уровням ФСГ, Е2, а также частоте НМЦ ( $P=0,01$ ;  $P=0,013$ ;  $P=0,007$  соответственно).

Был проведен ROC-анализ с целью оценки прогностических способностей возраста на момент обследования. ROC-анализ представлен на рисунке 2.

$AUC=0,858$  (95% ДИ: 0,771–0,945), что свидетельствует о средней прогностической способности возраста. Пороговое значение, согласно индексу Юдена, равно 33 года. Операционные характеристики порогового значения:  $ДЧ=0,61$  (95% ДИ: 0,44; 0,61),  $ДС=0,97$  (95% ДИ: 0,89; 1,00),  $ПЦПР=0,94$  (95% ДИ: 0,74; 1,00),  $ПЦОР=0,776$  (95% ДИ: 0,70; 0,80).

Таким образом, у пациенток 33 лет и старше вероятность снижения АМГ менее 1,2 нг/мл составляет 77–95%.

Был проведен ROC-анализ с целью оценки прогностических способностей возраста на момент РИТ. ROC-анализ представлен на рисунке 3.

$AUC=0,853$  (95% ДИ: 0,764–0,941), что свидетельствует о средней прогностической способности возраста. Пороговое значение, согласно индексу Юдена, — 31 год. Операционные характеристики:  $ДЧ=0,55$  (95% ДИ: 0,43; 0,58),  $ДС=0,97$  (95% ДИ: 0,87; 1,00),  $ПЦПР=0,94$  (95% ДИ: 0,74; 1,00),  $ПЦОР=0,71$  (95% ДИ: 0,64; 0,73).

Таким образом, у пациенток 31 года и старше на момент РИТ вероятность снижения АМГ менее 1,2 нг/мл составляет 76–93%.

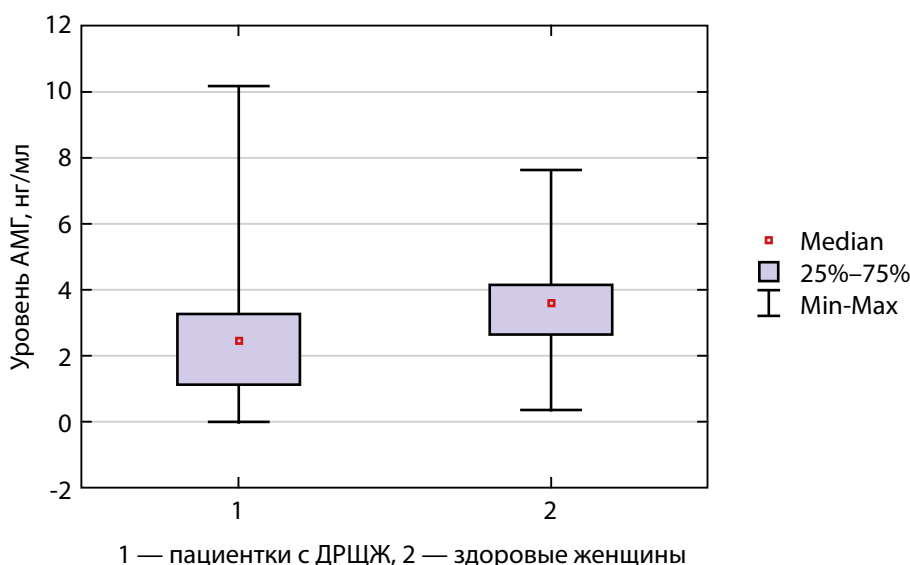


Рисунок 1. Уровень АМГ у пациенток с ДРЩЖ и здоровых женщин.

Таблица 3. Общая характеристика пациенток с ДРЦЖ

Признак		N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)
Возраст на момент обследования, годы		67	31 [26; 36]
Возраст на момент РИТ, годы		67	30 [25; 35]
Менархе, годы		67	13 [12; 13]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		67	23,1 [20,1; 27]
ИМТ	Дефицит	67	8 (12%)
	Норма		31 (46%)
	Избыточная масса тела		18 (27%)
	Ожирение		10 (15%)
Кумулятивная активность, МБк		67	3760 [3500; 3850]
Длительность супрессивной терапии после РИТ, мес		67	12 [12; 16]
Стадия 1		67	67 (100%)
Подготовка к РИТ	Тироген	67	21 (31%)
	Отмена		46 (69%)
ФСГ, Ед/л		67	5,1 [4,5; 6,9]
ЛГ, Ед/л		67	4,7 [3,2; 6,8]
АМГ, нг/мл		67	2,49 [1,1; 3,3]
Е1, пмоль/л		67	109 [92; 136]
Е2, пмоль/л		67	149 [102; 198]
ПРЛ, Ед/л		67	320,8 [251,7; 507,9]
Уровень АМГ < 1,2 нг/мл (сниженный ОР)		67	18 (27%)
НМЦ в течение последних 18 мес		67	22 (33%)

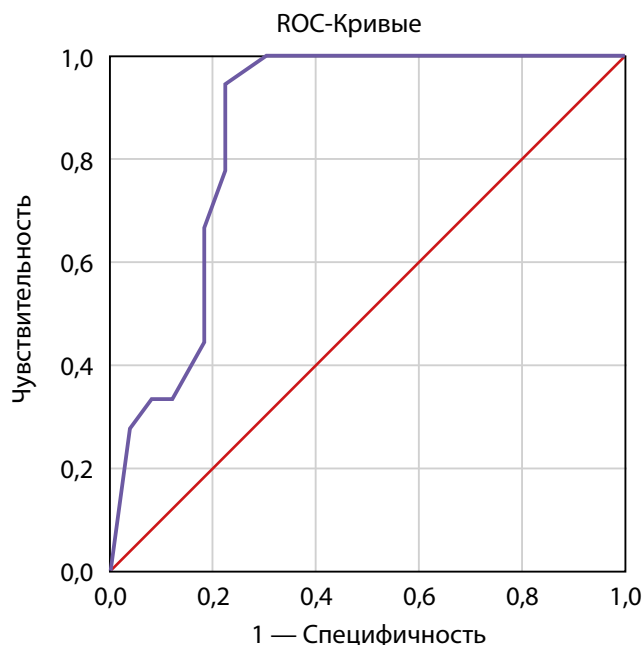
Таблица 4. Сравнительный анализ результатов гормонального обследования у пациенток с ДРЦЖ с уровнем АМГ ≥ 1,2 нг/мл (N=49) и &lt; 1,2 нг/мл (N=18)

Признак	АМГ ≥ 1,2 нг/мл		АМГ < 1,2 нг/мл		P
	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	N	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
Менархе, годы	49	13 [12; 13]	18	12 [12; 13]	0,330 <sup>1</sup>
Возраст на момент обследования, годы	49	28 [25; 32]	18	35 [34; 39]	<0,001 <sup>1</sup>
Возраст на момент РИТ, годы	49	27 [24; 31]	18	34 [33; 37]	<0,001 <sup>1</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	49	23,1 [20,4; 27]	18	24,25 [19,5; 27,7]	0,745 <sup>1</sup>
Кумулятивная активность, МБк	49	3760 [3160; 3830]	18	3755 [3640; 3910]	0,357 <sup>1</sup>
Длительность супрессивной терапии, мес	49	12 [12; 16]	18	14 [12; 18]	0,237 <sup>1</sup>
ФСГ, Ед/л	49	5 [4,4; 6,2]	18	6,75 [5,1; 10,4]	0,01 <sup>1</sup>
ЛГ, Ед/л	49	4,6 [3,2; 6,3]	18	5,35 [3,4; 7,7]	0,548 <sup>1</sup>
Пролактин, мЕд/л	49	325,3 [268,5; 502,9]	18	310 [190,3; 582]	0,656 <sup>1</sup>
Е1, пмоль/л	49	109 [92; 131]	18	119 [85; 136]	0,983 <sup>1</sup>
Е2, пмоль/л	49	166 [116; 202]	18	115 [91; 146]	0,013 <sup>1</sup>
НМЦ	49	11 (22%)	18	11 (61%)	0,007 <sup>2</sup>
Подготовка к РИТ	49	Тироген	18	7 (39%)	0,553 <sup>2</sup>
		Отмена		11 (61%)	

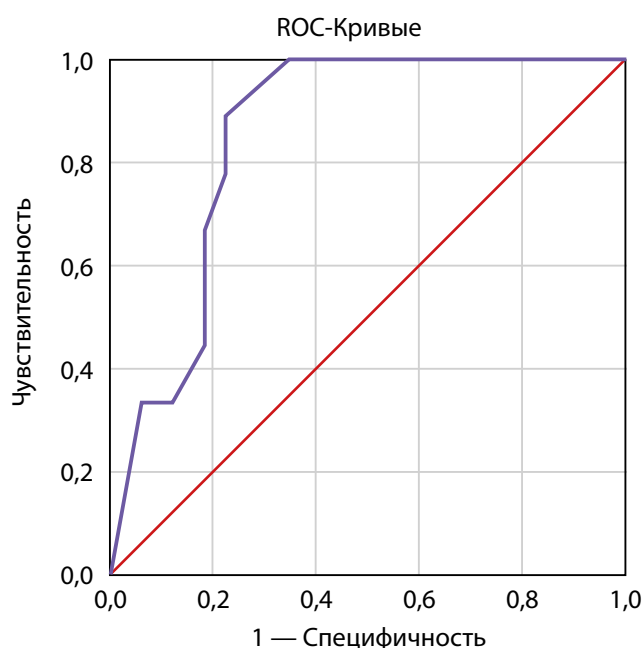
Поправка Бонферрони P<sub>0</sub> = 0,05/13 = 0,004

<sup>1</sup>U-тест

<sup>2</sup>ТКФ<sub>2</sub>



**Рисунок 2.** ROC-анализ возраста пациенток на момент обследования для прогнозирования уровня АМГ < 1,2 нг/мл после комбинированного лечения (N=67).



**Рисунок 3.** ROC-анализ возраста пациенток на момент РИТ для прогнозирования уровня АМГ < 1,2 нг/мл после лечения (N=67).

На момент обследования большинство пациенток с ДРЦЖ (91%) не планировали беременность в ближайшие 1–2 года. Только одной пациентке было диагностировано бесплодие, связанное с ановуляцией. Во всей группе средняя активность РИТ составила 3760 МБк [3500; 3850], средняя длительность супрессивной терапии — 12 мес [12; 16].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированное лечение ДРЦЖ обладает высокой эффективностью, но может быть сопряжено с развитием различных вторичных осложнений как после

ТЭ и РИТ, так и на фоне длительной супрессивной терапии. Установлено, что смена тиреоидного статуса может быть одним из факторов, влияющим на фолликулогенез и стероидогенез, при этом как гипотиреоз, так и субклинический тиреотоксикоз могут сопровождаться НМЦ с развитием аномальных маточных кровотечений, олигоменореи/аменореи и повышением частоты ановуляторных циклов, а также осложненным течением беременности и негативным влиянием на плод [16, 17]. Сама ТЭ, при условии компенсации послеоперационного гипотиреоза, напрямую не сопряжена с изменением функции яичников и снижением ОР, а также не повышает риск осложнений беременности [16, 18, 19]. Однако Huang N и соавт.

установили более низкую частоту зачатия при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также снижение живорождения после тотальной тиреоидэктомии в сравнении с гемитиреоидэктомией [20].

Несмотря на селективность, РИТ может быть сопряжена с различными вторичными осложнениями в результате реализации радиобиологических эффектов  $^{131}\text{I}$  экстракореидно и вне очагов ДРЩЖ. Яичники не накапливают  $^{131}\text{I}$ , но могут получать дозу облучения из крови и близлежащих органов — мочевого пузыря и кишечника, а также от метастазов ДРЩЖ, расположенных в малом тазу и захватывающих  $^{131}\text{I}$  [21]. По результатам работ Сессарецци и соавт., Rosarío и соавт., опубликованных в 2001 и 2006 гг. соответственно, впервые установлена связь между РИТ и более ранним наступлением менопаузы ( $P < 0,001$ ) [22, 23]. Другое наблюдение: НМЦ по типу олигоменореи/аменореи с транзиторным повышением ФСГ ( $P < 0,00001$ ), как правило, в течение первых 12 мес после РИТ [24–26]. Максимальная частота НМЦ у пациенток с РЩЖ составила 31,1% случаев по результатам работы Сиока и соавт., а в контрольной (здоровые женщины) — только в 14,5% ( $P < 0,02$ ) [24].

В нашей работе мы сравнили клинико-анамнестические параметры и результаты лабораторной диагностики у 67 пациенток с ДРЩЖ и 30 здоровых женщин. Оценка наступления менопаузы у пациенток с ДРЩЖ не проводилась в связи с краткосрочным (до 18 мес) периодом наблюдения после РИТ и одномоментным видом исследования, однако в 33% (22 пациентки из 67) случаев зафиксировано НМЦ, в подавляющем большинстве — по типу олигоменореи (18 пациенток из 22).

В качестве чувствительного лабораторного маркера для оценки ОР используется АМГ, секретируемый растущими — преантральными и малыми антральными — фолликулами. Определение уровня АМГ полезно для оценки гонадотоксичности различных методов лечения и проведения мер по сохранению фертильности, в особенности это актуально для пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями [27, 28]. АМГ является ранним маркером снижения ОР, которое наблюдается раньше нарушения функции яичников по мере их возрастных изменений с повышением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижением эстрадиола (Е2) [29]. Несмотря на стабильный уровень АМГ во время цикла, его оценка представляет сложности ввиду отсутствия международного стандарта диагностики, однако с распространением автоматизированных анализаторов межлабораторная вариабельность может быть снижена [30]. Уровень АМГ варьируется в зависимости от возраста, при этом как таковых возрастных норм не существует, а вот стремительное снижение АМГ может наблюдаться и при регулярном менструальном цикле или транзиторных его нарушениях [31]. В качестве другого маркера ОР применяют подсчет количества антральных фолликулов (КАФ) в ходе ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ), однако нельзя сказать, что этот метод оценки ОР зависит от технических возможностей и профессионализма специалистов, что влияет на его диагностическую ценность [32].

Первая работа, направленная на изучение ОР с использованием АМГ в когорте пациенток с ДРЩЖ, была проведена только в 2016 г. Оказалось, что уровень АМГ

у пациенток с ДРЩЖ, получивших РИТ, ниже, чем у здоровых женщин, — 2,50 нг/мл и 2,92 нг/мл соответственно ( $P < 0,038$ ) [25]. Дальнейшие проспективные исследования установили значимое снижение АМГ после РИТ с наименьшим значением через 3 мес после лечения и лишь частичное его восстановление к концу периода наблюдения [5, 26, 33, 34]. Предикторы снижения — возраст старше 35 лет ( $P = 0,01$ ), раннее менархе ( $P = 0,03$ ) и сопутствующий тиреоидит Хашимото ( $P = 0,015$ ) [26, 33].

В нашем исследовании также обнаружен значимо более низкий уровень АМГ у пациенток с ДРЩЖ при сравнении со здоровыми женщинами того же возраста ( $P = 0,003$ ). Сниженный ОР (АМГ  $< 1,2$  нг/мл) выявлен в 27% случаев (18 пациенток) в основной группе по сравнению с 3,3% (одна женщина 35 лет) в контрольной. Основным предиктором снижения АМГ  $< 1,2$  нг/мл у пациенток с ДРЩЖ стали более старший возраст на момент проведения РИТ и на момент обследования, с помощью ROC-анализа и критерия Юдена установлены пороговые значения в 31 год и 33 года соответственно. При этом уровни ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Е1 и Е2 значимо не отличались между группами, что показывает ранний характер изменений, не свойственный для преждевременной недостаточности яичников или перименопаузы, но отражающий снижение преантральных и малых антральных фолликулов предположительно из-за интенсификации процессов атрезии и/или изменения процессов фолликулогенеза под влиянием комбинированного лечения ДРЩЖ у части пациенток. Обращает на себя внимание, что на уровне статистической тенденции существует разница в уровнях ФСГ и Е2 ( $P = 0,01$  и  $P = 0,013$  соответственно), а также частоте НМЦ ( $P = 0,007$ ), что соотносится с морфофункциональными изменениями, наблюдаемыми в яичниках при сниженном ОР [35]. К сожалению, судить о качестве ооцитов с помощью лабораторных или инструментальных маркеров не представляется возможным [36].

Степень влияния РИТ по поводу ДРЩЖ на организм может зависеть от подготовки к данному этапу лечения и от получаемой пациентом активности  $^{131}\text{I}$ . Отмена тиреоидных гормонов сроком на 4 недели приводит к развитию гипотиреоза со снижением клиренса  $^{131}\text{I}$ , что повышает риск различных осложнений, включая одного из наиболее частых — транзиторного сиалоаденита [37]. При использовании человеческого рекомбинантного ТТГ (рчТТГ) отмечена более высокая частота вторичной облитерации слезоотводящих путей [38].

В рассмотренных нами работах не проводилась оценка изменения репродуктивной функции в зависимости от подготовки к РИТ или об этом не сообщалось, однако можно предположить, что более длительный период выведения  $^{131}\text{I}$  может повышать риск репродуктивных изменений [5, 22–26, 33, 34]. В нашем исследовании 21 пациентка (31%) получала рчТТГ в качестве подготовки к РИТ, а 46 (69%) находились на отмене левотироксина натрия в течение 4 недель до радионуклидного лечения. Разницы в клинико-лабораторных параметрах в зависимости от метода подготовки к РИТ выявлено не было. Частота осложнений РИТ возрастает при активности в 3700 МБк и более, но в случае снижения ОР и НМЦ изменения могут наблюдаться при 1100 МБк [21, 33]. В нашей работе не отмечена связь между изменением ОР и активностью  $^{131}\text{I}$ .

Важно отметить, что повышение риска изменений в ЩЖ плода, врожденных пороков развития (ВПР) и невынашивания в случае проведения РИТ во время невыявленной беременности подтверждают абсолютное противопоказание данного метода лечения во время гестации и как минимум в течение первых 6 мес после терапии [39]. При планировании беременности через 6–12 мес после РИТ не выявлено увеличения частоты осложненного течения беременности или ВПР плода [40, 41]. Страх перед зачатием в течение нескольких лет после РИТ необоснован, а сама беременность на фоне заболевания, как правило, не приводит к его клинически значимому прогрессированию, но, безусловно, это не отменяет рекомендуемого наблюдения [42, 43].

#### Клиническая значимость результатов

Клиническая значимость исследования репродуктивной функции у пациенток с ДРЩЖ основана на изменениях, которые возникают в процессе лечения и связаны как тиреоидным статусом, так и с эффектами <sup>131</sup>I вне остаточной ткани ЩЖ и очагов метастазирования ДРЩЖ. Анализ клинико-анамнестических данных, репродуктивных планов и лабораторно-инструментальных маркеров для оценки функции яичников и ОР позволяет определить необходимость консультирования по сохранению фертильности, включая применение методов ВРТ.

#### Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются одномоментный характер, при котором определение АМГ производилось только после комбинированного лечения, и небольшая выборка пациенток с ДРЩЖ. Следующим этапом с целью подтверждения полученных результатов требуется проведение проспективных исследований с определением АМГ до и после РИТ. Учитывая предсказуемое влияние возраста на уровень АМГ, возможно рассмотреть включение женщин с ДРЩЖ до 35 лет, однако, по нашему мнению, пациентки 35 лет и старше требуют еще более пристального внимания с учетом снижения рождаемости в этой группе и смещения возраста первой беременности на более позд-

ний репродуктивный возраст. Кроме того, небольшой диапазон активности РИТ не позволяет судить о том, влияет ли доза на развитие осложнений. С нашей точки зрения, полезным может стать введение третьей группы сравнения — пациенток с тиреотоксикозом, которые получают РИТ в качестве радикального метода лечения. Еще один фактор, который должен быть учтен в будущих работах — степень подавления ТТГ у пациенток с ДРЩЖ. Кроме того, при наличии технических возможностей, проведение фолликулометрии и подсчет КАФ в раннюю фолликулярную фазу позволит более полноценно оценить ОР и исключить дискордантность показателей.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток, получивших комбинированное лечение ДРЩЖ, отмечен более низкий уровень АМГ, чем у здоровых женщин той же возрастной группы. Сниженный ОР потенциально может отразиться на фертильности, успехе методов ВРТ и продолжительности репродуктивного периода. Необходимо накопление клинического опыта в области влияния комбинированного лечения на репродуктивное здоровье. В настоящее время с учетом увеличения возраста первой беременности и повышения частоты бесплодных пар, в том числе за счет идиопатического бесплодия, важно прогнозировать риски низкого ОР, а также учитывать репродуктивные планы пациенток с ДРЩЖ до и в процессе комбинированного лечения.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. — илл. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2022 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina [i dr.] — M.: MNI OI im. P.A. Gercena — filial FG BU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2023. — ill. (In Russ.)]
2. Francis G, Waguespack S, Bauer A, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0460>
3. James DL, Ryan EJ, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, et al. Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(6):544-552. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0288>
4. Schott M, Schott-Ohly P, Krieg S, et al. The Prognostic Impact of Radioiodine Therapy in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2024;56(11):770-778. doi: <https://doi.org/10.1055/a-2423-4849>
5. van Velsen EFS, Visser WE, van den Berg SAA, et al. Longitudinal Analysis of the Effect of Radioiodine Therapy on Ovarian Reserve in Females with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020;30(4):580-587. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0504>
6. Adamska A, Tomczuk-Bobik P, Popławska-Kita AB, et al. Assessment of different markers of ovarian reserve in women with papillary thyroid cancer treated with radioactive iodine. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1283-1290. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0187>
7. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(6):331-333. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-837666>
8. Anagnostis P, Florou P, Bosdou JK, et al. Decline in anti-Müllerian hormone concentrations following radioactive iodine treatment in women with differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2021;148:40-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.002>
9. Piek MW, Postma EL, van Leeuwen R, et al. The Effect of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Function and Fertility in Female Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2021;31(4):658-668. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0356>

10. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., и др. Дифференцированный рак щитовидной железы // *Современная онкология*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 30-44. [Bel'tseвич DG, Mudunov AM, Vanushko VE, et al. Differentiated thyroid cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30-44. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
11. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(4):461-470. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0597>
12. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации акушеров-гинекологов «Аномальные маточные кровотечения», 2021. [Adamyán LV, Andreeva EN, Artyuk NV, et al. Federal'nye klinicheskie re-komendacii Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov «Anomal'nye ma-tochnye krvotochenija», 2021. (in Russ.)]
13. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации акушеров-гинекологов «Аменорея и олигоменорея», 2021. [Adamyán LV, Andreeva EN, Artyuk NV, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov «Amenoreja i oligomenoreja», 2021. (in Russ.)]
14. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.Е. и др. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации акушеров-гинекологов и ООО "Российская ассоциация репродукции человека" «Женское бесплодие», 2021. [Korsak VS, Dolgushina NV, Korneeva IE, et al. Federal'nye klinicheskie re-komendacii Rossijskoj associacii akusherov-ginekologov i ООО "Rossij-skaja associacija reprodukcii cheloveka" «Zhenskoe besplodie», 2021. (in Russ.)]
15. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016;5:2911. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.10382.1>
16. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010; 31:702–755 doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>
17. Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, et al. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(1):15-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01883-7>
18. Güngör Semiz G, Hekimsoy Z. Menstrual Cycle Characteristics in Women With and Without Thyroid Disease. *Cureus*. 2024;16(6):e62724. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.62724>
19. P HH, G S, K P, Penumalla S, Kandimalla R. Hypothyroidism and Its Impact on Menstrual Irregularities in Reproductive-Age Women: A Comprehensive Analysis at a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2024;16(6):e63158. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.63158>
20. Huang N, Zeng L, Yan J, Chi H, Qiao J. Impact of thyroid cancer treatment on assisted reproductive technology outcomes in women with infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(8):2121-2128. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02204-2>
21. Корчагина М.О., Андреева Е.Н., Шеремета М.С., Мельниченко Г.А. Репродуктивная функция женщин после радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2025. — Т.71. — №1. — С.72-82. [Korchagina MO, Andreeva EN, Sheremeta MS, Melnichenko GA. Female reproductive function after radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):72-82. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13407>
22. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3512-3515. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7719>
23. Rosario PW, Fagundes TA, Fagundes AV, Barraso AL, Rezende LL, et al. Radioiodine therapy and age at menopause in patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(2):225-6. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02413.x>
24. Sioka C, Kouraklis G, Zafirakis A, Manetou A, Dimakopoulos N. Menstrual cycle disorders after therapy with iodine-131. *Fertil Steril*. 2006;86(3):625-628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.081>
25. Acibucu F, Acibucu DO, Akkar ÖB, Dokmetas HS. Evaluation of Ovarian Reserve with AMH Level in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer Receiving Radioactive Iodine Ablation Treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(10):593-596. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-115639>
26. Adamska A, Tomczuk-Bobik P, Popławska-Kita AB, et al. Assessment of different markers of ovarian reserve in women with papillary thyroid cancer treated with radioactive iodine. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1283-1290. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0187>
27. Berjeb KK, Debbabi L, Braham M, et al. Evaluation of ovarian reserve before and after chemotherapy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(5):102035. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102035>
28. Dewailly D, Laven J. AMH as the primary marker for fertility. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):D45-D51. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0373>
29. Iwase A, Hasegawa Y, Tsukui Y, et al. Anti-Müllerian hormone beyond an ovarian reserve marker: the relationship with the physiology and pathology in the life-long follicle development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1273966. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1273966>
30. Ion A, Brossaud J, Corcuff JB, Lauro C, Georges A. Comparison of automated methods for the determination of antimüllerian hormone in women. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2025;83(2):227-230. doi: <https://doi.org/10.1684/abc.2025.1967>
31. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women [published correction appears in Hum Reprod Update. 2014 Sep-Oct;20(5):804]. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-385. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062>
32. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):124-140. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037>
33. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid*. 2018;28(4):522-527. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0442>
34. Evranos B, Faki S, Polat SB, Bestepe N, Ersoy R, Kahir B. Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study. *Thyroid*. 2018;28(12):1702-1707. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0129>
35. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3060-3067. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0066>
36. Ulrich ND, Marsh EE. Ovarian Reserve Testing: A Review of the Options, Their Applications, and Their Limitations. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):228-237. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000445>
37. Riachy R, Ghazal N, Haidar MB, Elamine A, Nasrallah MP. Early Sialadenitis After Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Prevalence and Predictors. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:8649794. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8649794>
38. Трухин А.А., Ярцев В.Д., Шеремета М.С., Юдаков Д.В., Корчагина М.О., Салимханов Р.Х., Гришков С.В. Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии <sup>131</sup>I дифференцированного рака щитовидной железы. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. // *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. — 2022. — Т.12. — №4. — С.415-424. [Trukhin AA, Yartsev VD, Sheremeta MS, Yudakov DV, Korchagina MO, Salimkhanov RKh, Grishkov SV. Nasolacrimal Duct Obstruction Secondary to Radioactive Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):415-424. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424>
39. Iijima, S. Effects of fetal involvement of inadvertent radioactive iodine therapy for the treatment of thyroid diseases during an unsuspected pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;259:53–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.003>

40. Kim HO, Lee K, Lee SM, Seo GH. Association Between Pregnancy Outcomes and Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer. *JAMA Intern Med.* 2020;180(1):54-61. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.4644>
41. Moon S, Yi KH, Park YJ. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Young Women with Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2382. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14102382>
42. Shan R, Li X, Tao M, et al. Pregnancy and the disease recurrence of patients previously treated for differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta analysis. *Chin Med J (Engl).* 2024;137(5):547-555. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003008>
43. Li X, Xiao WC, Mei F, et al. The Association of Pregnancy with Disease Progression in Patients Previously Treated for Differentiated Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matched Retrospective Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2023;32(11):1174-1181. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2023.0172>

Рукопись получена: 30.06.2025. Одобрена к публикации: 23.10.2025. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: [prof.andreeva@endocrinentr.ru](mailto:prof.andreeva@endocrinentr.ru)

**Шеремета Марина Сергеевна**, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>;

SPIN-код: 7845-2194; e-mail: [marina888@yandex.ru](mailto:marina888@yandex.ru)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., академик РАН, профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Корчагина М.О., Андреева Е.Н., Шеремета М.С., Мельниченко Г.А. Изменение функции яичников и овариального резерва после комбинированного лечения дифференцированного рака щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 98-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13635>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Korchagina MO, Andreeva EN, Sheremeta MS, Melnichenko GA. Changes in ovarian function and ovarian reserve after combined treatment for differentiated thyroid cancer. *Problems of Endocrinology.* 2026;72(2):98-107. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13635>

## ЭНДОКРИННЫЙ ГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ



© Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Е.В. Шереметьева<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский университет медицины, Москва, Россия

В последние десятилетия правительство РФ поставило задачу по улучшению демографической ситуации в стране. Поэтому врач акушер-гинеколог обращает особое внимание на пациенток репродуктивного возраста, нарушения репродуктивной системы у которых могут приводить к невозможности наступления беременности и развитию бесплодия. Нарушения менструального цикла (НМЦ) — это проявление различных патологических состояний, связанных не только с нарушениями в женской половой системе, но и с общими системными и эндокринными заболеваниями. С 80-х годов XX века частота НМЦ выросла более чем в 7 раз. НМЦ характеризуются изменением цикличности, продолжительности и объема менструальной кровопотери. Врач акушер-гинеколог, к которому первично обращается женщина в репродуктивном периоде с НМЦ, должен не только составить план обследования пациентки, но самое главное — подробно собрать анамнез, включая характеристику физического состояния, спортивный анамнез, пищевые привычки, прием лекарственных препаратов, в том числе витаминов и биологически активных добавок, проанализировать связь НМЦ с эпигенетическими факторами жизни женщины. Частота НМЦ при наличии эндокринного заболевания составляет до 35% и требует направления пациентки к врачу-эндокринологу для компенсации эндокринопатии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нарушения менструального цикла; дисфункция яичников; ожирение; ановуляция; аменорея; бесплодие; гипотиреоз; дидрогестерон; прогестерон.

## ENDOCRINE GENESIS OF THE DEVELOPMENT OF MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN REPRODUCTIVE AGE

© Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Sheremetyeva<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

In recent decades, the Russian government has been committed to improving the country's demographic situation. Therefore, obstetricians and gynecologists pay special attention to women of reproductive age, whose reproductive system disorders can lead to infertility and the inability to conceive. Menstrual cycle disorders (MCDs) are a manifestation of various pathological conditions associated not only with disorders of the female reproductive system but also with general systemic and endocrine diseases. Since the 1980s, the incidence of MCDs has increased more than sevenfold. MCDs are characterized by changes in the cycle frequency, duration, and volume of menstrual blood loss. An obstetrician/gynecologist who initially consults a woman of reproductive age with MCDs should not only develop an examination plan for the patient, but most importantly, collect a detailed medical history, including a description of her physical condition, sports history, dietary habits, medication intake, including vitamins and dietary supplements, and analyze the relationship between MCDs and epigenetic factors in the woman's life. The incidence of NMC in the presence of an endocrine disease is up to 35% and requires referral of the patient to an endocrinologist to compensate for the endocrinopathy.

**KEYWORDS:** menstrual irregularities; ovarian dysfunction; obesity; anovulation; amenorrhea; infertility; hypothyroidism; dydrogesterone; progesterone.

Нарушения менструального цикла (НМЦ) являются одним из частых проявлений гинекологических заболеваний у женщин или могут быть их причиной. Несмотря на значительные адаптационные возможности женского организма, в последние 30 лет отмечен постоянный рост нарушений функции репродуктивной системы [1]. По данным Е.А. Куксиной (2016), число женщин с расстройством менструации с 1980 по 2016 гг. увеличилось в 7,3 раза, средний возраст женщин с НМЦ составляет 29,8 года [2]. Следует подчеркнуть, что данный возраст является «рас-

цветом» репродуктивного периода, когда наши пациентки планируют рождение первого ребенка. Средний возраст матери при рождении первенца в РФ — в среднем 31 год [3]. В последние десятилетия правительство РФ поставило задачу по улучшению демографической ситуации в стране. Поэтому врач акушер-гинеколог должен обращать особое внимание на пациенток репродуктивного возраста, нарушения функции половых органов, у которых могут приводить к невозможности наступления беременности и развитию бесплодия.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Многообразие нозологических форм НМЦ обусловлено его многоступенчатой регуляцией. Развитие НМЦ возможно как вследствие нарушения непосредственно работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО), так и под влиянием на нее извне (например, стресс, нарушение пищевого поведения, некорректно используемая физическая нагрузка и т.д.). Нейрогуморальная регуляция менструального цикла осуществляется в результате согласованной работы коры больших полушарий, определенных отделов гипоталамуса, гипофиза, а также их взаимодействия с эндокринными органами на периферии и рядом внегипоталамических структур. Как правило, НМЦ связаны с изменениями в системе регуляции репродуктивной функции или в органах-мишенях [1].

Несмотря на прогресс современной медицины, в настоящее время проблема эндокринных заболеваний актуальна для большинства стран мира, и Российская Федерация не исключение. В структуре заболеваемости населения эндокринными болезнями лидируют сахарный диабет (СД), болезни щитовидной железы и ожирение. Данные с 2018 г. в отношении структуры заболеваемости эндокринной патологией показали, доля СД составляет 51,2%, заболевания щитовидной железы — 33,7%, ожирение — 14,6% [4]. По данным на февраль 2025 г., две трети россиян имеют одно или несколько эндокринных заболеваний, при этом половина из них еще не знает об этом. Директор Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России Наталья Мокрышева отметила, что в настоящее время в России более 5,5 млн пациентов с СД, при этом общее число россиян с этим заболеванием выше, но не все знают о своей болезни [5].

При первичном обращении пациентки с жалобами на нарушения продолжительности и цикличности менструаций необходимо проводить диагностический поиск эндокринной патологии.

Одной из основных проблем ведения женщин в репродуктивном периоде является недостаточная просветительская консультативная работа. Некоторые наши пациентки и их родственники (мамы, бабушки, тетки) не считают НМЦ проблемой и, следовательно, не обращаются за медицинским консультированием при этом состоянии и в отсутствие планирования беременности. Поэтому задачей гинеколога во время консультирования является донести информацию, что регулярный менструальный цикл является маркером физического и психического благополучия у женщин репродуктивного возраста [6].

Общепринятая терминология, к сожалению, не позволяет достичь взаимопонимания специалистов при диагностике и лечении заболевания, которое в МКБ-10 носит название «дисфункция яичников (E28)». Данный термин по сути является первичным диагнозом, который после осмотра, сбора анамнеза, обследования будет отражать суть и причину НМЦ, следовательно, каждой пациентке будет обеспечен индивидуальный подход к решению ее проблемы.

В 2025 г. были обновлены клинические рекомендации «Аменорея и олигоменорея», в которых экспертная группа определила характеристики нормального регулярно менструального цикла:

- частота (интервал между кровотечениями) — 24–38 дней;
- регулярность (интервалы без кровотечений >20 дней в течение 90-дневного периода) — <20 дней;
- продолжительность кровотечения — до 9 дней [7].

В качестве параметров нормального менструального цикла выступают не только его продолжительность 24–38 дней, но и наличие овуляции и полноценная лютеиновая фаза. При этом продолжительность цикла зависит от длительности фолликулярной фазы, тогда как длительность нормальной лютеиновой фазы — величина относительно постоянная, и должна составлять 14 дней [8].

Частота встречаемости эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста была проанализирована на основе профилактических осмотров 11 586 женщин в Волгограде. В структуре первичной заболеваемости (2015) по итогам диспансеризации лидируют болезни эндокринной системы [9].

**Синдром гиперпролактинемии.** Синдром гиперпролактинемии — это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тыс. человек, встречается у 5% женщин репродуктивного возраста. Треть женщин на приеме у акушера-гинеколога предъявляют жалобы на различные нарушения менструального цикла, что может быть связано в том числе с повышением уровня пролактина. Согласно статистике, среди женщин репродуктивного возраста с аменореей гиперпролактинемия встречается у 9%, среди женщин с синдромом поликистозных яичников — у 17%. Репродуктологи в РФ должны оценивать уровень пролактина у женщин с бесплодием с целью уточнения генеза ненаступления беременности [12]. Вне зависимости от причины гиперпролактинемии избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ и ФСГ и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию [10, 11]. Дифференциальный диагноз — основа правильной тактики в терапии. Пациентам с гиперпролактинемией рекомендуется: обследование функции щитовидной железы, почек, печени, исключение наличия объемного образования гипоталамо-гипофизарной области, приема ряда лекарственных средств, беременности у женщин [13]. Феномен макропролактинемии — лабораторный феномен, заключающийся в преобладании в образце сыворотки крови высокомолекулярной биологически неактивной фракции пролактина [37]. Макропролактин составляет до 25% гиперпролактинемических сывороток. Макропролактинемия является важной причиной неправильного диагноза, ненужных исследований и «неправильного» лечения. Гормонально-неактивные аденомы, инциденталомы, также могут стать причиной аменореи, поскольку, достигая размеров макроадеомы, ухудшают гормональную функцию за счет прямого давления на ножку гипофиза и гипоталамус, вследствие чего развивается вторичный гипогонадизм [14]. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена: транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, существенной вариабельностью показателей у одного и того же

больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови. При нормализации уровня пролактина, как правило, менструальный цикл стабилизируется, и коррекция не требуется.

**Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) или адреногенитальный синдром.** Это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Как правило, врач акушер-гинеколог, наблюдающий взрослое население, встречается на приеме с неклассической формой ВДКН, с более мягким течением и поздним началом (нфВДКН). Неклассическая форма встречается 1:1000 новорожденных [15]. нефВДКН рассматривается как полиэндокринопатия, так как дисбаланс стероидных гормонов не только отражается в нарушениях на уровне надпочечников, но и вызывает изменения в регуляции вышних звеньев репродуктивной системы и приводит к развитию ряда нарушений. Диагностику нефВДКН рекомендуется проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности. Определение утреннего уровня 17ОНР в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу (не позднее 5–7 дня, при аменорее — в любой день, строго вне беременности). Нормальный показатель  $17\text{ОН} < 6 \text{ нмоль/л}$  или  $< 2 \text{ нг/мл}$  (ниже этих уровней нефВДКН практически не встречается). Референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики нефВДКН. Дифференциальный диагноз проводят обязательно с СПЯ [15]. Назначения патогенетической терапии при нефВДКН обосновано при хронической ановуляции и отягощенном репродуктивном анамнезе пациентки.

**Заболевания щитовидной железы.** Заболевания щитовидной железы среди эндокринных нарушений занимают второе место после СХ, причем до 80% из них вызваны хроническим дефицитом йода в питании. Женщины в 10–17 раз чаще, чем мужчины, страдают от заболеваний щитовидной железы. В последние годы распространенность заболеваний щитовидной железы у женщин во время беременности растет, что, несомненно, определяет состояние физического и психического здоровья подрастающего поколения, так как установлено, что даже субклинические формы тиреоидной патологии у матери могут крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного. Патология щитовидной железы может вызвать такие нарушения в репродуктивной системе, как нарушение полового созревания, аменорея, ановуляция, бесплодие, галакторея вследствие гиперпролактинемии, невынашивание беременности [16]. При первичном гипотиреозе нарушения менструального цикла выявлены у 33–80% больных. Первичный гипотиреоз сопровождается нарушениями менструального цикла по типу олиго- или аменореи. Однако ряд исследователей указывают на первичный гипотиреоз как одну из наиболее частых причин обильных менструальных кровотечений [16]. В условиях дисбаланса тиреоидных гормонов изменяется концентрация других стероидных (эстрадиол, тестостерон, кортизол)

и гонадотропных гормонов (ЛГ, пролактин), что свидетельствует о нарушении механизмов положительных и отрицательных связей на уровне клеток-мишеней гипоталамуса и гипофиза. У женщин фертильного возраста гипотиреоз приводит к изменениям в длительности цикла и объеме кровопотери в дни менструации, т.е. олигоменорее и аменорее, полименорее и меноррагиям. Дефекты гемостаза, проявляющиеся в снижении уровня факторов VII, VIII, IX и XI, которые наблюдаются при гипотиреозе, также могут способствовать полименорее и меноррагии [14]. Самой частой причиной тиреотоксикоза у молодых женщин репродуктивного возраста является диффузный токсический зоб — диффузный токсический зоб (ДТЗ). Распространенность этого заболевания в популяции составляет 0,1%, у женщин репродуктивного возраста — не менее 0,5%. Действие избытка тиреоидных гормонов на менструальную функцию не является строго специфичным. В работах последних лет частота нарушений менструального цикла значительно ниже, чем в более ранних исследованиях. Это связано, вероятно, с тем, что ДТЗ в настоящее время диагностируется гораздо раньше. Нарушение менструального цикла может быть связано не только с гормональными изменениями, но и с изменением синтеза факторов свертывания крови, например VIII фактора, на фоне тиреотоксикоза или приеме тиреостатиков [17]. При нормализации уровня ТТГ, как правило, менструальный цикл стабилизируется, и коррекция не требуется.

**Ожирение.** Ожирение — это рецидивирующее полиэтиологическое заболевание. Избыточную массу тела имеют 30–60% женщин репродуктивного возраста, а 25–27% — страдают ожирением. В РФ показатель распространенности ожирения среди женщин — 37,1%. Ожирение у женщин репродуктивного возраста сопровождается высокой частотой ановуляции, синдромом гиперандрогении, нарушениями менструального цикла, патологией эндометрия, бесплодием. При беременности у данной группы женщин выше риск потери на малом сроке, включая беременности в исходе вспомогательных репродуктивных технологий. Ожирение оказывает отрицательное влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, нарушает ритм и соотношение гонадотропных гормонов, снижает интенсивность фолликулогенеза и провоцирует снижение уровня прогестерона. Нарушения менструального цикла встречаются чаще у женщин с ожирением и прогрессируют (вплоть до аменореи) при увеличении ИМТ [18]. Большое значение в риске развития нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела или ожирением играет не только ИМТ, но и величина окружности талии (ОТ) у женщины. Известно, что женщины репродуктивного возраста с ОТ более 80 см чаще имеют синдром хронической ановуляции в сравнении с теми, у которых такой же ИМТ, но ОТ менее 80 см. Однако следует помнить о женщинах с высоким ИМТ, у которых менструальные циклы регулярные и овуляторные. У таких женщин с течением времени и при отсутствии действий по модификации образа жизни фертильность будет снижаться. Ожирение у женщины репродуктивного возраста может оказывать отрицательное влияние на течение прекоцепционного периода, беременности и послеродового этапа [19].

**Синдром поликистозных яичников (СПЯ).** Это полиэндокринный синдром, характеризующийся нарушением функции яичников (хронической ановуляцией) и гормональной секреции эндокринных желез. Как синдром СПЯ состоит из нескольких важных составляющих компонентов (метаболический, репродуктивный, сердечно-сосудистый, психологический и др.), течение которых формирует патофизиологию заболевания. Основными клинически важными признаками заболевания являются гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) и хроническая ановуляция. Ожирение нельзя назвать обязательным клиническим симптомом СПЯ, однако количество пациенток с ожирением и СПЯ достигает, по данным различных авторов, 45%, что существенно выше, чем в популяции (до 30%). НМЦ встречается, как правило, у всех пациенток с СПЯ. Эта эндокринопатия характеризуется наличием гонадотропной дисфункции, что закономерно приводит к ановуляции или как минимум к недостаточности прогестерона [18, 20].

**Нарушения углеводного обмена.** Патогенетической основой сахарного диабета 2-го типа (СД2) считается ожирение, ассоциированное с инсулинорезистентностью, поэтому и механизмы развития НМЦ аналогичны. Спектр НМЦ у женщин с СД2 характеризуется олигоменореей, полименореей, межменструальными кровянистыми выделениями. Менструации могут становиться не просто частыми, но и длительными, обильными. Иногда они, наоборот, бывают скудными и завершаются в течение 1 сут. Установлено, что продолжительные (более 40 дней) или крайне нерегулярные менструальные циклы могут быть маркером риска развития СД2 [13]. Повышенный риск СД2 сохраняется и у женщин, достигших постменопаузального возраста. Эта ассоциация оказалась сильнее у женщин с избыточной массой тела или ожирением, некачественным питанием и малоподвижным образом жизни [18, 21].

Принимая во внимание то, что сахарный диабет 1-го типа (СД1), имеющий аутоиммунную природу, возникает в раннем возрасте, чаще всего происходит задержка полового развития (пубархе, телархе) с поздним менархе. В дальнейшем развиваются НМЦ по типу олигоменореи или аменореи. Показана более высокая частота олигоменореи (58,9 против 19,6% соответственно) и аменореи (10,7 против 1,8% соответственно) у девочек с СД1 по сравнению с их здоровыми сверстницами. При этом олигоменорея регистрируется у 53,3% девочек с СД1 даже при оптимальном метаболическом контроле [18, 22].

В большинстве своем компенсация эндокринопатии приводит к нормализации менструального цикла, восстановлению овуляции и наступлению беременности при отсутствии других факторов бесплодия в паре.

Но что делать в клинической практике в ситуациях продолжающихся НМЦ у женщин молодого возраста при компенсации эндокринопатии (при ее наличии) и исключении других причин дисфункции яичников (например, стресс-ассоциированные НМЦ), особенно в ситуации планирования беременности?

В 2025 г. Хащенко Е.В. и соавт. провели систематический анализ исследований о влиянии и эффективности и безопасности применения дидрогестерона при лечении нарушений менструального цикла у молодых пациенток, включая период раннего репродуктивного

возраста [23]. Обзор подтверждает патогенетическую и клиническую значимость применения дидрогестерона как эффективного и безопасного препарата для терапии нарушений менструального цикла (нерегулярные менструации, аномальные маточные кровотечения, дисменорея) у пациенток репродуктивного возраста, включая ранний репродуктивный период. Прием дидрогестерона сопровождался хорошей переносимостью и высоким уровнем удовлетворенности терапией. Обобщение данных о применении дидрогестерона показало высокую эффективность в регулировании менструального цикла терапии, снижении частоты аномальных маточных кровотечений, уменьшении выраженности дисменореи и хронической тазовой боли у пациенток раннего репродуктивного периода. Описаны патогенетические механизмы действия дидрогестерона, включая иммуномодулирующее действие, опосредованное подавлением пути NF-κB/COX-2, синтеза провоспалительных цитокинов и активацией противовоспалительных медиаторов, что способствует восстановлению рецептивности эндометрия, снижению рецидивов аномальных маточных кровотечений и выраженности тазовой боли [23].

Анализ международных данных показывает, что не только на фоне применения дидрогестерона в циклическом режиме, но и далее на фоне отмены препарата у пациенток репродуктивного возраста происходит восстановление менструального цикла. По данным Trivedi N. et al. (2016) [24], на фоне терапии дидрогестероном в дозе 20 мг/сут с 11-го по 25-й дни МЦ установился регулярный цикл у 880/910 (96,7%) пациенток с НМЦ, средняя длительность МЦ снизилась на 16,14±24,04 суток, что было охарактеризовано как восстановление нормальной длительности цикла. Из 788 пациенток, доступных для наблюдения, в течение 6-месячного периода после окончания лечения МЦ оставался регулярным у 747 (94,8%) женщин [24]; у 730 (92,6%) не отмечено рецидива, тогда как у 58 (7,4%) рецидив возник в период наблюдения. Зависимости между длительностью лечения в месяцах и стойкостью эффекта (числом месяцев сохранения регулярного цикла) выявлено не было. К тому же снижение средней продолжительности и объема менструального кровотечения сохранялось от момента окончания лечения до окончания периода наблюдения. Wang L. et al. (2020) показали, что регулярный МЦ был достигнут у 72/89 (80,9%) пациенток с АМК, получавших дидрогестерон в дозе 10 мг/сут с 16-го по 25-й дни МЦ на протяжении 3 МЦ [25]. Таким образом, применение дидрогестерона показало эффективность в восстановлении регулярного МЦ при НМЦ, обеспечивая нормализацию у 80–97% пациенток, с сохранением эффекта после отмены терапии.

Безопасность терапии дидрогестероном оценивали в ряде проанализированных клинических исследований по частоте нежелательных явлений (НЯ) и/или нежелательной лекарственной реакции (НЛР) [23–30]. Во включенных в систематический обзор исследованиях 2025 г. при использовании дидрогестерона зарегистрировали единичные нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез, психические нарушения (депрессия средней степени тяжести, изменения настроения), тошноту, увеличение массы тела, головную боль. В некоторых исследованиях по изучению дидрогестерона НЯ отсутствовали [23]. В исследовании

Kitawaki J. et al. (2021) частота НЯ и НЛР составила 8/59 (13,6%) и 7/59 (11,9 %) соответственно, наиболее частым НЯ было АМК (3/59 [5,1%]). Все НЯ разрешились или уменьшилась степень их тяжести [31].

Дидрогестерон *in vitro* проявляет относительно низкую аффинность к прогестероновым рецепторам, однако *in vivo* у данного препарата выраженная гестагенная активность, превосходящая натуральный прогестерон. Основным метаболитом дидрогестерона, 20 $\alpha$ -дигидродигестерон, демонстрирует аналогичную аффинность к прогестероновым рецепторам, при этом его взаимодействие с андрогеновыми и глюкокортикоидными рецепторами выражено в незначительной степени. Высокая рецепторная избирательность дидрогестерона обусловлена жесткой пространственной конформацией, способствующей специфическому связыванию с прогестероновыми рецепторами. Данная молекула представляет собой производное ретропрогестерона — стереоизомера прогестерона с дополнительной двойной связью между атомами углерода С6 и С7. В отличие от почти плоской молекулы прогестерона, ретропрогестерон обладает изогнутой структурой, связанной с изменением пространственного расположения метильной группы в положении С10 и атома водорода в положении С9 [32, 33]. Данная модификация увеличивает сродство дидрогестерона к прогестероновым рецепторам и минимизирует связывание с другими рецепторами. В клиническом аспекте дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном, активность которого в 10–20 раз выше, чем у прогестерона. Метаболизм дидрогестерона осуществляется путем восстановления кетогруппы в положении С20 с образованием 20 $\alpha$ -гидроксипроизводного, а также гидроксирования метильной группы в положении С21 и атома углерода в положении С16 $\alpha$ . Полученные метаболиты сохраняют ретростероидную структуру и фармакологический профиль, схожий с исходным соединением. Минимальное взаимодействие с другими стероидными рецепторами снижает риск побочных эффектов, связанных с активацией андрогенов и глюкокортикостероидов [32]. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что дидрогестерон в дозах 10–30 мг обладает схожей способностью в снижении синтеза ДНК в эпителиальных клетках эндо-

метрия и экспрессии ядерных рецепторов к эстрадиолу до уровней, характерных для секреторной фазы менструального цикла, что сопровождается полноценной секреторной трансформацией эндометрия [32].

В настоящее время в РФ представлены несколько препаратов дидрогестерона под разными торговыми наименованиями. В мае 2025 г. зарегистрирован новый препарат «Дидроменс», содержащий микронизированный дидрогестерон в дозе 10 мг («Биннофарм Групп», Россия), полный цикл производства которого находится на международной производственной площадке «Эмкюр Фармасьютикалз» (Индия) [34]. Для оценки фармакокинетики и биоэквивалентности исследуемого лекарственного препарата в 2024 г. было проведено открытое, рандомизированное, репликативное с двумя последовательностями и четырьмя периодами исследование биоэквивалентности препарата «Дидроменс» (Дидрогестерон), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (Эмкюр Фармасьютикалз, Индия) и препарата сравнения «Дюфастон®» (Дидрогестерон), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды).

В исследовании биоэквивалентности участвовали 77 здоровых добровольца, из которых 62 завершили исследование. Продемонстрировано, что препарат «Дидроменс» является биоэквивалентным оригинальному лекарственному препарату с высокой степенью сходства с ним по показателям фармакокинетики, включая концентрацию действующего вещества в плазме крови и относительную биодоступность (таблицы 1 и 2). Изменение концентраций двух лекарственных препаратов в течение времени были сопоставимы. В процессе исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ. На основании результатов проведенных испытаний было показано, что исследуемый лекарственный препарат «Дидроменс», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, является биоэквивалентным препарату сравнения таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, и обладает сопоставимым профилем переносимости и безопасности [34, 35]. Это подтверждает обоснованность его применения в клинической практике и в целом повышает доступность терапии дидрогестероном для пациентов.

Таблица 1. Полученные фармакокинетические данные (плазма)

Фармакокинетический параметр	Арифметическое среднее ( $\pm$ стандартное отклонение)	
	Исследуемый препарат	Препарат сравнения
AUC (0–t)	8,679 (40,06)	8,485 (43,84)
AUC (0– $\infty$ )	10,197 (39,52)	9,971 (44,63)
C <sub>max</sub>	2,732 (47,83)	2,695 (51,59)
t <sub>max</sub>	0,98 (62,59)	1,17 (85,01)

Таблица 2. Сравнительная таблица фармакокинетических параметров препарата иссл/сравн

Фармакокинетический параметр	Отношение геометрических средних иссл/сравн, %	Доверительные интервалы	CV%
AUC (0–t)	103,49	99,70–107,43	18,39
C <sub>max</sub>	105,48	97,22–114,45	41,48

Прежде чем решать вопрос о «лечении» нарушений менструального цикла, важно компенсировать состояния, которые могут провоцировать их развитие и формирование прогестерон-дефицита, такие как ожирение, гипотиреоз или гиперпролактинемия (состояния, изменяющие активность оси гипоталамус-гипофиз-яичник). Назначения прогестеронсодержащих препаратов — это в т.ч. эмпирическое лечение на этапе компенсации основной патологии [36]. Нарушение менструального цикла — это не заболевание, а синдром, сопровождающийся комплексом нарушений со стороны женской репродуктивной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этиологические факторы и патогенетические особенности нарушений менструального цикла многообразны. При первичном обращении пациентки с жалобами на нарушения продолжительности и цикличности менструаций необходимо проводить диагностический поиск эндокринной патологии. При выявлении эндокринного заболевания в первую очередь необходимо

достичь его компенсации, параллельно восстанавливая нормальный менструальный цикл. Учитывая многофакторность НМЦ при эндокринной патологии, особенно важен мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с участием акушера-гинеколога, эндокринолога и терапевта с целью достижения максимальной эффективности и безопасности терапии, а также восстановления репродуктивного потенциала женщины.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках ГЗ 126022417901-3

**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. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Адамян Л.В. Этиологические и патогенетические факторы дисфункции яичников у женщин репродуктивного периода. // *Проблемы репродукции*. — 2020. — Т.26. — №6. — С.34-43. [Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Adamyan LV. Etiological and pathogenetic factors of ovarian dysfunction in women of reproductive age. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(6):34-43. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro20202606134>
2. Кукулина Е.А. Анализ заболеваемости женщин в России на основе статистических данных. Магистерская диссертация. Направление 01.04.02 Прикладная математика и информатика. Магистерская программа Надежность и безопасность сложных систем. СПб. 2016. [Kuksina EA. Analiz zaboлеваemosti zhenshchin v Rossii na osnove statisticheskikh dannyh. Magisterskaya dissertatsiya. Napravlenie 01.04.02 Prikladnaya matematika i informatika. Magisterskaya programma Nadezhnost' i bezopasnost' slozhnyh sistem. SPb. 2016. (In Russ.)]
3. <https://www.rbc.ru/life/news/694e1d339a7947a835073421>
4. Бегун Д.Н., Булычева Е.В., Борщук Е.Л., Чолоян С.Б., Губайдуллина Л.Р. Заболеваемость населения ведущими нозологическими формами эндокринной патологии. // *Менеджер здравоохранения*. — 2025. — № 4. — С.134–146. [Begun DN, Bulycheva EV, Borshchuk EL, Cholyand SB, Gubaidullina LR. Morbidity of the population with leading nosological forms of endocrine pathology. *Management in healthcare*. 2025;4:134–146 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2025-4-134-146>
5. <https://scientificrussia.ru/articles/kazhdyj-vtoroj-rossiyanin-imeet-endokrinnuyu-patologiyu>
6. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, Bondanelli M, Vena W, Ambrosio MR. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019;42(9):1001-1010. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01013-w>
7. Клинические рекомендации «Аменорея и олигоменорея», Москва, 2025. [Klinicheskie rekomendatsii «Amenoreya i oligomenoreya», Moskva, 2025 (In Russ.)] <https://drive.google.com/file/d/1zWkvJeuajHTrft3PPD7mStv4wZMrOOT/view>
8. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Savel'evoy G.M., Sukhikh G.T., Manukhina I.B. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)]
9. Ролевой статус и взаимоотношения врача и пациентки в профилактике гинекологических заболеваний : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.02.05 / Бондаренко Анна Сергеевна; [Место защиты: Волгогр. гос. мед. ун-т]. — Волгоград, 2015. [Rolevoj status i vzaimootnosheniya vracha i pacientki v profilaktike ginekologicheskikh zabolevanij : dissertatsiya ... kandidata medicinskih nauk : 14.02.05 / Bondarenko Anna Sergeevna; [Mesto zashchity: Volgogr. gos. med. un-t]. — Volgograd, 2015. (In Russ.)]
10. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воронникова, Л.Я. Рожинская. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. // *Проблемы эндокринологии*. — 2013. — Т.59. — № 6. — С. 19—26. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorotnikova SI, Rozhinskaja LI. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (Clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Hyperprolactinemia. Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):19-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359619-26>
11. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание (эл.версия). Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — ГЭОТАР-Медиа, 2025, 832. [Endokrinologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie (el.versiya). Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. — GEOTAR-Media, 2025, 832. (In Russ.)]
12. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач. // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №9. — С. 204-210 [Andreeva EN, Sheremet'eva EV, Grigoryan OR. Giperprolaktinemiya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: chto dolzhen pomnit' vrach. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;9:204-210 (In Russ.)] doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.204-210>
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Андреева Е.Н., Гринева Е.Н., и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т.20. — №2. — С.170-188. [Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, et al. Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft). *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170-188. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13002>

14. Хрипун И.А., Енгибарян Е.С., Кузьменко Н.А., Воробьев С.В. Эндокринные причины нарушений менструального цикла и принципы их коррекции // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2025. — Т.14. — № 3. — С. 65–73. [Khripun IA, Engibaryan ES, Kuzmenko NA, Vorobyev SV. Endocrine causes of menstrual cycle disorders and principles of their correction. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2025;14(3):65–73. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2025-14-3-65-73>
15. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников», Москва, 2024. [Klinicheskie rekomendacii «Vrozhdennnaya disfunkciya kory nadpocheknikov», Moskva, 2024 (In Russ.)] <https://drive.google.com/file/d/1V0Ux5XBpgrGLzWUUn96oxVKlfnZiy/view>
16. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. — 2017. — Т. 4. — №2. — С. 77–83. [Esina MM. System of reproduction in hypothyreosis. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(2):77-83 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83>
17. Kashirova T., Kornejeva I., Perminova S., Fadeev V. Болезнь Грейвса и репродуктивная функция у женщин. // *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. — 2007. — Т.3. — №2. — С.19-25. [Kashirova T, Kornejeva I, Perminova S, Fadeev V. Graves Disease and Reproduction in Women. *Clinical and experimental thyroidology*. 2007;3(2):19-25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20073219-25>
18. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России. // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №3. — С.20-28. [Andreeva EN, Sheremeteyeva EV, Fursenko VA. Obesity – threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):20-28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet10340>
19. Filippi-Arriaga F, Agarwal N, Rodrigues-Martins D, Monteiro MP, Huvinen E, et al. EASO Position Statement: Women with Obesity across the Reproductive Life - Fertility, Preconception, Pregnancy, Postpartum, and Breastfeeding. *Obes Facts*. 2025;21:1-15. doi: <https://doi.org/10.1159/000546449>
20. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников», 2025, Москва. [Klinicheskie rekomendacii «Sindrom polikistoznyh yachnikov», 2025, Moskva (In Russ.)] [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/910\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/910_1)
21. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021 // *Diabetes Care*. 2021;44(suppl. 1):S15–S33. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002> Erratum in: *Diabetes Care*. 2021;44(9). doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-ad09> PMID: 33298413
22. Greco C, Cacciani M, Corleto R, Simoni M, et al. Alterations in the menstrual cycle as a peculiar sign of type 1 diabetes mellitus: a meta-analytic approach. *Can. J. Diabetes*. 2024; 48(2):133–140.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j>
23. Хащенко Е.П., Алексеева М.Н., Павлович С.В., Уварова Е.В. Систематический обзор данных об эффективности и безопасности применения дидрогестерона при лечении нарушений менструального цикла у молодых пациенток, включая период раннего репродуктивного возраста. // *Акушерство и гинекология*. — 2025. — №8. — С.57–68 [Hashchenko EP, Alekseeva MN, Pavlovich SV, Uvarova EV. Sistematischeskij obzor dannyh ob effektivnosti i bezopasnosti primeneniya didrogesterona pri lechenii narushenij menstrual'nogo cikla u molodyh pacientok, vkluchaya period rannego reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2025;8:57-68 (In Russ.)]. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.220>
24. Trivedi N, Chauhan N, Vaidya V. Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016;32(8):667-71. doi: <https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2016.1152238>
25. Wang L, Guan HY, Xia HX, Chen XY, Zhang W. Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in abnormal uterine bleeding – ovulation dysfunction patients. *World J. Clin. Cases*. 2020;8(15):3259-66. doi: <https://dx.doi.org/10.12998/WJCC.V8.I15.3259>
26. Иванишкина-Кудина О.Л. Аномальные маточные кровотечения раннего репродуктивного периода. Возможности терапии препаратом дидрогестерона Дюфастон. // *Репродуктивное здоровье*. *Восточная Европа*. — 2022. — Т. 12. — №2. — С. 217-27. [Ivanishkina-Kudina O. Abnormal Uterine Bleeding in Early Reproductive Age. Outlook of Therapy with Dydrogesterone Duphaston. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2022;12(2):217-27 (In Russ.)]
27. Сальникова И.А., Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Мамедова Ф.Ш. Особенности применения дидрогестерона для лечения маточного кровотечения в возрасте до 18 лет. // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2022. — Т. 18. — №4. — С. 49–65. [Sal'nikova IA, Uvarova EV, Hashchenko EP, Mamedova FSh. Osobennosti primeneniya didrogesterona dlya lecheniya matochnogo krvotecheniya v vozraste do 18 let. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2022;18(4): 49-65 (In Russ.)]
28. Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Сальникова И.А., Андреева В.О., Фунда и др. Эффективность и безопасность применения дидрогестерона у подростков младше 18 лет с нарушениями менструального цикла. Данные ретроспективного исследования реальной клинической практики. // *Акушерство и гинекология*. — 2025. — № 1. — С 88–96. [Uvarova EV, Hashchenko EP, Sal'nikova IA, Andreeva VO, Funda NA, et al. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya didrogesterona u podrostkov mladше 18 let s narusheniyami menstrual'nogo cikla. Dannye retrospektivnogo issledovaniya real'noj klinicheskoy praktiki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2025; 1: 88-96 (In Russ.)]
29. Иванишкина-Кудина О.Л., Иконостасова И.В., Коротких О.В. Возможность применения дидрогестерона в комплексном лечении нарушений менструального цикла и клинического эндометриоза у женщин раннего и молодого репродуктивного возраста: обоснование и перспективы консервативной терапии. // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. — 2021. — Т. 11. — №4. — С. 487-95. [Ivanishkina-Kudina O, Iconostasova I, Korotkikh O. The Possibility of Using Dydrogesterone in the Complex Treatment of Menstrual Irregularities and Clinical Endometriosis in Women of Early and Young Reproductive Age: Rationale and Prospects for Conservative Therapy. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2021; 11(4): 487-95. (In Russ.)]
30. Сальникова И.А., Уварова Е.В. Особенности применения дидрогестерона с целью регуляции менструального цикла после остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде. // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. — 2012. — № 2. — С. 42-51. [Sal'nikova IA, Uvarova EV. Osobennosti primeneniya didrogesterona s cel'yu regulyacii menstrual'nogo cikla после ostanovki matochnogo krvotecheniya v pubertatnom periode. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2012;2: 42-51. (In Russ.)]
31. Kitawaki J, Koga K, Kanzo T, Momoeda M. An assessment of the efficacy and safety of dydrogesterone in women with ovarian endometrioma: an open-label multicenter clinical study. *Reprod. Med. Biol.* 2021;20(3): 345-351. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/rmb2.12391>
32. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*. 2009;65(S.1):S3-11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.10.011>
33. Yasuda K, Sumi G, Murata H, Kida N, Kido T, Okada H. The steroid hormone dydrogesterone inhibits myometrial contraction independently of the progesterone / progesterone receptor pathway. *Life Sci*. 2018; 207: 508-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.004>
34. Общая характеристика лекарственного препарата «Дидроменс» ЛП-№(010053)-(PF-RU)-060525. [Obshchaya harakteristika lekarstvennogo preparata «Didromens» LP-№(010053)-(RG-RU)-060525 (In Russ.)]. Available via the link: <https://pharma.eaunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/68d12d030dcf88d7dd87118>
35. Резюме клинических исследований, версия 1.0 от 19.06.2024 (информация может быть представлена по запросу на адрес info@binnopharmgroup.ru) [Rezyume klinicheskikh issledovaniy, versiya 1.0 ot 19.06.2024 (informaciya mozhet byt' predstavlena po zaprosu na adres info@binnopharmgroup.ru) (In Russ.)]
36. Mesen TB1, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):135-51
37. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач. // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — №9. — С.204-210. [Andreeva EN, Sheremet'eva EV, Grigoryan OR. Giperprolaktinemiya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: chto dolzhen pomnit' vrach. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;9:204-210. (In Russ.)] doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.204-210>

Рукопись получена: 25.03.2026. Одобрена к публикации: 01.04.2026. Опубликовано online: 30.04.2026.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [**Ekaterina V. Sheremetyeva**, MD, PhD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; e-mail: [s1981k@yandex.ru](mailto:s1981k@yandex.ru)

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

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Эндокринный генез развития нарушений менструального цикла в репродуктивном возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 108-115. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13773>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Sheremetyeva EV. Endocrine genesis of the development of menstrual cycle disorders in reproductive age. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):108-115. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13773>

## СЕРДЕЧНО ПОЗДРАВЛЯЕМ С 80-ЛЕТИЕМ! К ЮБИЛЕЮ ЛЕОНИДА ГРИГОРЬЕВИЧА СТРОНГИНА

6 марта 2026 г. отмечает свой юбилей доктор медицинских наук, профессор, почетный работник высшего профессионального образования Леонид Григорьевич Стронгин — директор института терапии, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.



6 марта 2026 г. отмечает свой юбилей доктор медицинских наук, профессор, почетный работник высшего профессионального образования Леонид Григорьевич Стронгин — директор института терапии, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжского исследовательского медицинского университета» Минздрава России.

Леонид Григорьевич Стронгин — продолжатель славной научной династии. Он родился 6 марта 1946 года в городе Дзержинске Горьковской области. Дед Леонида Григорьевича, Иван Романович Брайцев (1870-1947), профессор, основатель физико-математического факультета Нижегородского государственного университета. Отец, Григорий Михайлович Стронгин (1909–1989), — выдающийся химик, заслуженный изобретатель РСФСР, создатель незамерзающей противотанковой жидкости, дважды лауреат Сталинской премии, почетный гражданин Дзержинска.

Леонид Григорьевич Стронгин избрал путь служения науке. Окончив Горьковский медицинский институт им. С.М. Кирова с отличием в 1970 году, он начал свою деятельность как практикующий врач-терапевт. С 1971 по 1973 годы Леонид Григорьевич работал ординатором и заведующим терапевтическим отделением медсанчасти химкомбината «Корунд» в Дзержинске, а с 1976 по 1978 годы — врачом группы советских геологов в Народно-Демократической Республике Йемен.

С 1978 года его судьба неразрывно связана с Приволжским исследовательским медицинским университетом (ПИМУ), в то время Горьковским медицинским институтом им. С.М. Кирова, где он прошел путь от научного сотрудника до заведующего кафедрой, проректора и директора института терапии.

Область научных интересов Леонида Григорьевича Стронгина обширна и охватывает проблемы эндокринологии, профилактики и ранней диагностики заболеваний внутренних органов, применения информационных технологий в задачах медицинской диагностики и выбора лечения. В 1981 г. Леонид Григорьевич принимал непосредственное участие в организации первого в регионе консультативного автоматизированного диагностического центра Дорожной больницы на станции Горький, в 1985 г. был ответственным исполнителем проекта автоматизированной системы «Чайка», внедренной в работу медицинской службы Байкало-Амурской железной дороги. За разработку и внедрение медицинских информационных систем в 1983 и 1984 годах награжден медалями ВДНХ. С 1991 по 1995 годы был разработчиком автоматизированной системы доврачебной диагностики МАРС, внедренной в 7 регионах России. В 1982 г. Леонид Григорьевич защитил диссертацию по лечению сахарного диабета под руководством профессора Е.П. Камышевой, в 1999 г. — докторскую диссертацию на тему: «Оптимизация диагностики и врачебной тактики в практике терапевта с использованием компьютерного моделирования».

Леонид Григорьевич Стронгин сыграл ключевую роль в развитии последиplomного образования по эндокринологии в Нижегородской области. Его усилиями было организовано преподавание эндокринологии и диабетологии на кафедре терапии последиplomного образования, а также создана кафедра эндокринологии и внутренних болезней с лицензированием интернатуры, ординатуры и аспирантуры по специальности

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

«Эндокринология». Одновременно с этим, в течение двух десятилетий (1992–2012), Леонид Григорьевич возглавлял международное направление Нижегородской государственной медицинской академии, последовательно занимая должности декана факультета обучения иностранных студентов и проректора по международной деятельности. Под его началом Нижегородская государственная медицинская академия впервые открыла обучение для иностранных студентов и стала одним из пионеров в России по внедрению англоязычного медицинского образования. В 2008 г. вклад Леонида Григорьевича был отмечен премией Нижнего Новгорода «За разработку концепции преподавания на английском языке в российских вузах».

Являясь признанным клиницистом и ведущим специалистом-эндокринологом Нижнего Новгорода, Леонид Григорьевич Стронгин внес значительный вклад в организацию и развитие специализированной помощи в регионе. При его непосредственном участии на базе городской клинической больницы №13 было создано эндокринологическое отделение и открыт центр лечения тиреотоксикоза радиоiodом. Также Леонид Григорьевич участвовал в создании областного тиреоидологического и городского эндокринологического центров. Леонид Григорьевич разрабатывал методическое обеспечение мобильного диабет-центра, обеспечивающего доступной медицинской помощью больных сахарным диабетом в отдаленных районах.

Результатом деятельности Леонида Григорьевича Стронгина стало формирование научной школы, изучающей патофизиологические и клинические особенности сердечно-сосудистой патологии при эндокринных заболеваниях. Публикации последних 25 лет посвящены управлению сахарным диабетом при сердечно-сосудистой патологии, коррекции гликемии в критических состояниях, поражениям нижних конечностей при сахарном диабете, терапевтическому обучению больных, патогенетическим механизмам сердечно-сосудистых заболеваний при патологии щитовидной железы. Л.Г. Стронгин является автором более 400 научных работ. Под его руководством успешно защищены 25 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Результаты научных исследований регулярно докладываются на крупнейших международных, всероссийских, межрегиональных и региональных форумах и конференциях.

Леонид Григорьевич ведет большую общественную работу, является членом редколлегий журналов «Проблемы эндокринологии», «Медицинский альманах», «Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение», «FOCUS Эндокринология» и «Лечение и профилактика». Стронгин — почетный член организации пациентов «Нижегородская диабетическая лига». Возглавляет и входит в состав оргкомитетов многих всероссийских и межрегиональных научных форумов и образовательных мероприятий, избирался членом правления Российской ассоциации эндокринологов.

**Ученики и коллеги, преподаватели кафедры эндокринологии и внутренних болезней ПИМУ желают Леониду Григорьевичу крепкого здоровья и творческого долголетия.**

#### **ЦИТИРОВАТЬ:**

Сердечно поздравляем с 80-летием! К юбилею Леонида Григорьевича Стронгина. // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №2. — С. 116-117.

#### **TO CITE THIS ARTICLE:**

Heartfelt congratulations on your 80th birthday! On the occasion of the anniversary of Leonid Grigorievich Strongin. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(2):116-117. (In Russ.)





