

Том 72 №3 2026
2026 VOL. 72 ISS. 3

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал



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



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии им. академика
И.И. Дедова» Минздрава России
ОО «Российская ассоциация эндокринологов»

«ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1955 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ
(Российский
индекс научного
цитирования),
Web of Science
(Russian Science
Citation Index –
RSCI, BIOSIS
Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals
Directory,
Google Scholar,
PubMed

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

1,653

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
ЭФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ
им. академика И.И. Дедова
E-mail: probl@endojournals.ru
WEB: https://probl-endojournals.ru/
Телефон: 8 (495) 668-2079, доб. 5308

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Зав. редакцией Е.В. Шереметьева

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Н.П. Тарасова
Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 18.05.2026 г.

Подписано в печать 06.07.2026 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ

Рег. № 018338 от 17.12.98 г.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 18.05.2015 Свидетельство ПИ № ФС77-61847

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»

в любом отделении Почты России

71462 – для индивидуальных подписчиков

71463 – для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 (Print)

ISSN 2308-1430 (Online)

Проблемы Эндокринологии

Том 72, №3

Май-Июнь

2026

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., акад. РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., акад. РАН (Москва, РФ)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва, РФ)

ТРОШИНА Е.А., член-корр. РАН (Москва, РФ)

БЕЗЛЕПКИНА О.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ГАЛСТЯН Г.Р., член-корр. РАН (Москва, РФ)

ПИГАРОВА Е.А., д.м.н. (Москва, РФ)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШЕРЕМЕТЬЕВА Е.В., к.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

АНДРЕЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

БОНДАРЬ И.А., д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

БАРКАН Ариэль, проф. (Мичиган, США)

БЕЛОВАЛОВА И.М., к.м.н. (Москва, РФ)

БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва, РФ)

ВАКС В.В., проф. (Суиндон, Уилтшир, Англия, Великобритания)

ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., проф. (Казань, РФ)

ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва, РФ)

ВОЛЧКОВ П.Ю., к.б.н. (Москва, РФ)

ВОРОХОБИНА Н.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., проф. (США)

ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

ГУСЕВ О.А., к.б.н., доцент (Япония)

ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ДОГАДИН С.А., д.м.н., проф. (Красноярск, РФ)

КИСЕЛЕВА Т.П., д.м.н., проф. (Екатеринбург, РФ)

КУЗНЕЦОВ Н.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н. (Москва, РФ)

МОКРЫШЕВА Н.Г., акад. РАН (Москва, РФ)

МОРУГОВА Т.В., д.м.н., проф. (Уфа, РФ)

МКРТУМЯН А.М., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ПЕТЕРКОВА В.А., акад. РАН (Москва, РФ)

ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

РОЖИНСКАЯ Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

САЕНКО В.А., к.б.н., проф. (Нагасаки, Япония)

САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

СТРОНГИН Л.Г., д.м.н., проф. (Нижний Новгород, РФ)

СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

СУРКОВА Е.В., д.м.н. (Москва, РФ)

ТЮЛЬПАКОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ШЕСТАКОВА М.В., акад. РАН (Москва, РФ)

УГРЮМОВ М.В., акад. РАН (Москва, РФ)

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ХАДАРЦЕВА Е.Л. (Республика Северная Осетия-Алания, РФ)

ШЕПЕЛЬКЕВИЧ А.П., д.м.н., проф. (Минск, Республика Беларусь)

NEUMANN H.P.H., проф. (Германия)

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

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

FOUNDERS & PUBLISHER

I.I.Dedov Endocrinology Research Centre
(Moscow, Russia)
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Journal indexed in:
RSCI (Russian Science Citation Index),
Web of Science
(Russian Science Citation Index – RSCI,
BIOSIS Previews),
SCOPUS,
Chemical Abstracts,
EBSCOhost,
Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar,
PubMed

SCOPUS metrics	CiteScore 2023	1,4
	SJR 2023	0,248

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: probl@endojournals.ru

WEB: <https://probl-endojournals.ru/>

Phone: +7 (495) 668 2079 ad. 5308

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Online access via <https://probl-endojournals.ru/>
Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index
71462 – for individuals
71463 – for organizations

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

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

Problems of Endocrinology

Vol. 72 Issue 3

May-June

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

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
Г.А. Герасимов		Gerasimov G.A.	
ОБЗОР И КОММЕНТАРИИ К «РУКОВОДСТВУ ПО ОБОГАЩЕНИЮ СОЛИ ЙОДОМ: ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ДОСТИЖЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОГО УРОВНЯ ЙОДА В ПИТАНИИ», ЮНИСЕФ, 2025 г.	4	REVIEW AND COMMENT "GUIDANCE FOR SALT FORTIFICATION WITH IODINE: A RENEWED COMMITMENT TO ACHIEVE OPTIMAL IODINE NUTRITION" UNICEF, 2025	
Г.Р. Айзетуллава, И.В. Слепцов, В.Ф. Осипов, В.С. Балтримас, А.С. Иванова		Aizetullova G.R., Sleptsov I.V., Osipov V.F., Baltrimas V.S., Ivanova A.S.	
АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ РЕГИСТРА	12	ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF PARATHYROID GLAND DISEASES IN THE CHUVASH REPUBLIC BASED ON REGISTRY DATA	
Н.М. Платонова, Р.М. Габидуллаев, Д.Р. Махачев, А.А.-Ю. Дотдуйев, Д.А. Полякова, Д.А. Мухина, З.А. Бельбекова, В.В. Майер, А.С. Хаджиев, Е.А. Трошина		Platonova N.M., Gabibullaev R.M., Makhachev D.R., Dotdueva A.Y., Polyakova D.A., Mukhina D.A., Belbekova Z.A., Mayer V.V., Khadziev A.S., Troshina E.A.	
ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	19	PRIMARY ALDOSTERONISM AS AN INDEPENDENT FACTOR OF KIDNEY DAMAGE. POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGIES AND RESEARCH PROSPECTS	
Maher Monir. Akl, Amr Ahmed		Maher Monir. Akl, Amr Ahmed	
CLINICAL CASE SERIES OF DESTRUCTIVE THYROTOXICOSIS ASSOCIATED WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS MISDIAGNOSED AS GRAVES' DISEASE: CLINICAL PATTERNS, DIAGNOSTIC PITFALLS, AND HYPOTHESIZED MOLECULAR INSIGHTS	29	CLINICAL CASE SERIES OF DESTRUCTIVE THYROTOXICOSIS ASSOCIATED WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS MISDIAGNOSED AS GRAVES' DISEASE: CLINICAL PATTERNS, DIAGNOSTIC PITFALLS, AND HYPOTHESIZED MOLECULAR INSIGHTS	
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES	
Е.А. Трошина, М.Б. Анциферов, А.С. Аметов, И.Г. Бакулин, Г.Р. Галстян, Т.Н. Маркова, Т.И. Романцова, Н.В. Мазурина, О.М. Котешкова		Troshina E.A., Antsiferov M.B., Ametov A.S., Bakulin I.G., Galstyan G.R., Markova T.N., Romantsova T.I., Mazurina N.V., Koteschkova O.M.	
УПРАВЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТЬЮ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ: ЭКСПЕРТНЫЙ КОНСЕНСУС ПО ПРИМЕНЕНИЮ СЕМАГЛУТИДА И ТИРЗЕПАТИДА	36	SAFETY MANAGEMENT OF INCRETIN-BASED OBESITY THERAPY: EXPERT CONSENSUS ON THE USE OF SEMAGLUTIDE AND TIRZEPATIDE	
НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА		CARBOHIDRATES METABOLISM DISTURBANCES	
Maher Monir. Akl, Amr Ahmed		Maher Monir. Akl, Amr Ahmed	
METFORMIN'S DISRUPTION OF GLUCONEOGENESIS IN TYPE 2 DIABETES IMPAIRMENTS OF THE CORI AND ALANINE CYCLES AS HIDDEN DRIVERS OF METABOLIC WASTE ACCUMULATION, NF-KBIF-1A-MEDIATED LOW-GRADE INFLAMMATION, AND MULTISYSTEM DYSFUNCTION	44	METFORMIN'S DISRUPTION OF GLUCONEOGENESIS IN TYPE 2 DIABETES IMPAIRMENTS OF THE CORI AND ALANINE CYCLES AS HIDDEN DRIVERS OF METABOLIC WASTE ACCUMULATION, NF-KBIF-1A-MEDIATED LOW-GRADE INFLAMMATION, AND MULTISYSTEM DYSFUNCTION	
Ш.К. Юсупова, М.С. Нишанова, К.А. Юсупов, Д.С. Абдуразакова, В.М. Мухамедова, Р.Б. Абдулазизхожиева, Х.Х. Чартакова, Ю.Г. Жулиева, М.И. Хамидова, С.Х. Исмоилова, С.Р. Халилова, Х.Х. Супичаков		Yusupova S.K., Nishanova M.S., Yusupov K.A., Abdurazakova D.S., Mukhamedova V.M., Abdulazizhojiyeva R.B., Chartakova K.K., Juliyeve Y.G., Khamidova M.I., Ismoilova S.K., Khalilova S.R., Supichakov K.K.	
ЧАСТОТА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ЛИЦ С ПРЕДИАБЕТОМ И ВНОВЬ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ДАННЫМ СКРИНИНГА В Г. АНДИЖАНЕ И МАРХАМАТСКОМ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН	53	PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN INDIVIDUALS WITH PREDIABETES AND NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS ACCORDING TO SCREENING DATA IN THE ANDIJAN AND MARKHAMAT DISTRICTS OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN	
Amr Ahmed, Sharifa Rodini, Fahad Alrubbyea, and Maher Akl		Amr Ahmed, Sharifa Rodini, Fahad Alrubbyea, and Maher Akl	
SEMAGLUTIDE-INDUCED SARCOPENIA VIA GLP-1R-MTOR-SATELLITE CELLS AXIS AND MUSCLE-GLUCOSE FEEDBACK LOOP POTENTIALLY LEADING TO REFRACTORY HYPERGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES: A CASE-DRIVEN HYPOTHESIS	60	SEMAGLUTIDE-INDUCED SARCOPENIA VIA GLP-1R-MTOR-SATELLITE CELLS AXIS AND MUSCLE-GLUCOSE FEEDBACK LOOP POTENTIALLY LEADING TO REFRACTORY HYPERGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES: A CASE-DRIVEN HYPOTHESIS	
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY	
К.Ю. Слащук, М.В. Рейнберг, П.О. Румянцев, П.А. Никифорович, А.П. Кононыхина, А.П. Першина-Милюткина, А.В. Аредов, М.С. Шеремета, М.В. Дегтярев, А.А. Трухин, О.А. Чиклаева, Е.В. Нагаева, Д.Н. Бровин, Р.А. Черников, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева, И.И. Дедов		Slaschuk K.Y., Reinberg M.V., Rumyantsev P.O., Nikiforovich P.A., Konokikhina A.P., Pershina-Milyutina A.P., Aredov A.V., Sheremeta M.S., Degtyarev M.V., Trukhin A.A., Chikulaeva O.A., Nagaeva E.V., Brovin D.N., Chernikov R.A., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A., Mokrysheva N.G., Dedov I.I.	
РЕЗИСТЕНТНЫЙ К РАДИОЙОДТЕРАПИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	66	RADIOIODINE-REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A RETROSPECTIVE STUDY	
В.В. Платонов, Е.Д. Носкова, Ю.Л. Скороход, Е.В. Плотнокова, Е.Н. Суспицын, Т.В. Яковлева, Ф.З. Цораева, М.А. Полянская, Ш.А. Джамиева		Platonov V.V., Noskova E.D., Skorodok Y.L., Plotnikova E.V., Suspitsin E.N., Yakovleva T.V., Tsoraeva F.Z., Polanskaya M.A., Jamiyeva S.A.	
МИКРОЦЕФАЛИЧЕСКАЯ ОСТЕОДИСПЛАСТИЧЕСКАЯ ПЕРВИЧНАЯ КАРЛИКОВСТЬ II ТИПА С ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ У 16-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА	80	MICROCEPHALIC OSTEODYSPLASTIC PRIMARY DWARFISM TYPE II WITH HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM IN A 16-YEAR-OLD PATIENT	
И.С. Чугунов, И.В. Копылова, А.А. Колодкина, Н.Ю. Калинин, М.В. Воронцова, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева		Chugunov I.S., Kopylova I.V., Kolodkina A.A., Kalinchenko N.Y., Vorontsova M.V., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A., Mokrysheva N.G.	
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННАЯ ДИСУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ» С КОММЕНТАРИЯМИ	86	CLINICAL PRACTICE GUIDELINES "CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN CHILDREN" WITH COMMENTS	



ОБЗОР И КОММЕНТАРИИ К «РУКОВОДСТВУ ПО ОБОГАЩЕНИЮ СОЛИ ЙОДОМ: ПОДТВЕРЖДЕННАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ДОСТИЖЕНИЮ ОПТИМАЛЬНОГО УРОВНЯ ЙОДА В ПИТАНИИ», ЮНИСЕФ, 2025 г.



© Г.А. Герасимов

Международная неправительственная организация «Глобальная сеть по йоду», Мёртл Бич, США

За первую четверть XXI века йодированная соль стала доступна практически повсеместно, и в мире сохраняются лишь отдельные очаги йодного дефицита. К 2024 г. 126 стран мира ввели обязательное обогащение соли йодом, 89% жителей планеты потребляют йодированную соль, а 101 страна достигла адекватного йодного статуса населения, тогда как в 1993 г. низкое потребление йода имело место в 113 странах. Именно поэтому обогащение соли йодом признано одним из величайших достижений общественного здравоохранения. Новые рекомендации, рассмотренные в данном обзоре, обновляют существующие руководства, регламентирующие программы обогащения соли, их мониторинг и оценку, и предлагают использовать новые подходы в сочетании с сохранением и укреплением мер, доказавших свою эффективность и устойчивость. Из 6 «аналитических записок», сходящих в руководство, наибольший интерес для читателей может представлять раздел, посвященный повышению доступности данных о йодном статусе населения. По мнению авторов, оценка эффективности программ йодирования соли должна осуществляться путем интеграции обследований йодного статуса в более комплексные обследования здоровья и питания населения либо посредством дозорного эпидемиологического мониторинга в районах высокого риска йодного дефицита. Сбор образцов мочи в женских консультациях при рутинном обращении в них беременных женщин, вероятно, будет менее ресурсоемким подходом, чем репрезентативные поперечные обследования йодного статуса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йодированная соль; йодный статус; беременные женщины; йод в моче; дозорный эпидемиологический надзор.

REVIEW AND COMMENT "GUIDANCE FOR SALT FORTIFICATION WITH IODINE: A RENEWED COMMITMENT TO ACHIEVE OPTIMAL IODINE NUTRITION" UNICEF, 2025

© Gregory A. Gerasimov

International NGO "Iodine Global Network", Myrtle Beach, USA

During the first quarter of the 21st century, iodized salt became available almost everywhere, and only isolated pockets of iodine deficiency remain in the world. By 2024, 126 countries had introduced mandatory iodine fortification of salt, 89% of the world's population consumes iodized salt, and 101 countries have achieved adequate iodine status among their populations, whereas in 1993, low iodine intake was observed in 113 countries. This is why iodine fortification of salt is recognized as one of the greatest achievements in public health. The new recommendations reviewed in this paper update existing guidelines regulating salt fortification programs, their monitoring and evaluation, and propose using new approaches in combination with maintaining and strengthening measures that have proven effective and sustainable. Of the six "analytical notes" included in the guidelines, the section on improving the availability of data on the iodine status of the population may be of greatest interest to readers. According to the authors, the effectiveness of salt iodization programs should be assessed by integrating iodine status surveys into more comprehensive health and nutrition surveys of the population or through sentinel epidemiological monitoring in areas at high risk of iodine deficiency. Collecting urine samples in antenatal clinics during routine visits by pregnant women is likely to be a less resource-intensive approach than representative cross-sectional surveys of iodine status.

KEYWORDS: iodized salt; iodine status; pregnant women; urinary iodine; sentinel epidemiological surveillance.

ВВЕДЕНИЕ

Обогащение соли йодом для профилактики йодного дефицита и его последствий считается глобальным успехом общественного здравоохранения [1]. Сегодня соль, обогащенная йодом, доступна практически повсеместно, и в мире сохраняются лишь отдельные очаги йодного дефицита. К 2024 г. 126 стран мира ввели обязательное обогащение соли йодом, а еще 22 страны разрешают йодировать соль на добровольной основе. Обогащение

соли йодом является наиболее распространенной формой крупномасштабного обогащения пищевых продуктов (КОПП) в современном мире [2].

В результате этих усилий 89% жителей планеты потребляют йодированную соль [3], а обеспеченность питания йодом значительно улучшилась повсеместно [1]. Первая оценка ВОЗ глобальной распространенности эндемического зоба в 1960 г. показала, что им страдало 20–60% населения мира, причем большая часть бремени приходилась на страны с низким и средним уровнем

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

дохода [4]. Ныне из 127 стран, имеющих национальные данные, 101 страна имеет адекватный йодный статус населения и только 18 — недостаточный, тогда как в 1993 г. низкое потребление йода имело место в 113 странах [5]. Именно поэтому обогащение соли йодом признано одним из величайших достижений общественного здравоохранения [1].

В определенной мере успех программ йодирования соли был связан с технической и финансовой помощью стран со стороны донорских организаций и координацией усилий со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ), Глобальной сети по йоду (ГСЙ)¹ и других международных, правительственных и неправительственных организаций. Так, ВОЗ в сотрудничестве с ЮНИСЕФ и ГСЙ в 2007 г. выпустили руководство по обследованию и мониторингу йододефицитных заболеваний (ЙДЗ), предназначенное для руководителей национальных программ йодной профилактики [6]. К сожалению, это официальное руководство не обновлялось уже почти 20 лет. В какой-то мере отсутствие основного руководящего документа ВОЗ компенсировалось выпущенным в 2014 г. руководством ВОЗ по нормативам йодирования соли [7] и рекомендациями ЮНИСЕФ (2018), внесшими коррективы в нормативы мониторинга дефицита йода [8].

Несмотря на значительные достижения последних двух десятилетий, в некоторых странах сохраняется дефицит йода, а в ряде имеется его избыточное потребление. Изменения в типах потребления соли выдвинули на первый план новые проблемы, и устойчивость некоторых национальных стратегий профилактики может оказаться недостаточной. Так, относительно мало внимания уделялось обеспечению использования йодированной соли при производстве пищевых продуктов промышленной переработки (ППП), несмотря на растущее число стран, в которых население потребляет основную часть соли именно с ними [9]. Среди международных организаций, поддерживающих обогащение соли, отсутствует консенсус относительно того, как следует осуществлять и контролировать обогащение соли йодом, и на каких основных мерах следует сосредоточиться, например, в отношении поддержки мелких производителей [10].

Обогащение соли также часто воспринимается как мера, противоречащая усилиям по сокращению потребления соли, что приводит к снижению политической поддержки [11]. Основной индикатор — медианная концентрация йода в моче (мКЙМ), отражающая йодный статус, часто неверно интерпретируется, что приводит к неправильным оценкам и действиям. Кроме того, ряд используемых индикаторов, включая долю домохозяйств, использующих адекватно йодированную соль, не фокусирует внимание на обогащении соли для ППП, которое требует повышенного внимания [8]. Успех обогащения соли йодом в некоторых странах привел к попыткам добавлять в соль дополнительные микронутриенты, что потенциально наносит ущерб текущим мерам по йодированию соли [12].

Необходимость в обновлении руководства по обогащению соли обусловлена пониманием того, что принцип «больше того же самого» не решит проблемы, обозначенные выше. Продолжение внедрения йодирования соли в том же ключе, что и в прошлом, не приведет к более широкому охвату населения обогащенной солью или оптимальному йодному статусу у всего населения. Необходимы новые подходы к обогащению соли в сочетании с сохранением и укреплении мер, доказавших свою эффективность и устойчивость.

В этой связи ЮНИСЕФ в сотрудничестве с Фондом Гейтса, Глобальным альянсом за улучшение питания, Глобальной сетью по йоду, центрами США по контролю и профилактике заболеваний и ВОЗ подготовили новое руководство по обогащению соли йодом [2], содержащее 6 аналитических записок, для совершенствования мер по достижению адекватного и устойчивого уровня потребления йода в мире.

Поскольку данное руководство, опубликованное только на английском языке, является довольно объемным, в настоящей статье дается сокращенный обзор отдельных аналитических записок, входящих в этот документ, сопровождаемый собственными комментариями автора.

Первый из этих комментариев относится к используемой терминологии: в обсуждаемом руководстве в основном используется термин «обогащение² соли» или «обогащение соли йодом», а не «йодирование соли» или «всеобщее йодирование соли». Термин «йодирование соли» если и используется, то в основном в тех случаях, когда необходимо разграничить обогащение соли йодом и обогащение соли другими микронутриентами. С точки зрения авторов аналитических записок, это позволяет рассматривать обогащение соли йодом в более широких и устойчивых рамках и способствует достижению глобального консенсуса по вопросу интеграции йодирования соли в более широкую концепцию крупномасштабного обогащения пищевых продуктов (КОПП).

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЗАПИСКА №1:

ПЕРЕОРИЕНТАЦИЯ ОБОГАЩЕНИЯ СОЛИ В НОВЫХ УСЛОВИЯХ

Рекомендации этой записки, можно сравнить с увертюрой к опере, в которой присутствуют основные музыкальные темы всего произведения, и вкратце сводятся к тому, что следует повышать осведомленность лиц, формирующих политику и принимающих решения в области здравоохранения, о широкой распространенности и негативном влиянии легкого дефицита йода на показатели здоровья, а также о важности постоянного обогащения соли йодом. Необходимым условием повышения осведомленности о дефиците йода является доступность актуальных данных о йодном статусе населения. В аналитической записке 5 обсуждаются некоторые способы достижения этой цели. Также считается

¹ До 2010 г. — Международный совет по профилактике йододефицитных заболеваний, ICCIDD.

² В англоязычной научной и технической литературе понятие «salt (food) fortification» обычно переводится на русский язык как «обогащение» соли (или других пищевых продуктов). Термин «фортификация», относящийся к строительству крепостей и других оборонительных сооружений, как синоним «обогащения» соли или иных пищевых продуктов использовать не следует.

полезным признать йодирование соли в качестве формы крупномасштабного обогащения пищевых продуктов, что потенциально может улучшить реализацию и повысить устойчивость стратегии йодирования соли. Конкретные предложения по достижению этой цели обсуждаются в аналитической записке 2. Также следует создать политическую и нормативно-правовую среду, гарантирующую, что вся пищевая соль (столовая соль и используемая в пищевой промышленности) обогащается йодом. Это можно достигнуть путем принятия законодательства об обязательном обогащении пищевых продуктов. Мировой опыт показывает, что масштабы обогащения соли выше в странах с законодательством об обязательном обогащении, чем в странах, где оно проводится на добровольной основе. В аналитической записке 4 обсуждаются методы обеспечения соблюдения национальных требований к обогащению соли.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЗАПИСКА №2: ИНТЕГРАЦИЯ СОЛИ В ПРОГРАММЫ ОБОГАЩЕНИЯ ДРУГИХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ И ПИЩЕВЫЕ СИСТЕМЫ³

По мнению авторов этой записки, одной из возможных причин стагнации и спада масштабов обогащению соли в ряде стран является то, что они реализуются как самостоятельная (не интегрированная) программа. Это означает, что, хотя обогащение соли предполагает добавление обогащающего вещества (например, йодата калия) к регулярно потребляемому пищевому продукту (соли), оно не признается формой КОПП и не внедряется в рамках существующих мер по исполнению законодательства в области пищевых продуктов. Кроме того, в странах, где другие массовые пищевые продукты (в первую очередь пшеничная мука) подлежат обязательному обогащению, йодирование соли часто регулируется иным образом, чем обогащение остальных продуктов. Например, нередко бывает так, что один закон касается обогащения соли, а другой — всех остальных продуктов, или же обогащение солью контролируется иным государственным ведомством, чем другие обогащенные продукты.

Причиной этого может быть то, что соль была первым пищевым продуктом, который начали обогащать в широком масштабе в начале 1920-х годов в качестве средства профилактики дефицита йода. Таким образом, предшествующего опыта, на который можно было бы опереться, еще не было, и обогащение соли часто разрабатывалось и внедрялось как самостоятельная программа общественного здравоохранения, а не в рамках интегрированного подхода на основе пищевых систем. Но поскольку соль является приправой, а не продуктом питания, она часто не принимается во внимание при рассмотрении вопроса об обогащении основных пищевых продуктов.

Тут требуется пояснение: нынче под КОПП понимается обогащение микронутриентами массовых пищевых продуктов — таких, как пшеничная и кукурузная мука, растительное масло или молоко. В настоящее время

в более чем 90 странах мира ежегодно производят десятки миллионов тонн обогащенной муки. В десятках стран, включая США, Канаду, большинство стран Латинской Америки, многие страны Азии и Африки, обогащение муки микронутриентами (железом, фолиевой кислотой, цинком, витаминами группы В) является обязательным. Примерно в 30 странах витаминами А и Д в массовом масштабе обогащаются растительное масло и маргарин, а в молоко добавляется витамин Д и кальций. В некоторых азиатских странах, где потребление зерновых продуктов и молока невелико, проводится обогащение витаминами риса и сахара [13].

Но то, что может быть устоявшейся нормой в одних странах, является скорее исключением в других. Так, в большинстве европейских стран муку микронутриентами практически не обогащают, а растительное масло и молоко с витаминами производятся в ограниченном количестве. На уровне Европейского Союза имеются нормативные документы, определяющие перечень веществ, которые разрешено использовать для обогащения соли, муки и других пищевых продуктов. Также регулируется ряд других аспектов обогащения пищевых продуктов, включая обязательные требования к информации на упаковке. Однако все остальные вопросы, включая обязательные или добровольные требования к обогащению соли и других пищевых продуктов, тип обогащающего вещества и его количество, определяется правительствами отдельных стран. В России также не существует сколько-либо масштабного обогащения пищевых продуктов (кроме соли), а если такие продукты и выпускаются в незначительных объемах, то обогащение используется скорее в целях их рекламы и продвижения. К сожалению, для стран, где крупномасштабное обогащение пищевых продуктов фактически отсутствует, рекомендации аналитической записки 2 не имеют практического значения.

Но в целом, приравнивание йодирования соли к обогащению других массовых пищевых продуктов является правильным решением, поскольку включает йодированную соль (которая в пищевом смысле является приправой) в число других «полезных» пищевых продуктов. Дискриминировать йодированную соль как «вредный» продукт станет сложнее.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЗАПИСКА №3: ПОДДЕРЖКА ОБОГАЩЕНИЯ СОЛИ МЕЛКИМИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ

Сразу оговорюсь: для России и большинства европейских стран содержание этой записки мало релевантно, но в этом случае — не к сожалению, а скорее к счастью, так как крупномасштабная добыча, переработка, обогащение йодом и последующая упаковка соли производится на предприятиях, имеющих адекватную технологию производства и системы управления и контроля качества продукции. Иными словами, они созданы, чтобы выпускать качественную соль с адекватным содержанием йода. В то же время многолетний мировой опыт показывает, что малые и кустарные производители качественную йодированную соль выпускать не могут, да часто и не хотят. Даже если им для этого бесплатно предоставляется все нужное для йодирования соли (оборудование, йодат калия, средства контроля качества),

³ Под термином «пищевые (продовольственные) системы» (*food systems*) подразумевается вся совокупность процессов производства, переработки, распределения, торговли и потребления пищевых продуктов.

то они при первой же возможности прекращают это безнадежное дело, а если на них насаждает государство, то лишь чуть-чуть набрызгивают раствор йодата калия на соль, чтобы при тестировании крахмальным раствором она окрашивалась в синий цвет. В нашем регионе проблема малых производителей соли актуальна для Таджикистана и Узбекистана. Самое адекватное решение проблемы — консолидация производства йодированной соли на небольшом числе достаточно крупных и хорошо оснащенных предприятий. Большинство стран Восточной Европы и Центральной Азии либо уже имеют крупных производителей, обладающих современными системами управления качеством продукции, либо импортируют качественную йодированную соль из соседних стран [13].

Однако в целом ряде более бедных стран проблема низкого качества обогащения соли йодом остается актуальной, а эффективные меры их решения по разным причинам остаются недоступными. По мнению авторов этой аналитической записки, глобальный урок заключается в том, что устойчивое обогащение продукции мелкими производителями соли может быть достигнуто только при условии их сотрудничества в целях создания жизнеспособной бизнес-модели, позволяющей им прибыльно производить соль, соответствующую национальным стандартам, и при условии их включения в эффективные государственные системы надзора, обеспечивающие равные условия для всех производителей соли, как крупных, так и мелких.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЗАПИСКА №4: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОБОГАЩЕНИЯ СОЛИ

В самой сжатой форме суть предложения экспертов состоит в использовании для внутреннего и внешнего контроля качества композитных (составных) образцов йодированной соли вместо разовых проб. Процесс обогащения соли йодом требует равномерного распределения одной части обогащающего вещества (йодата калия) на 20 тысяч частей соли (представьте себе равномерное перемешивание небольшого числа иголок в стоге сена). Это непростая задача, но современные и технически оснащенные предприятия по производству соли с ней вполне справляются. Проблема в более мелких и слабо оснащенных фабриках, где возможны значительные колебания в уровне йода в отдельных пробах соли. Для устранения этих вариаций предлагается смешивать разовые образцы соли, которые регулярно собирают с конвейера в течение смены, в большой композитный образец и, тщательно перемешав, определять в нем среднюю концентрацию йода. Так, кстати, уже поступают на большинстве мукомольных предприятий для контроля обогащения продукции витаминами и микроэлементами⁴. Сходным образом можно поступать с отдельными

⁴ Определение содержания солей железа, фолиевой кислоты и других микронутриентов, добавляемых в муку в процессе ее обогащения, требует использования сложного и дорогого лабораторного оборудования, и осуществляется специализированными лабораториями. В то же время методы определения йода в соли, такие как йодометрическое титрование, вполне доступны для производственных лабораторий соляных фабрик.

образцами соли, собранными в домохозяйствах. Помимо снижения вариабельности в уровне йода, определенную экономию можно получить за счет снижения объема лабораторной работы.

Не думаю, что эта рекомендация актуальна там, где нет проблем ни с качеством йодированной соли, ни с методами ее оценки.

Авторы аналитической записки обращают внимание на то, что во многих странах нормативное содержание йода устанавливается не как вариация вокруг среднего уровня, а как диапазон или даже в виде минимальной или максимальной концентрации. По данным Global Fortification Data Exchange, из 136 известных стандартов пищевой соли, допустимое содержание йода выражено как максимальный предел в 4 странах, минимальный уровень — в 20 странах и диапазон концентрации — в 87 странах. Только 25 стран указывают нормативное содержание йода в качестве среднего показателя с допустимыми отклонениями выше и ниже целевого значения [15]. Если среднее значение йода в соли не указано, то производители соли нередко добавляют только минимальное количество йода в соль (нижнюю границу допустимого диапазона), в то время как органы надзора за качеством пищевых продуктов рассматривают такую соль как несоответствующую требованиям, если содержание йода ниже минимально допустимого или выходит за пределы допустимого диапазона. Таким образом, экономия на йодате калия может обернуться для производителя крупными штрафами.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЗАПИСКА №5: ПОВЫШЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ О ЙОДНОМ СТАТУСЕ НАСЕЛЕНИЯ

Это аналитическая записка является, на мой взгляд, наиболее интересной и актуальной для читателей и излагается в этом обзоре максимально подробно. Согласно текущим рекомендациям [6, 16], йодный статус наилучшим образом оценивается путем измерения медианной концентрации йода в моче (мКЙМ) в популяции. Если мКЙМ у детей школьного возраста или взрослых составляет 100 мкг/л или более, считается, что во всей исследуемой группе населения имеется адекватное потребление йода [6].

Выдержка из рекомендаций ВОЗ, ЮНИСЕФ и Глобальной сети по йоду [6] по мониторингу устранения йододефицитных заболеваний по показателям йодного статуса населения

- Медианная КЙМ у детей школьного возраста должна быть в диапазоне от 100 до 199 мкг/л*
- Медианная КЙМ у беременных женщин в популяции должна быть в диапазоне от 150 до 250 мкг/л
- Данные по йодному статусу (на национальном или региональном уровне) должны быть получены в течение последних 5 лет

*Более поздние рекомендации ЮНИСЕФ [8] расширили диапазон оптимальной мКЙМ до 100–300 мкг/л.

Однако во многих странах в настоящее время отсутствуют недавние сведения о йодном статусе населения, что может отражать снижение интереса к обогащению соли, нехватку финансирования для обследований йодного статуса населения или ошибочное представление о том, что дефицит йода больше не представляет риска для общественного здоровья. Еще одна проблема заключается в том, что даже при наличии данных о йодном статусе на национальном уровне такая информация может быть не доступна на региональном (субнациональном) уровне, а это означает, что в стране могут существовать не выявленные очаги дефицита йода.

По данным «Системы информации ВОЗ⁵ по витаминам и минералам» (VIMNS) [17], только 10 стран располагают данными о йодном статусе любой группы населения за последние четыре года (2020–2024 гг.), а 95 стран имеют данные за последние 10 лет (2014–2024 гг.). Из 95 стран, имеющих сведения за последние 10 лет, 68 располагают данными как минимум до первого административного уровня (область, провинция и т.п.). Таким образом, 51% стран вовсе не имеют информации о йодном статусе населения за последние 10 лет, а для 65% стран нет данных о йодном статусе на субнациональном уровне. В связи с этим большинство стран не могут оценить текущее влияние обогащения соли йодом на йодный статус и, следовательно, не способны выявить проблемы и принять меры по их устранению, таких как корректировка содержания йода или целевые программы для конкретных географических регионов.

Большинство (53%) данных о йодном статусе были получены из национальных репрезентативных поперечных исследований, некоторые из которых также проводили оценку на субнациональном (региональном) уровнях, в то время как 12% данных были получены только из субнациональных обследований, а национальные данные остались недоступными [17]. Только 28% данных о йодном статусе было получено из комплексных исследований здоровья, питания или потребления других микронутриентов, а также исследование STEPS [18] на Украине.

Эта информация указывает на то, что большинство данных о йодном статусе были получены из специальных национальных или субнациональных обследований, и только треть — из более широких обследований или систем надзора за здоровьем и питанием.

Йодный статус может быть оценен более простыми и дешевыми методами по сравнению с репрезентативными поперечными обследованиями. Хотя такие обследования, безусловно, являются важным источником информации о йодном статусе, они требуют больших затрат. Нехватка новых данных, вероятно, является результатом сокращения внешнего финансирования проектов по устранению йодного дефицита. Более того, опора на репрезентативные йодные обследования не способствует интеграции йода в более широкие программы по улучшению питания и может негативно влиять на устойчивость обогащения соли. Было доказано, что оценка йодного статуса может быть интегрирована в комплексные обследования состояния здоровья, пита-

ния или обеспеченности микронутриентами. Включение оценок йодного статуса в более широкие обследования или системы наблюдения требует меньше ресурсов, чем отдельные обследования йодного статуса.

Дозорный эпидемиологический надзор⁶ (ДЭН) позволяет оценить йодный статус в районах высокого риска. В то время как национальные репрезентативные обследования являются золотым стандартом для получения достоверных данных о йодном статусе населения, ДЭН предлагает альтернативный подход, позволяющий быстрее и экономичнее собирать данные о потреблении йодированной соли и йодном статусе. ДЭН — это надзор, проводимый на конкретных дозорных участках или среди конкретных групп населения, а не по всей стране или среди всего населения. Хотя ДЭН не может полностью заменить национальные репрезентативные обследования, он повышает эффективность сбора данных, предоставляя более регулярную информацию для оптимизации профилактических программ. Система ДЭН может быть создана в стратегически важных районах для мониторинга йодного статуса. Дозорные участки могут располагаться в районах с повышенным риском дефицита йода, например, в сельской местности, в районах с недостаточным охватом населения обогащенной солью, в высокогорных районах или в регионах со значительным финансовым неравенством населения. На дозорных участках образцы мочи могут собираться в школах или женских консультациях для облегчения доступа к ключевым группам населения.

Женские консультации (центры дородового наблюдения) предоставляют возможность оценить йодный статус у беременных женщин — важной целевой группе населения. В странах с высокой посещаемостью женских консультаций оценка мКИМ у беременных женщин может предоставить данные о йодном статусе в этой целевой группе населения, для которой проводится обогащение соли. Центры дородового наблюдения обычно собирают образцы мочи у всех беременных для выявления инфекций мочевого пузыря или почек, диабета и преэклампсии. Определение КИМ можно проводить в уже собранных пробах мочи, что позволит существенно сократить логистические расходы. Данные мКИМ, полученные в женских консультациях, помогут оценить долю беременных женщин с адекватным йодным статусом и потенциальную обеспеченность йодом их потомства.

В качестве примера успешного использования ДЭН можно привести недавнее обследование в Армении, проведенное ГСЙ в рамках проекта по разработке низкостратной методики оценки йодного статуса. В исследование были включены 280 беременных женщин первого триместра из семи дозорных участков, расположенных в пяти целенаправленно избранных районах страны. Участницы рекрутировались во время плановых визитов в выбранные учреждения антенатальной помощи (женские консультации). Медицинский персонал женских консультаций осуществлял отбор образцов мочи при первом обращении женщины за консультацией с последующим аликвотированием приблизительно 5 мл каждого образца в индивидуально маркированные

⁵ В ВОЗ входят 194 государства-члена. См.: <https://www.who.int/about/who-we-are>.

⁶ Обычно аналогом термина «sentinel surveillance» в официальных документах и научных публикациях на русском языке является «дозорный эпидемиологический надзор» (ДЭН).

контейнеры. Для каждой участницы заполнялась краткая сопроводительная форма. Все образцы мочи хранились в замороженном виде в соответствующих учреждениях до их транспортировки в Национальный институт здравоохранения в Ереване. Определение концентрации йода в моче было выполнено в лаборатории I'MUNO (Тбилиси, Грузия).

По результатам лабораторного анализа образцов мочи 280 беременных женщин первого триместра, обследованных в пяти районах Армении в 2023 году (данные трех дозорных участков города Еревана были объединены), мКЙМ составила 175,3 мкг/л, что свидетельствует об устойчиво адекватном йодном статусе данной группы населения. За исключением относительно более высокого значения мКЙМ (267,5 мкг/л) в одном из районов, уровни мКЙМ среди беременных женщин в остальных дозорных участках были сопоставимы и соответствовали критериям адекватной йодной обеспеченности. В целом полученные данные подтверждают адекватный йодный статус беременных женщин и, по всей вероятности, всего населения Армении в целом. Существенным преимуществом ДЭН является более низкая стоимость обследования, которая в случае Армении составляла приблизительно одну десятую часть затрат, необходимых для проведения национального репрезентативного поперечного обследования. Это делает методологию перспективным инструментом регулярного мониторинга программ йодирования соли и позволяет рекомендовать её дальнейшее применение на постоянной основе даже в условиях ограниченного финансирования [19].

Авторы руководства также рекомендуют изыскивать возможности для оценки йодного статуса путем интеграции исследований КЙМ в более широкие исследования или системы наблюдения. Например, определение КЙМ можно добавить к любой системе обследований, в рамках которых уже собираются образцы мочи (например, для оценки потребления натрия/соли). Аналогичным образом, сбор образцов мочи можно относительно легко добавить к обследованиям, в рамках которых собираются образцы крови. Интеграция оценки йодного статуса в более широкие системы оценки здоровья или питания позволяет эффективнее использовать ресурсы, повышает доступность данных о йодном статусе и облегчает интеграцию мер по улучшению обеспеченности питания йодом в более широкие стратегии и подходы в области здравоохранения и питания.

При оценке йодного статуса приоритет должен отдаваться обследованиям беременных и женщин репродуктивного возраста. Оценка йодного статуса у беременных женщин можно проводить в рамках обследования в женских консультациях (центрах дородового наблюдения). Сбор образцов мочи в женских консультациях при рутинном обращении в них беременных женщин, вероятно, будет менее ресурсоемким процессом, чем репрезентативные поперечные обследования йодного статуса. При обследовании домохозяйств оценку йодного статуса наиболее целесообразно проводить у женщин репродуктивного возраста, которые являются наиболее репрезентативной группой населения, поскольку адекватный йодный статус в этой группе предполагает, что беременность у них также будет протекать на фоне достаточного потребления йода. Однако, поскольку

программы обогащения соли направлены на охват всего населения, дети школьного возраста по-прежнему представляют собой ценную альтернативную группу населения, которую можно относительно легко охватить посредством обследований на уровне школ и данные о йодном статусе у которых часто, но не всегда, являются репрезентативными для всего населением.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЗАПИСКА №6:

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЛИ ДЛЯ ОБОГАЩЕНИЯ ДРУГИМИ МИКРОНУТРИЕНТАМИ

Обогащение соли йодом эффективно и устойчиво снизило дефицит йода во всем мире, и поэтому признано одним из самых успешных мероприятий в области общественного здравоохранения за последние несколько десятилетий. Обязательное йодирование соли проводят больше стран, чем обогащение любых других пищевых продуктов или приправ, и большая доля населения мира использует йодированную соль, чем любые другие обогащенные продукты. Успех соли, обогащенной йодом, во многом объясняется преимуществами соли как субстрата обогащения и низкой массовой долей йода, требуемой для обогащения. К преимуществам соли относятся:

- **повсеместный охват:** практически все население мира ежедневно потребляет определенное количество соли. Никакие другие пищевые продукты или приправы не употребляются в пищу так широко, как соль;
- **однородное потребление на душу населения:** предполагаемое среднее потребление соли населением мира в 2019 году [20] составило 10,78 г/сутки, варьируясь от 6,72 г в Африке до 15,62 г/сутки в Западной части Тихого океана⁷;
- **сравнительно низкая стоимость йодсодержащих добавок:** стоимость обогащения соли 30 мг йода в расчете на килограмм соли составляет около 0,01 доллара США в год на человека, при этом содержание йода в соли относительно стабильно, особенно при использовании йодата калия;
- **простая технология добавления йода в соль:** раствор йодата калия распыляют на соль перед смешиванием, при этом существует множество способов распыления и смешивания соли, позволяющих выпустить качественную йодированную соль.

В настоящее время из 126 страна мира, в которых действует законодательство об обязательном обогащении соли йодом, в 15 странах разрешено добавлять в соль дополнительный микронутриент: в 14 стран в соль можно добавлять фтор, а Индия — соли железа. Кроме того, в ряде стран в настоящее время исследуют эффективность добавки в соль других микронутриентов (фолиевой кислоты, витамина B₁₂ и цинка) [21].

Глобальная сеть по йоду в 2019 году провела всесторонний анализа данных о соли, обогащенной йодом и железом. Было установлено, что соль, обогащенная как йодом, так и железом, в условиях пилотных испытаний

⁷ Потребление соли в западной части Тихоокеанского региона, вероятно, существенно зависит от Китая, где расчетное потребление соли составляет 17,7 г/сутки. Высоким потребление соли является также в странах Восточной Европы, Южного Кавказа и Центральной Азии.

была способна улучшить потребление железа, особенно при его высоком содержании в соли. Однако в реальных условиях не было получено доказательств улучшения потребления железа и снижения его дефицита у населения. Кроме того, обогащение йодированной соли железом может вызвать органолептические изменения, неприемлемые для потребителей, и привести к потерям йода. Соль — довольно реакционноспособное соединение и гигроскопична, а из-за её способности поглощать воду могут возникнуть проблемы с сохранностью йода. По мнению ГСИ добавка солей железа в йодированную соль нецелесообразна в силу отсутствия эффективности и отрицательного влияния на эффективность и привлекательность обогащенной йодом соли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За первую четверть XXI века соль, обогащенная йодом, стала доступна практически повсеместно, и в мире сохраняются лишь отдельные очаги йодного дефицита. К 2024 году 126 стран мира ввели обязательное обогащение соли йодом, а еще 22 страны разрешают йодировать соль на добровольной основе. В результате этих усилий во всем мире 89% людей потребляют йодированную соль, а из 127 стран, имеющих национальные данные, 101 страна имеет адекватный йодный статус населения и только 18 – недостаточный, тогда как в 1993 г. низкое потребление йода имело место в 113 странах [5]. Именно поэтому обогащение соли йодом признано одним из величайших достижений общественного здравоохранения.

Выпуск новых рекомендаций, подготовленные под эгидой ЮНИСЕФ, обусловлен необходимостью в обновлении существующих руководств, регламентирующих обогащение соли, и использовании новых подходов к обогащению соли в сочетании с сохранением и укреплением мер, доказавших свою эффективность и устойчивость.

Из 6 «аналитических записок», сходящих в руководство, наибольший интерес для читателей может представлять раздел, посвященный повышению доступности данных о йодном статусе населения. По мнению авторов, оценка йодного статуса должна осуществляться путем интеграции обследований йодного статуса в более комплексные обследования здоровья и питания населения либо посредством дозорного эпидемиологического мониторинга в районах высокого риска йодного дефицита. Сбор образцов мочи в женских консультациях при рутинно обращении в них беременных женщин, вероятно, будет менее ресурсоемким процессом, чем репрезентативные поперечные обследования йодного статуса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Благодарности. Автор выражает благодарность Глобальной сети по йоду за поддержку перевода текста «Руководства по обогащению соли йодом: подтвержденная приверженность достижению оптимального уровня йода в питании» на русский язык.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zimmermann M. The remarkable impact of iodisation programmes on global public health, *Proceedings of the Nutrition Society*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665122002762>
2. United Nations Children's Fund. Guidance for Salt Fortification with Iodine: A Renewed Commitment to Achieve Optimal Iodine Nutrition, UNICEF, New York, June 2025
3. United Nations Children's Fund, '2022 database on iodized salt consumption', available at: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine>, accessed 11 August 2024
4. Kelly F, Snedden W. Prevalence and geographical distribution of endemic goiter, Monograph series World Health Organization, Geneva, World Health Organization, 1960
5. Iodine Global Network. 'Global Scorecard of Iodine Nutrition 2023', available at: <https://ign.org/scorecard>
6. World Health Organization, United Nations Children's Fund, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, – 3rd ed. WHO, Geneva, 2007, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241595827>
7. World Health Organization, Guideline: Fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders, WHO, Geneva, 2014, available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241507929>
8. United Nations Children's Fund. Guidance on monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status, UNICEF, New York, 2018
9. Knowles J, van der Haar F, Shehata M, Gerasimov G, et al. Iodine Intake through Processed Food: Case Studies from Egypt, Indonesia, the Philippines, the Russian Federation and Ukraine, 2010–2015. *Nutrients*. 2017;9:797 doi: <https://doi.org/10.3390/nu9080797>
10. Shields A, Schultink W. Supporting small-scale producers: is it an impactful and sustainable strategy to achieve universal salt iodization and optimal iodine nutrition? *IDD Newsletter*. 2023;52(Issue 1).
11. Hatch-McChesney A, Lieberman H. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. *Nutrients*. 2022. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14173474>
12. Drewnowski A. Key Considerations for Policymakers—Iodized Salt as a Vehicle for Iron Fortification: Current Evidence, Challenges, and Knowledge Gaps. *Journal of Nutrition*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa377>
13. Osendarp S. Large-Scale Food Fortification and Biofortification in Low- and Middle-Income Countries: A Review of Programs, Trends, Challenges, and Evidence Gaps. *Food and Nutrition Bulletin*, 2018.
14. World Health Organization, Prevention and control of iodine deficiency in the WHO European Region: adapting to changes in diet and lifestyle, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2024, available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289061193>
15. Global Fortification Data Exchange. Map: Nutrient Levels in Fortification Standards (mid-range or average), 2024, available at: <https://fortificationdata.org/map-nutrient-levels-in-fortification-standards>
16. World Health Organization, Urinary iodine concentrations for determining iodine status deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System, WHO, Geneva, 2013, available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-EPG-13.1>
17. World Health Organization. Vitamin and mineral nutrition information system. available at: <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/databases/vitamin-and-mineral-nutrition-information-system/data>

18. World Health Organization. STEPwise approach to non-communicable risk factor surveillance (STEPS). available at: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/steps>
19. Gerasimov G, Parvanta I, Aslanyan H, Barnabishvili N, Tovmasyan I. Impact indicators of iodine status in pregnant women in Armenia: findings of 2023 "USI FORTIMAS" assessment. *IDD Newsletter*. 2024;3:9-12
20. World Health Organization, WHO global report on sodium intake reduction, WHO, Geneva, 2023, available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366393/9789240069985-eng.pdf?sequence=1>
21. Canadian International Food Security Research Fund. Scaling up the production and distribution of fortified salt in India, 2018. available at: <https://idl-bnc-idrc.dspacedirect.org/server/api/core/bitstreams/dc6f6b4b-9ebb-4873-9ca7-b6550931bafd/content>
22. Houston R, Tsang B, Gorstein J. The Double-Fortified Salt (Iodized Salt with Iron) Consultation: A Process for Developing Evidence-Based Considerations for Countries. *Journal of Nutrition*. 2021, available at: <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa157>

Рукопись получена: 17.01.2026. Одобрена к публикации: 20.01.2026. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Герасимов Григорий Анатольевич**, д.м.н., профессор [**Gregory A. Gerasimov**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-7219>; e-mail: gerasimovg@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Герасимов Г.А. Обзор и комментарии к «Руководству по обогащению соли йодом: подтвержденная приверженность достижению оптимального уровня йода в питании», ЮНИСЕФ, 2025 г. // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13717>

TO CITE THIS ARTICLE:

Gerasimov GA. Review and comment "Guidance for salt fortification with iodine: a renewed commitment to achieve optimal iodine nutrition" UNICEF, 2025. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):4-11. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13717>

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ РЕГИСТРА



© Г.Р. Айзетуллова^{1,2}, И.В. Слепцов³, В.Ф. Осипов^{1,2}, В.С. Балтримас², А.С. Иванова²

¹Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн, Чебоксары, Россия

²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. Первичный гиперпаратиреоз представляет собой одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, характеризующееся нарушением кальций-фосфорного обмена вследствие гиперсекреции паратиреоидного гормона.

ЦЕЛЬ. Оценка эпидемиологической ситуации с заболеваниями паращитовидных желез в Чувашской Республике на основе данных Всероссийского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Проанализировать данные пациентов с первичным гиперпаратиреозом в рамках ретроспективного когортного исследования с 2014 по 2025 гг. на клинической базе БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы данные по Чувашской Республике из Всероссийского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом. В ходе ретроспективного когортного исследования (2014–2025 гг.) была проанализирована когорта пациентов, состоящих на диспансерном учете в БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии. Для статистической обработки данных применялся описательный метод с расчетом абсолютных и относительных величин (процентных соотношений).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что распространенность патологии паращитовидных желез в регионе составляет 73,4 случая на 100 000 населения. Выявлены ключевые эпидемиологические особенности: выраженное преобладание женщин (88,9%) старшей возрастной группы, неравномерное географическое распределение с концентрацией случаев в урбанизированных территориях (Чебоксары, Новочебоксарск), а также значительный рост выявляемости в последние годы. Полученные данные свидетельствуют о влиянии как организационных факторов (доступность специализированной помощи), так и возможных экологических рисков (дисбаланс микроэлементов в водных источниках) на распространенность патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Внедренный Всероссийский регистр доказал свою эффективность для мониторинга заболеваемости, планирования медицинской помощи и проведения научных исследований, что определяет перспективы его дальнейшего развития для оптимизации системы оказания эндокринологической помощи в регионе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заболевания паращитовидных желез; первичный гиперпаратиреоз; эпидемиология; регистр; распространенность.

ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF PARATHYROID GLAND DISEASES IN THE CHUVASH REPUBLIC BASED ON REGISTRY DATA

© Guzel R. Aizetullova^{1,2}, Ilya V. Sleptsov³, Vladimir F. Osipov^{1,2}, Vlada S. Baltrimas², Anastasiya S. Ivanova²

¹Republican Clinical Hospital for War Veterans, Cheboksary, Russia

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, Russia

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

RELEVANCE. Primary hyperparathyroidism is one of the most common endocrine diseases characterized by impaired calcium-phosphorus metabolism due to hypersecretion of parathyroid hormone.

GOAL. Assessment of the epidemiological situation with parathyroid gland diseases in the Chuvash Republic based on data from the All-Russian Registry of Patients with primary hyperparathyroidism. To analyze the data of patients with primary hyperparathyroidism in a retrospective cohort study from 2014 to 2025 at the clinical base of the Republican Clinical Hospital for War Veterans of the Ministry of Health of Chuvashia.

MATERIALS AND METHODS. The data on the Chuvash Republic from the All-Russian Registry of patients with primary hyperparathyroidism are analyzed. In the course of a retrospective cohort study (2014–2025), a cohort of patients registered at the Republican Clinical Hospital for War Veterans of the Ministry of Health of Chuvashia was analyzed. For statistical data processing, a descriptive method was used with the calculation of absolute and relative values (percentages).

RESULTS. It was found that the prevalence of parathyroid gland pathology in the region is 73.4 cases per 100,000 population. Key epidemiological features were identified: a pronounced predominance of women (88.9%) in the older age group, an uneven geographical distribution with a concentration of cases in urbanized areas (Cheboksary, Novocheboksarsk),

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Проблемы эндокринологии 2026;72(3):12-18

Received: 20.09.2025. Accepted: 26.10.2025.

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13663>



Problems of Endocrinology. 2026;72(3):12-18

as well as a significant increase in detection in recent years. The data obtained indicate the influence of both organizational factors (availability of specialized care) and possible environmental risks (imbalance of trace elements in water sources) on the prevalence of pathology.

CONCLUSION. The implemented electronic registry has proven its effectiveness for monitoring morbidity, planning medical care and conducting scientific research, which determines the prospects for its further development to optimize the system of endocrinological care in the region.

KEYWORDS: *parathyroid diseases; primary hyperparathyroidism; epidemiology; register; prevalence.*

ВВЕДЕНИЕ

Околощитовидные железы (ОЩЖ) — ключевые регуляторы минерального обмена в эндокринной системе, поддерживающие стабильный уровень кальция в крови за счет секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) [1]. Нарушение этой функции приводит к развитию заболеваний. Так, избыток ПТГ при опухолевой трансформации вызывает первичный гиперпаратиреоз, а его недостаток приводит к гипопаратиреозу. Эти состояния, которые часто выявляются случайно при исследовании кальциевого обмена в рамках диагностики других патологий, оказывают системное влияние, негативно воздействуя не только на фосфорно-кальциевый обмен, но и на состояние сердечно-сосудистой системы, почек и костной ткани [2]. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — это эндокринное заболевание, вызванное гиперфункцией одной или нескольких паращитовидных желез [3]. Одиночная доброкачественная аденома паращитовидной железы является наиболее распространенным проявлением [4]. ПГПТ является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний (встречается у 0,3% населения в целом и у 1–3% женщин в постменопаузе), уступая по частоте только сахарному диабету и патологии щитовидной железы [5].

Биохимическими признаками заболевания традиционно являются гиперкальциемия и повышенный уровень ПТГ, однако недавно описанная нормокальциемическая форма ПГПТ, характеризующаяся нормальным уровнем общего и ионизированного кальция в сыворотке крови на фоне явно повышенного уровня паратиреоидного гормона при исключении иных причин его повышения, расширила клинический фенотип заболевания [6, 7].

В последние годы широкое внедрение автоматизированного биохимического скрининга, позволяющего измерять концентрацию кальция в сыворотке крови, привело не только к увеличению количества диагностированных случаев гипопаратиреоза, но и изменило его клинический спектр, превратив заболевание из состояния с ярко выраженными симптомами в менее симптоматичное [8]. ПГПТ претерпел изменения в клинической картине и теперь обычно диагностируется на бессимптомной стадии [9].

Широко признано, что паратиреоидэктомия (ПТЭ) является методом выбора для всех пациентов с симптоматическим заболеванием и для пациентов с бессимптомным заболеванием, соответствующих хирургическим критериям. Преимущества оперативного лечения заключаются в нормализации фосфорно-кальциевого обмена и устранении ассоциированных с гиперкальциемией симптомов, значимом улучшении состояния костной ткани и почек, сердечно-сосудистой системы и положительных изменениях когнитивных функций у абсолютного

большинства прооперированных пациентов [10]. Медикаментозная терапия с применением фармакологических препаратов является альтернативой для пациентов с бессимптомным ПГПТ, которые соответствуют критериям для проведения операции, но не могут или не хотят подвергаться ПЭ [3].

По данным Всероссийского регистра первичного ПТГ, в 2021 г. было учтено 4400 пациентов из 79 регионов РФ [1]. В международном контексте Швеция, Дания и США ведут национальные регистры, насчитывающие 8–10 тыс. случаев каждая [11, 12, 13].

Для эффективного планирования как хирургической, так и консервативной тактики ведения пациентов с заболеваниями паращитовидных желез необходима надежная эпидемиологическая основа. Отсутствие достоверных эпидемиологических данных об этой патологии в Чувашской Республике подчеркивает важность информирования и обучения медицинских работников для расширения охвата и повышения полноты заполнения регистра. Анализ заболеваемости и распространенности ПГПТ в регионе позволит выявить возможные кластеры случаев заболевания, оценить влияние экологических, генетических и социально-экономических факторов на его развитие.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность заболеваний паращитовидных желез в Чувашской Республике с использованием данных Всероссийского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом. Проанализировать данные пациентов с первичным гиперпаратиреозом в рамках ретроспективного когортного исследования с 2014 по 2025 гг. на клинической базе БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена оценка распространенности заболеваний паращитовидных желез в Чувашской Республике с использованием данных Всероссийского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом. В период с 2014 по 2025 гг. на клинической базе БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии была сформирована и проанализирована когорта пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) в рамках ретроспективного когортного исследования. Учреждение функционирует как многопрофильный республиканский медицинский центр, оказывающий специализированную помощь как льготным категориям граждан, так и населению из всех районов региона в целом. В его структуре есть хирургическое отделение,

профилирующее на лечении патологии эндокринной системы.

Диагностические возможности при подозрении на ПГПТ в Чувашской Республике включают верификацию диагноза с помощью лабораторных методов (исследование кальций-фосфорного обмена и уровня ПТГ) и последующую топическую диагностику с применением инструментальных методов: УЗИ, сцинтиграфия паращитовидных желез и КТ шеи и средостения.

В ходе исследования для первичного анализа клинико-эпидемиологических данных был применен описательный метод статистического анализа. Этот подход позволил систематизировать и обобщить собранную информацию, представив ее в виде абсолютных и относительных показателей. Для оценки структуры и распределения признаков (таких как пол, форма заболевания, географическая принадлежность) рассчитывались абсолютные значения и процентные соотношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Регистр, основанный в Чувашской Республике, показывает положительную динамику пополнения количества пациентов, которая коррелирует с двумя факторами: экстенсивным развитием онлайн-платформы за счет охвата многих районов и городов республики и объек-

тивным ростом заболеваемости паращитовидных желез в Российской Федерации в целом.

В ходе исследования установлено, что на территории Чувашской Республики с численностью населения 1 167 061 человек зарегистрировано 856 случаев заболеваний паращитовидных желез, что соответствует уровню 73,4 случая на 100 000 населения.

Распределение по годам внесения записей в электронный регистр позволяет провести анализ: в 2023 г. было зарегистрировано 10 человек (1,2%), в 2024 г. — 529 человек (61,8%), а в 2025 г. — 317 человек (37%). Средний возраст пациентов составляет 59 лет, что свидетельствует о преобладании лиц старшей возрастной категории. Возрастная структура распределяется следующим образом: наибольшую группу составляют пациенты старше 60 лет (56,4%), затем следуют лица в возрасте 45–60 лет (28,9%), и младше 45 лет (14,7%).

Особого внимания заслуживает гендерное распределение: соотношение женщин и мужчин составляет 5,4:1, что указывает на значительное преобладание женского контингента в регистре.

Анализ географического распределения случаев заболеваний паращитовидных желез в Чувашской Республике выявил неравномерность распространения патологии (табл. 1). Наибольшее абсолютное число случаев зарегистрировано в г. Чебоксары (421 случай; 49,2%)

Таблица 1. Распределение пациентов с заболеваниями паращитовидных желез в Чувашской Республике по районам проживания

Место проживания	Количество пациентов	Процентное соотношение на численность населения района (%)
г. Чебоксары	421	0,08
г. Новочебоксарск	93	0,07
Канашский м. о.	33	0,1
Батыревский м. о.	33	0,1
Чебоксарский район	27	0,12
Шумерлинский м. о.	26	0,08
Цивильский м. о.	24	0,08
Алатырский м. о.	20	0,04
Урмарский м. о.	13	0,06
Моргаушский м. о.	11	0,03
Козловский м. о.	10	0,07
Комсомольский м. о.	10	0,05
Вурнарский м. о.	8	0,03
Ибресинский м. о.	7	0,03
Красночетайский м. о.	7	0,05
Мариинско-Посадский м. о.	7	0,04
Порецкий м. о.	6	0,06
Янтиковский м. о.	6	0,04
Яльчикский м. о.	6	0,04
Ядринский м. о.	4	0,02
Аликовский м. о.	4	0,03
Шемуршинский м. о.	4	0,03
Без указания адреса	73	-

Таблица 2. Анализ обращаемости пациентов к врачу-эндокринологу и процент оперативных вмешательств за 2014–2025 гг. в БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии

Год	Количество пациентов, обратившихся к врачу-эндокринологу	Оперативное лечение, %
2025	223	11,2 (n=25)
2024	353	12,1 (n=43)
2023	315	13 (n=41)
2022	201	2,5 (n=5)
2021	132	0,7 (n=1)
2020	178	3,4 (n=6)
2019	113	5,3 (n=6)
2018	38	21 (n=8)
2017	63	15,9 (n=10)
2016	104	12,5 (n=13)
2015	77	10,4 (n=8)
2014	40	40 (n=4)

и г. Новочебоксарск (93 случая; 10,9%), что соответствует концентрации распределения лечебно-профилактических учреждений и доступности современных диагностических технологий. При расчете на численность населения наиболее высокие показатели распространенности отмечаются в Чебоксарском районе (0,12%), Канашском (0,1%) и Батыревском (0,1%) муниципальных округах. Отдельно следует отметить 73 случая без указания адреса практического проживания, что требует уточнения данных для совершенствования системы учета.

По состоянию на сентябрь 2025 г. в БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии под диспансерным наблюдением с установленным диагнозом первичного гиперпаратиреоза состоит когорта из 550 пациентов. Распределение пациентов по полу (11,1% мужчин и 88,9% женщин) в исследованной выборке отражает известную предрасположенность к ПГПТ среди лиц женского пола, особенно в постменопаузальном периоде.

Наблюдается значительный рост общей обращаемости с 2018 г. (38 пациентов) до пиковых значений в 2024 (353 пациента) и 2025 (223 пациента) гг. (табл. 2). Это может свидетельствовать как о повышении выявляемости эндокринных патологий, так и о расширении охвата медицинской помощью. В начальный период (2014–2018 гг.) процент оперативных вмешательств был высоким и крайне вариабельным (от 15,9 до 40%), что, вероятно, связано с малым абсолютным числом пациентов (n=38–104). Резкое снижение доли оперативного лечения в 2019–2021 гг. до 0,7–5,3% было обусловлено ограничением плановой хирургической помощи в связи с пандемией COVID-19, что совпало с периодом роста общей обращаемости. Начиная с 2022 г., отмечается рост абсолютного числа оперированных пациентов (с n=5 до n=43) в связи с открытием хирургического отделения, профилирующегося на лечении патологии эндокринной системы. Значимый прирост количества выполненных паратиреоидэктомий связан также с выстроенной системой преемственности в оказании медицинской помощи. Созданные клиничко-организацион-

ные связи с ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары) и БУЧР «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, а также функционирование в структуре госпиталя центра профилактики мочекаменной болезни способствуют активному выявлению и направлению пациентов с осложненными формами ПГПТ для хирургического лечения. Это говорит о становлении стабильной и отлаженной системы отбора пациентов на хирургическое лечение, которая функционирует на фоне высокой общей нагрузки. Хирургическая тактика определялась характером поражения: при солитарной аденоме с верифицированной топической диагностикой выполнялась селективная паратиреоидэктомия; при множественном поражении паращитовидных желез проводилась билатеральная ревизия с последующим удалением всех патологически измененных желез.

За период с 2022 по 2024 гг. доля впервые в жизни установленных диагнозов первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в исследуемой когорте составила 5%.

После анализа всех обследованных пациентов с 2014 по 2024 гг. была сделана разбивка пациентов на следующие группы: с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) со определенной топической диагностикой и требующих хирургического вмешательства — 170 человек, вторая группа с первичным гиперпаратиреозом, которым требовалось наблюдение и консервативное лечение у эндокринолога — 88 человек, третья группа со вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), которым требовалось наблюдение и консервативное лечение у эндокринолога — 81 человек, четвертая группа пациентов с гиперпаратиреозом (ГПТ) — 163 человека, которым требовалось дообследование для определения дальнейшей тактики лечения.

Среди 170 прооперированных пациентов большинство (152 человека, или 89,4%) составили женщины, в то время как на долю мужчин пришлось 18 случаев (10,6%). Было выделено две группы в зависимости от уровня кальция в крови, гиперкальциемическая

Таблица 3. Распределение прооперированных пациентов с ПГПТ по полу и клинической форме в БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии за 2014–2025 гг.

Пол	Количество пациентов с гиперкальциемической формой ПГПТ	Количество пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ	Количество пациентов
Женский	107	45	152
Мужской	13	5	18

форма преобладает по распространенности над нормокальциемической формой ПГПТ (табл. 3).

По результатам исследования среди осложнений первичного гиперпаратиреоза классические органические проявления были представлены остеопорозом, верифицированным у 38,2% (n=65) пациентов, низкотравматическими переломами — 18,2% (n=31), нефролитиазом, диагностированным у 16,5% (n=28), конкрементами мочевого пузыря 0,6% (n=1). Особое внимание привлекает распространенность кардиоваскулярных осложнений, которая достигла 40% (n=68), в их структуре абсолютно преобладала артериальная гипертензия (94,1%, n=64), также отмечались ишемическая болезнь сердца (n=10), гипертрофия левого желудочка (n=3), а также единичные случаи кальцификации сосудов и клапанов сердца, острого инфаркта миокарда и атриовентрикулярной блокады (n=1).

Структура послеоперационных осложнений представлена следующим образом: кровотечение из послеоперационной раны в первые сутки послеудаления околощитовидных желез — у 1 пациента (0,6%), с целью остановки кровотечения была выполнена ревизия раны, рецидивов не наблюдалось. Парез возвратного гортанного нерва наблюдался у одного пациента (0,6%). Среди жалоб пациенты отмечали дисфонию и затрудненное дыхание при физической нагрузке. За больными было установлено динамическое наблюдение, через 3–6 месяцев полное восстановление функции возвратного гортанного нерва и отсутствие жалоб. Гипопаратиреоз обнаружен у 3 пациентов (1,8%), их беспокоили судороги и мышечные спазмы. Синдром «голодных костей» выявлен у 2 пациентов (1,2%), больные жаловались на боль в костях и суставах, быструю утомляемость, слабость.

Зарегистрировано 7 (4,1%) случаев рецидива гиперпаратиреоза. В структуре рецидивов в 2 случаях заболевание рецидивировало в течение первого года после операции, а в 5 случаях была выявлена персистенция заболевания, обусловленная наличием аденомы контралатеральной паращитовидной железы. При анализе случаев рецидива ПГПТ скрининг на МЭН1-ассоциированный гиперпаратиреоз не выполнялся, решение обусловлено отсутствием клинических предпосылок для данного синдрома. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано указаний на многоочаговый характер поражения паращитовидных желез во время первичной операции, сопутствующих нейроэндокринных опухолей или поражения гипофиза, а такжеотягощенного семейного анамнеза в отношении МЭН1. Кроме того, возрастная структура данной подгруппы не соответствовала типичному для МЭН1 молодому возрасту манифестации.

Гистологический анализ операционного материала у пациентов подтвердил наличие доброкачественных

аденом паращитовидных желез. Структура гистологических вариантов была следующей: аденомы, состоящие из главных клеток, выявлены в 91 случае (53,5%), из светлых клеток — в 29 случаях (17,2%), смешанные формы — в 21 случае (12,1%), гиперплазия паращитовидных желез — в 29 случаях (17,2%).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследования Мокрышевой Н.Г., Мирной С.С., Добревой Е.А. и др. отмечается рост выявляемости ПГПТ в РФ по сравнению с 2016 г., что связано с активным началом работы по регистрации пациентов в регионах [1]. Общая численность пациентов с ПГПТ в регистре на 31.12.2017 г. составила 1914 человек (0,001% населения РФ), средний возраст пациентов на момент установки диагноза составил 55,6±10 лет. Из-за отсутствия полномасштабных данных по эпидемиологии заболеваний околощитовидных желез (первичного гиперпаратиреоза и гипопаратиреоза) разработка и ведение соответствующих медицинских регистров с возможностью удаленного сбора информации из разных регионов являются крайне перспективным направлением. Эта инициатива обладает высокой практической и научной ценностью.

Авторы отмечают высокую концентрацию зарегистрированных случаев заболеваний паращитовидных желез в Чебоксарах и Новочебоксарске, которая объясняется группами факторов. В Чебоксарах расположен единственный в республике Республиканский эндокринологический диспансер, куда направляются пациенты со всей Чувашии для диагностики, хирургического лечения и динамического наблюдения, что приводит к концентрации в столице зарегистрированных случаев. Кроме того, в крупных городах выше доступность современных лабораторных исследований: в Чебоксарах и Новочебоксарске активно проводится определение уровня паратгормона и кальция в крови, в то время как в районах определение кальция часто не входит в рутинный биохимический анализ, что приводит к поздней диагностике.

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о наличии значительного дисбаланса микроэлементов в водных источниках Чувашской Республики, что может выступать дополнительным фактором риска развития первичного гиперпаратиреоза [14]. Наиболее выраженные нарушения минерального состава водных ресурсов зафиксированы в урбанизированных территориях (г. Чебоксары, г. Новочебоксарск) и отдельных муниципальных образованиях (Батыревский, Канашский, Чебоксарский районы), что формирует зоны повышенного экологического риска для населения. Ключевым

механизмом развития заболевания является избыточное содержание лития в воде, который снижает чувствительность кальций-чувствительных рецепторов паращитовидных желез, приводя к компенсаторной повышенной секреции паратормона. Дополнительными факторами выступают дисбаланс фтора и бора, нарушающих нормальный обмен кальция в организме. Значительный вклад в экологическое неблагополучие вносят промышленные предприятия Чебоксар и Новочебоксарска, осуществляющие выбросы хлора, формальдегида и тяжелых металлов. Эти вещества обладают доказанным повреждающим действием на эндокринную систему и могут способствовать развитию патологии паращитовидных желез.

Данная структура распространения позволяет сделать вывод о наибольшей охваченности медицинским учетом городского населения республики, в то время как в районах сохраняется необходимость усиления работы по выявляемости и регистрации пациентов.

Данные по Тюменской области демонстрируют сходную с нашей когортой возрастную структуру (средний возраст $60 \pm 11,05$ года) и выраженное преобладание женщин (94,0%) среди пациентов с ПГПТ [15]. Ключевым отличием является более высокая доля манифестных форм (80,1%), что может указывать на более позднюю диагностику в регионе, а также на потенциальные различия в диагностических подходах. Особого внимания заслуживает высокая частота кардиоваскулярных осложнений (артериальная гипертензия — 86,9%, ИБС, ГЛЖ — 68,1%), что подтверждает системное влияние ПГПТ и подчеркивает необходимость включения оценки кальциевого обмена в алгоритм обследования пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Выявленный повсеместный дефицит витамина D (у 68% обследованных) согласуется с общероссийскими тенденциями и является значимым модифицируемым фактором, требующим коррекции.

Проведенный анализ в БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии демонстрирует значительный рост выявляемости первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в Чувашской Республике, что, вероятно, связано с улучшением диагностических возможностей и повышением настороженности врачей в отношении данной патологии. Выявленное гендерное распределение (11,1% мужчин и 88,9% женщин) полностью соответствует общемировым эпидемиологическим данным о значительном преобладании ПГПТ среди женщин, особенно в постменопаузальном пери-

оде. Низкий процент (5%) впервые установленных диагнозов в общей когорте за последние три года косвенно указывает на накопление значительного контингента пациентов с длительно текущим заболеванием, что требует дальнейшего изучения отдаленных исходов и оптимизации системы диспансерного наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение Всероссийского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом. В Чувашской Республике позволило впервые получить эпидемиологические данные. Установленная распространенность патологии составила 73,4 случая на 100 000 населения на 2025 г.

Выявлена неравномерность географического распределения пациентов с максимальной концентрацией случаев в г. Чебоксары и г. Новочебоксарск, что объясняется доступностью специализированной помощи, возможным влиянием неблагоприятных экологических факторов, включая дисбаланс микроэлементов (лития, бора) в водных источниках.

Анализ динамики обращаемости в БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Минздрава Чувашии выявил значительный рост выявляемости первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в период с 2018 по 2024 гг., что свидетельствует об улучшении диагностических возможностей и расширении охвата медицинской помощью.

Регистр доказал свою практическую ценность как инструмент для мониторинга заболеваемости, планирования хирургической помощи и проведения научных исследований, однако требует дальнейшего развития для улучшения охвата и уточнения данных, особенно в районах республики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы сообщают, что не имеют финансовых, личных или профессиональных интересов, которые могли бы повлиять на данное исследование.

Вклад 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. Мокрышева Н.Г., Ковалева Е.В., Еремкина А.К. Регистры заболеваний околощитовидных желез в Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 4-7. [Mokrysheva NG, Kovaleva EV, Eremkina AK. Registries of parathyroid glands diseases in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):4-7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12803>
2. Sell J, Ramirez S, Partin M. Parathyroid Disorders. *Am Fam Physician*. 2022;105(3):289-298
3. Bandeira F, de Moura Nóbrega J, de Oliveira LB, Bilezikian J. Medical management of primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):689-693. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-399700000558>.
4. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033–16033. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.33>
5. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №4. — С.60-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>

6. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561–3569. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
7. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):33–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.12.001>
8. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018;391(10116):168–178. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)
9. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3580–3594. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1415>
10. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, et al. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293–2314. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.467777>
11. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А. и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. *Проблемы Эндокринологии.* 2019;65(5):300–310.
12. Hedman A, Nilsson M, Lundgren E, et al. The Swedish National Quality Register for Primary Hyperparathyroidism. *Läkartidningen.* 2023;120:2365 doi: <https://doi.org/10.14341/probl10126>
13. Nilsson M. Impact of Surgery for Primary Hyperparathyroidism. [Doctoral Thesis (compilation), Department of Clinical Sciences, Lund]. LundUniversity, FacultyofMedicine. 2023. 215 с.
14. Айзетуллава Г.Р., Осипов В.Ф., Кузнецова Е.Г., Огурцов А.А. Влияние окружающей среды: соотношения микроэлементов как фактор развития первичного гиперпаратиреоза в Чувашской Республике. 2025. – Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. № 1 – С. 11–15. doi: <https://doi.org/10.17513/mjpf.13685>
15. Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Тарасенко В.В., Никулин М.О. Клинико-лабораторные особенности первичного гиперпаратиреоза в Тюменской области: ретроспективные данные трехлетнего наблюдения. // *Остеопороз и остеопатии.* — 2023. — Т.26. — №1 — С. 24–30. [Avdeeva VA, Suplotova LA, Tarasenko VV, Nikulin MO. Clinical and laboratory features of primary hyperparathyroidism in Tyumen region: retrospective data of a three-year follow-up. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2023;26(1):24–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13124>

Рукопись получена: 20.09.2025. Одобрена к публикации: 26.10.2025. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Айзетуллава Гузель Рафаиловна**, к.м.н. [Aizetullova Guzel Rafailovna, Candidate of Medical Sciences]; адрес: Россия, 428000, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский проспект, 49 [address: The Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovsky prospekt 49, 428000, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9597-4145>; SPIN-код: 8250-9300; e-mail: daniyarchik2010@mail.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н., профессор [Sleptsov Ilya Valerievich, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664x>; e-mail: newsurgery@yandex.ru

Осипов Владимир Федорович, к.м.н. [Osipov, Vladimir Fedorovich, Candidate of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2409-5734>; e-mail: rkgvv@med.cap.ru

Балтримас Влада Сергеевна, студент [Baltrimas Vlada Sergeevna, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9374-1577>; e-mail: vladabaltrimas3012@gmail.com

Иванова Анастасия Сергеевна, студент [Ivanova Anastasia Sergeevna, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1118-4998>; e-mail: Nasta.Frolova.Flora@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Айзетуллава Г.Р., Слепцов И.В., Осипов В.Ф., Балтримас В.С., Иванова А.С. Анализ эпидемиологических показателей заболеваний паращитовидных желез в Чувашской республике на основе данных регистра // *Проблемы эндокринологии.* — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 12–18. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13663>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aizetullova GR, Sleptsov IV, Osipov VF, Baltrimas VS, Ivanova AS. Analysis of epidemiological indicators of parathyroid gland diseases in the Chuvash republic based on registry data. *Problems of endocrinology.* 2026;72(3):12–18. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13663>

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ



© Н.М. Платонова¹, Р.М. Габидуллаев¹, Д.Р. Махачев², А.А-Ю. Дотдуйев², Д.А. Полякова², Д.А. Мухина², З.А. Бельбекова², В.В. Майер², А.С. Хадзиев³, Е.А. Трошина¹

¹ НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия

³ Ингушский государственный университет, Магас, Россия

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — наиболее частая из потенциально излечимых причин вторичной артериальной гипертензии и независимый фактор риска хронической болезни почек (ХБП). Обзор фокусируется на патофизиологических механизмах почечного поражения при ПГА, включая активацию минералокортикоидных рецепторов, негеномные сигнальные пути через GPER, усиление окислительного стресса и экспрессию провоспалительных и профибротических медиаторов (TGF- β 1, NF- κ B, NLRP3). Показано, что хронический избыток альдостерона инициирует повреждение подоцитов, микроваскулярную дисфункцию и интерстициальный фиброз, приводящие к снижению скорости клубочковой фильтрации и прогрессированию ХБП.

Обсуждаются генетические детерминанты (мутации KCNJ5, ATP1A1, CACNA1D), ассоциированные с более выраженным почечным ремоделированием, и диагностические биомаркеры (L-FABP, KIM-1, микроальбуминурия), отражающие ранние стадии повреждения нефронов. Сравнительный анализ хирургического и медикаментозного лечения демонстрирует, что адреналэктомия обеспечивает более стойкую нефропротекцию, тогда как терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов требует динамического контроля функции почек. Особое внимание уделено новым стратегиям таргетной терапии, включая нестероидные антагонисты и ингибиторы альдостеронсинтазы (баксдростат). Обзор объединяет молекулярные и клинические аспекты альдостерон-индуцированного почечного повреждения, подчеркивая значение ранней диагностики и персонализированных подходов к предотвращению прогрессирования ХБП у пациентов с ПГА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперальдостеронизм; почка; альдостерон; альбуминурия; скорость клубочковой фильтрации; антагонисты минералокортикоидных рецепторов; адреналэктомия.

PRIMARY ALDOSTERONISM AS AN INDEPENDENT FACTOR OF KIDNEY DAMAGE. POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGIES AND RESEARCH PROSPECTS

© Nadezhda M. Platonova¹, Ramazan M. Gabibullaev¹, Dalgat R. Makhachev², Akhmat Yu. Dotdueva², Diana A. Polyakova², Daria A. Mukhina², Zarema A. Belbekova², Violetta V. Mayer², Anzor S. Khadziev³, Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Ingush State University, Magas, Russia

Primary aldosteronism (PA) is the most common curable cause of secondary hypertension and an independent risk factor for chronic kidney disease (CKD). This review focuses on the pathophysiological mechanisms of aldosterone-induced renal injury, including mineralocorticoid receptor activation, nongenomic signaling via GPER, oxidative stress, and the upregulation of profibrotic and inflammatory mediators such as TGF- β 1, NF- κ B, and NLRP3. Chronic aldosterone excess leads to podocyte injury, microvascular dysfunction, and interstitial fibrosis, resulting in decreased glomerular filtration rate and CKD progression.

Genetic mutations (KCNJ5, ATP1A1, CACNA1D) and tubular stress biomarkers (L-FABP, KIM-1, microalbuminuria) are discussed as key factors of early nephron injury. Comparative clinical data show that adrenalectomy provides superior nephroprotection compared to pharmacological blockade, while long-term therapy with mineralocorticoid receptor antagonists requires careful renal monitoring. Emerging therapeutic strategies, including nonsteroidal MR antagonists and aldosterone synthase inhibitors (baxdrostat), offer new prospects for targeted nephroprotection.

By integrating molecular and clinical evidence, this review highlights the central role of aldosterone in renal pathology and emphasizes early detection and personalized treatment approaches to prevent CKD progression in patients with PA.

KEYWORDS: hyperaldosteronism; kidney; aldosterone; albuminuria; glomerular filtration rate; mineralocorticoid receptor antagonists; adrenalectomy.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — наиболее частая из потенциально излечимых причин вторичной артериальной гипертензии и встречается, по разным данным, у 5–13% пациентов с повышенным артериальным давлением. Избыточная секреция альдостерона не только поддерживает неконтролируемую гипертензию, но и оказывает прямое негативное воздействие на органы-мишени, в первую очередь на почки. ПГА остается недодиагностированным у значительной части пациентов, особенно при сочетании с хронической болезнью почек (ХБП), что откладывает начало терапии и повышает риск прогрессирования нефропатии. Усиление внимания к этой проблеме обусловлено тем, что своевременная диагностика и лечение ПГА способны не только нормализовать артериальное давление, но и предотвратить развитие необратимых структурных изменений в почках, тем самым улучшая долгосрочный прогноз [1, 2].

Цель данного обзора — представить современные данные о почечном поражении при ПГА, охватив ключевые патофизиологические механизмы, клинические проявления, результаты исследований, терапевтические подходы — от хирургического лечения до применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов и новых таргетных стратегий — и определить перспективные направления дальнейших исследований.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ

Хронический избыток альдостерона при первичном гиперальдостеронизме вызывает выраженные функциональные и морфологические изменения в клубочковом аппарате. Активация минералокортикоидных рецепторов (MR) в нефроне и сосудистом эндотелии приводит к натрий- и объёмзависимой гиперволемии, снижению чувствительности тубулогломерулярной обратной связи и, как следствие, к гломерулярной гиперfiltrации — одному из ранних проявлений заболевания. На этом этапе часто выявляются повышенная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и микроальбуминурия, маскирующие начальное структурное повреждение.

Дополнительным фактором, играющим ключевую роль в патогенезе гиперfiltrации и задержки натрия, является влияние альдостерона на эпителиальные каналы и насосы, обеспечивающие транспорт электролитов в дистальных отделах нефрона. Через активацию минералокортикоидных рецепторов в главных клетках собирательных трубочек альдостерон усиливает экспрессию и активность эпителиального натриевого канала (ENaC), расположенного на апикальной мембране, что способствует реабсорбции натрия из просвета канальца. Образующийся трансэпителиальный градиент натрия поддерживает гиперволемиию и внутриклубочковую гипертензию. На базолатеральной мембране в этом процессе участвует натрий-калиевый насос (Na^+/K^+ -АТФаза), который активно транспортирует натрий в интерстициальное пространство в обмен на калий. При гиперальдостеронизме наблюдается повышение активности и плотности Na^+/K^+ -АТФазы, что дополнительно усиливает задержку натрия и потерю калия. Эти процессы ведут

к формированию гипокалиемии и нарушению тубулогломерулярной обратной связи, усиливая давление-зависимое повреждение почек [3].

Морфологические исследования почечных биоптатов у пациентов с ПГА демонстрируют, что даже при сохранной СКФ наблюдаются гипертрофия клубочков, утолщение капиллярных стенок, гиалиноз артериол и сегментарный гломерулосклероз. Ключевым звеном этих изменений считается повреждение подоцитов — клеток, обеспечивающих целостность фильтрационного барьера. Альдостерон нарушает организацию подоцитарного цитоскелета, повышает проницаемость базальной мембраны и способствует развитию альбуминурии. Нарушение эндотелиальной функции, в частности снижение активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), усиливает локальную вазоконстрикцию эфферентных артериол и повышает внутриклубочковое давление, что дополнительно поддерживает гиперfiltrацию и ускоряет ремоделирование сосудистого русла. Морфологически этот процесс проявляется гипертрофией и склерозом клубочков, являющихся предикторами снижения фильтрационной функции и прогрессирования ХБП при ПГА [4, 5] (рис. 1).



Рисунок 1. Патогенез почечного повреждения при первичном гиперальдостеронизме.

Примечания: MR — минералокортикоидные рецепторы; ROS — активные формы кислорода; NF-κB — ядерный фактор каппа В; NLRP3 — NOD-подобный рецептор семейства NLR; IL-1β — интерлейкин-1β; IL-18 — интерлейкин-18; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1; α-SMA — α-гладкомышечный актин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек.

Независимо от уровня артериального давления, альдостерон оказывает прямое провоспалительное и про-фибротическое действие на почечную ткань. Активация МР в эпителии дистальных извитых канальцев стимулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к ремоделированию интерстиция. Центральную роль в этом процессе играет трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), активация которого при избытке альдостерона происходит как геномными, так и негеномными путями. Повышение экспрессии TGF- $\beta 1$ иницирует путь Smad2/3, индуцирует фибробластную трансформацию и продукцию коллагена I и III типов, формируя интерстициальный фиброз [6].

Альдостерон стимулирует образование реактивных форм кислорода (ROS), активирует NF- κ B и повышает секрецию хемокинов, включая MCP-1, что способствует инфильтрации макрофагов M1-фенотипа и поддерживает хроническое воспаление. В этих условиях формируется порочный круг: ROS-зависимая активация инфламматорной рецепции NLRP3 усиливает секрецию IL-1 β и IL-18, что способствует апоптозу канальцевых клеток и прогрессированию фиброза [7].

Наряду с классическими геномными эффектами альдостерон реализует негеномные действия, которые играют важную роль в патогенезе почечного и сосудистого повреждения. В отличие от медленно развивающихся геномных эффектов, опосредованных активацией ядерных минералокортикоидных рецепторов и транскрипцией генов, негеномные эффекты возникают в течение секунд–минут и не требуют синтеза новых белков. Эти быстрые сигнальные события активируются через мембранно-связанные рецепторы, включая G-белок-связанные рецепторы, такие как GPER (G-protein-coupled estrogen receptor), но также и иные рецепторы — например, рецепторы к эпидермальному фактору роста (EGFR), рецепторы тирозинкиназного типа, и модифицированные формы МР, локализованные вне ядра [8].

Негеномные эффекты альдостерона включают быстрый приток ионов натрия и кальция, активацию вторичных мессенджеров (cAMP, IP3), стимуляцию сигнальных каскадов (PI3K/Akt, ERK1/2), а также модуляцию эндотелиальной функции. В частности, они приводят к активации NADPH-оксидазы, повышению продукции реактивных форм кислорода (ROS), снижению активности эндотелиальной NO-синтазы и вазоконстрикции. Эти процессы развиваются независимо от транскрипционных механизмов и могут усиливаться на фоне хронической стимуляции альдостероном. При этом их влияние на почечную гемодинамику и ремоделирование канальцев оказывается значимым даже при нормальном уровне артериального давления [9].

Важно, что негеномные эффекты альдостерона, в отличие от геномных, могут сохраняться при применении классических антагонистов минералокортикоидных рецепторов, таких как спиронолактон. Это связано с тем, что GPER и другие мембранные мишени не блокируются этими препаратами, что представляет собой потенциальную терапевтическую проблему при ПГА. Отсутствие ингибирования этих путей может способствовать продолжающемуся фиброзу, воспалению и нарушению ионного транспорта, несмотря на прием МР-блокаторов.

Учитывая это, перспективным направлением является разработка препаратов, способных блокировать как геномные, так и негеномные эффекты альдостерона [10].

Наряду с избытком альдостерона, важную роль в патогенезе нефропатии при ПГА играет дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), характеризующийся снижением активности ренина и уровня ангиотензина II. В нормальных условиях ангиотензин II регулирует тонус эфферентной артериолы и участвует в поддержании гломерулярной фильтрации, особенно при гиповолемии. При ПГА подавление ренина и ангиотензина II приводит к дисрегуляции афферентно-эфферентного баланса, снижению эфферентного сопротивления и развитию внутриклубочковой гипертензии.

На фоне низкого ангиотензина II уменьшается контррегуляция эффекта альдостерона, что способствует его преобладанию в тканях-мишенях. Это состояние, получившее название «Автономная гиперсекреция альдостерона» (inappropriate aldosterone excess), усиливает минералокортикоидное действие даже при нормальном или погранично повышенном уровне гормона. Такой дисбаланс способствует нарушению тубулогломерулярной обратной связи, ухудшает ауторегуляцию почечного кровотока и ускоряет структурное повреждение нефронов. Помимо этого, снижение ангиотензина II сопровождается угнетением продукции вазоактивных простагландинов, дополнительно снижая компенсаторные механизмы, защищающие почки от гипоперфузии. В исследовании подчеркивается, что неадекватно высокий уровень альдостерона при низком ренине усиливает профибротические сигнальные каскады и способствует накоплению внеклеточного матрикса, что ускоряет прогрессирование интерстициального фиброза [11].

Эти патофизиологические изменения находят отражение в клинических наблюдениях, демонстрирующих связь между уровнем альдостерона и признаками раннего почечного повреждения у пациентов с ПГА. Клинические наблюдения Nakamura и соавт. (2021, *Clinical Endocrinology*) подтверждают, что повышение уровня альдостерона в плазме коррелирует с биохимическими маркерами тубулярного и гломерулярного повреждения у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, что указывает на клиническую значимость этих механизмов. Дополнительным фактором прогрессирования почечного поражения выступает гипокалиемия, усугубляющая эндотелиальную дисфункцию, снижающая почечный кровоток и вызывающая ишемические изменения паренхимы. Совокупность МР-зависимых и GPER-опосредованных сигналов, ROS-индуцированного стресса и хронического воспаления формирует патофизиологическую основу тубулоинтерстициального фиброза и утраты функции нефронов [12].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ

Современные молекулярно-генетические данные свидетельствуют, что при первичном гиперальдостеронизме, связанном с определенными соматическими мутациями в клетках клубочковой зоны надпочечников — прежде всего *KCNJ5*, *ATP1A1* и *CACNA1D*, — выраженность сосудистого и почечного повреждения может быть выше, чем при спорадических формах заболевания. В обзоре

Turcu и соавт. (2022, *Nature Reviews Endocrinology*) подчеркивается, что эти мутации ассоциированы с гиперсекрецией альдостерона, активацией минералокортикоидных рецепторов и усиленным ремоделированием тканей-мишеней, что создает предпосылки для раннего структурного повреждения почек [13].

На этом фоне особое внимание привлекают исследования, направленные на выявление молекулярных маркеров скрытого почечного поражения. У пациентов с ПГА отмечаются повышенные уровни мочевых маркеров канальцевого повреждения — N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, L-FABP и KIM-1, — а также микроальбуминурия при сохранной скорости клубочковой фильтрации. Эти изменения рассматриваются как проявление субклинического поражения канальцевого эпителия, часть которых обратима после устранения гиперальдостеронизма.

В проспективной работе Wu и соавт. (2023, *Journal of the American Heart Association*) установлено, что исходная концентрация L-FABP в моче обладает прогностическим значением: более высокие ее уровни ассоциировались с риском снижения скорости клубочковой фильтрации в течение 12 месяцев после лечения. Эти данные подчеркивают роль L-FABP как потенциального маркера ранней диагностики и стратификации риска прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с ПГА [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ПГА

Поражение почек при первичном гиперальдостеронизме часто проявляется микроальбуминурией, даже при нормальной или повышенной СКФ. У пациентов с ПГА экскреция альбумина с мочой достоверно выше, чем при эссенциальной гипертензии аналогичной степени, что отражает нарушение целостности клубочкового фильтра под действием избытка альдостерона и внутриклубочковой гиперфильтрации. После устранения гиперальдостеронизма — хирургическим путем или назначением антагонистов минералокортикоидных рецепторов (AMP) — альбуминурия обычно существенно снижается, что подтверждает обратимость ранних изменений [15].

У многих пациентов после лечения наблюдается временное снижение СКФ — так называемый дип фильтрации. Это не свидетельствует о почечном повреждении, а отражает нормализацию ранее существовавшей гиперфильтрации. Чем выраженнее этот спад после коррекции гиперальдостеронизма, тем благоприятнее последующий прогноз: скорость снижения функции почек в динамике замедляется. Таким образом, умеренное (на 10–15%) снижение СКФ в сочетании с уменьшением альбуминурии расценивается как признак восстановления гломерулярной авторегуляции и нефропротективного эффекта терапии [16].

Как показано в исследовании Fernández-Argüeso и соавт. (2021, *Endocrine*), пациенты с первичным гиперальдостеронизмом имеют значительно более высокий риск развития и прогрессирования хронической болезни почек по сравнению с больными эссенциальной гипертензией. У них чаще выявляются сниженная СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²), повышение уровня креатинина и более быстрый темп ее снижения. Эти данные подтверждают, что ПГА является независимым фактором риска прогрес-

сирования ХБП, обусловленным не только повышенным артериальным давлением, но и прямыми нефротоксическими эффектами альдостерона [17].

Помимо гемодинамических нарушений, ключевую роль играет сосудистая дисфункция. Альдостерон снижает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и нарушает регуляцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). На ранних стадиях избыток гормона вызывает гиперэкспрессию VEGF и повышение проницаемости капилляров, тогда как при стойком оксидативном стрессе наблюдается подавление ангиогенеза и апоптоз эндотелиоцитов. Эти процессы приводят к нарушению микроангиогенеза, интерстициальной гипоксии и ремоделированию сосудов, формируя морфологическую основу хронического фиброза почечной паренхимы [18].

Даже после успешного устранения гиперальдостеронизма у части пациентов функция почек продолжает снижаться. Метаанализ показал, что долгосрочная динамика СКФ после лечения зависит от возраста, пола, исходного уровня давления, концентрации калия и степени контроля артериальной гипертензии. Сохранение повышенного давления после терапии является ключевым прогностическим фактором ухудшения функции почек. В исследовании Haze и соавт. (2022, *Journal of Human Hypertension*) достижение целевого систолического давления <130 мм рт.ст. через шесть месяцев после лечения ПГА ассоциировалось с более благоприятной динамикой СКФ [19].

Кроме того, у пациентов с ПГА часто наблюдается нарушение циркадного профиля давления («non-dipper»-паттерн) с отсутствием ночного снижения и повышенной ночной нагрузкой, что дополнительно ускоряет почечное повреждение. Суточное мониторирование демонстрирует более высокие среднесуточные и ночные значения давления у больных ПГА по сравнению с эссенциальной гипертензией при сопоставимой терапии. Эти данные подчеркивают необходимость строгого контроля артериального давления, регулярного мониторинга альбуминурии и оценки СКФ для раннего выявления прогрессирования ХБП у пациентов с ПГА [20].

Дополнительными проявлениями ПГА, связанными с нарушением водно-электролитного баланса, могут быть полиурия и никтурия. Эти симптомы обусловлены сочетанием факторов: повышенной фильтрационной нагрузкой, гипокалиемией, нарушающей концентрационную способность почек, и снижением секреции антидиуретического гормона в условиях гиповолемии. Нарушение функции собирательных трубочек, снижение чувствительности к вазопрессину и гипостенурия способствуют учащенному ночному диурезу, что может снижать качество жизни пациентов и требует внимания при клиническом обследовании [21, 22].

ЛЕЧЕНИЕ: ХИРУРГИЧЕСКОЕ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ — ВЛИЯНИЕ НА ПОЧКИ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Основными стратегиями лечения первичного гиперальдостеронизма являются хирургическое удаление источника гиперсекреции альдостерона (адrenalэктомия при односторонней аденоме) и длительная медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов при двусторонней гиперплазии

или невозможности оперативного вмешательства. Оба подхода эффективно снижают артериальное давление и уменьшают поражение органов-мишеней, однако их влияние на почки различается.

Хирургическое лечение устраняет причину гиперальдостеронизма и нормализует уровень гормона, что сопровождается кратковременным снижением СКФ вследствие устранения гиперфильтрации. Медикаментозная терапия блокирует эффекты альдостерона, но не подавляет его продукцию, что ведет к сохранению резидуальной гормональной активности.

Сравнительные наблюдения показали, что в долгосрочной перспективе темпы снижения СКФ после адреналэктомии ниже, чем при терапии АМР. Среднегодовое падение СКФ после хирургического лечения составляет около $-0,8$ мл/мин/ $1,73$ м², что сопоставимо с показателями при эссенциальной гипертензии, тогда как при длительном приеме спиронолактона — около $-1,6$ мл/мин/ $1,73$ м². За десятилетний период частота терминальной почечной недостаточности в группе медикаментозной терапии почти в два раза выше [23].

Совокупность данных свидетельствует, что полное устранение избытка альдостерона хирургическим путем обеспечивает более выраженную нефропротекцию, чем его фармакологическая блокада. Однако прямых рандомизированных сравнений пока нет, и выбор метода лечения определяется латеральностью процесса и общим состоянием пациента. На основании данных проспективных и обзорных исследований, проведенных Ahmed и соавт. (2022), представлена сравнительная характеристика влияния хирургического и медикаментозного лечения с использованием АМР на функцию почек у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом на примере спиронолактона (таблица 1).

Как показано в международном когортном исследовании Monticone и соавт. (2025, *Lancet Diabetes & Endocrinology*), спиронолактон остается основным препаратом медикаментозной терапии первичного гиперальдостеронизма. Он эффективно снижает артериальное давление и устраняет гипокалиемию у большинства пациентов с двусторонней гиперплазией надпочечников. Поддерживающие дозы обычно составляют

25–50 мг/сут, однако повышение доз ограничивается риском побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными явлениями терапии спиронолактоном являются антиандрогенные эффекты — гинекомастия, снижение либидо у мужчин и менструальные нарушения у женщин. В упомянутом исследовании гинекомастия наблюдалась примерно у 6–8% мужчин, особенно при дозах ≥ 50 мг/сут. Еще одним значимым осложнением является гиперкалиемию: при сохранной функции почек тяжелые формы встречаются редко, однако легкое повышение концентрации калия регистрируется у 15–20% пациентов, что требует регулярного контроля электролитов и почечной функции [24].

К факторам риска гиперкалиемии относятся исходная хроническая болезнь почек, сахарный диабет, пожилой возраст и сопутствующий прием ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. Эти наблюдения согласуются с данными Bakris и соавт. (2020, *New England Journal of Medicine*), где в исследовании FIDELIO-DKD было показано, что аналогичные факторы повышают риск гиперкалиемии при терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов. В связи с этим контроль калия и СКФ рекомендуется проводить через 1–2 недели после начала лечения, затем на 8–12-й неделе и далее каждые 3–6 месяцев, в зависимости от риска [25].

Как показывают наблюдения, преимущества адреналэктомии перед длительной медикаментозной терапией АМР особенно очевидны у пациентов с ПГА и сопутствующей хронической болезнью почек, где риск гиперкалиемии ограничивает возможность полноценной блокады МР [23]. У данной категории больных риск развития гиперкалиемии существенно ограничивает возможности достижения полноценной блокады МР с помощью фармакотерапии. Клинические данные и результаты обзорных исследований свидетельствуют о том, что длительная терапия спиронолактоном сопряжена с риском развития дозозависимых эндокринных нежелательных явлений (таких как гинекомастия, нарушения менструального цикла), а также гиперкалиемии. Риск гиперкалиемии особенно возрастает на фоне снижения СКФ, что нередко диктует необходимость коррекции терапии — снижения дозы или перехода на селективный

Таблица 1. Влияние стратегий лечения на функцию почек при ПГА

Показатель	Адреналэктомия	Спиронолактон
СКФ (динамика)	Резкое снижение СКФ в первые месяцы (≈ 8 мл/мин/ $1,73$ м ²), затем стабилизация	Постепенное уменьшение СКФ; годовое снижение $-1,6$ мл/мин/ $1,73$ м ² , что превышает показатели при эссенциальной гипертензии
Альбуминурия	Значительное уменьшение альбуминурии (медиана $46 \rightarrow 6$ мг/г)	Умеренное снижение альбуминурии; статистически значимое улучшение не всегда достигается
Риск гиперкалиемии	Низкий; гипокалиемию исчезает после операции	Высокий; требует регулярного мониторинга калия; риск тяжелой гиперкалиемии повышается в 1,4 раза
Долгосрочные исходы	Меньший риск ХБП; улучшение контроля давления; возможна гиперурикемия и снижение СКФ $>25\%$ в 33% случаев	Риск прогрессирования ХБП выше; АМР обеспечивают нефропротекцию, но при недостаточном титровании возможно сохраняющееся повреждение

блокатор рецепторов альдостерона, эплеренон, обладающий более благоприятным профилем переносимости [26, 27].

Особое внимание в контексте безопасности терапии заслуживает внимание частота развития гиперкалиемии у пациентов с ПГА и сопутствующей ХБП. Метаанализ данных клинических наблюдений показал, что кумулятивная частота дозозависимой гиперкалиемии, явившейся основанием для пересмотра схемы лечения спиронолактоном, в исследуемой когорте пациентов с ПГА составляет 5–20% [24]. У пациентов с ХБП риск существенно выше: согласно консенсусу KDIGO, снижение СКФ <45 мл/мин увеличивает вероятность гиперкалиемии при приеме АМР в 2–3 раза, а уровень калия $\geq 5,5$ ммоль/л регистрируется до 20–30% случаев в зависимости от дозировки и сопутствующей терапии [28]. Таким образом, сочетание ПГА и ХБП формирует когорту наибольшего риска развития гиперкалиемии на фоне терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР). Данная категория пациентов требует особенно тщательного мониторинга уровня калия и осторожного, постепенного титрования дозы препарата.

У пациентов с ХБП и сердечно-сосудистой коморбидностью ключевую роль в коррекции сохраняющейся гиперкалиемии приобретают современные калий-связывающие препараты — патиомер и циклосиликат циркония натрия. Их применение позволяет не отменять жизненно важную терапию ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и АМР, а оптимизировать и поддерживать ее на эффективном уровне [28, 29].

В контексте подбора терапии АМР важным становится не только контроль электролитов, но и профиль переносимости конкретного препарата. Среди стероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов эплеренон рассматривается как альтернатива спиронолактону, обладающая более высокой селективностью к МР и сниженной активностью в отношении андрогенных и прогестагенных рецепторов. Это позволяет избежать таких побочных эффектов, как гинекомастия, снижение либидо или менструальные нарушения, характерные для терапии спиронолактоном. В недавнем исследовании Goi и соавт. (2025, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*) было проведено сравнение эплеренона и спиронолактона у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом до проведения адреналэктомии. Авторы показали, что долгосрочные почечные и клинические исходы в обеих группах были сопоставимы, однако эплеренон демонстрировал лучшую переносимость. Это прежде всего объяснялось более высокой селективностью эплеренона к минералокортикоидным рецепторам и отсутствием значимого взаимодействия с андрогеновыми и прогестагенными рецепторами, что снижало частоту гинекомастии, снижения либидо и менструальных нарушений по сравнению со спиронолактоном [26, 27].

Тем не менее даже у препаратов с улучшенным профилем переносимости, таких как эплеренон, сохраняются ограничения — прежде всего риск гиперкалиемии, особенно у пациентов с сопутствующей ХБП. В связи с этим в последние годы активное внимание привлекают нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов нового поколения, прежде всего финеренон, обладающий иным механизмом связывания с ре-

цептором и более благоприятными фармакокинетическими свойствами. По сравнению со стероидными АМР, финеренон демонстрирует более сбалансированное распределение между тканями, что снижает риск гиперкалиемии и гормональных побочных эффектов при сопоставимой эффективности.

В крупных рандомизированных исследованиях FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD, проведенных у пациентов с диабетической ХБП, финеренон продемонстрировал достоверное снижение альбуминурии, замедление снижения СКФ, а также снижение риска сердечно-сосудистых событий. Эти данные легли в основу обновленных рекомендаций Американской диабетологической ассоциации (ADA), где финеренон рекомендован в качестве второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ХБП на фоне базовой терапии ингибиторами РААС [30].

Несмотря на выраженные нефропротективные свойства финеренона, описанные преимущественно у пациентов с диабетической ХБП, данные о его применении непосредственно при первичном гиперальдостеронизме крайне ограничены. На сегодняшний день опубликованы лишь отдельные клинические наблюдения. В одном из них финеренон назначался пациенту с ПГА при непереносимости спиронолактона и эплеренона и приводил к умеренному увеличению активности ренина и уровня калия, однако контроль артериального давления оставался недостаточным [31]. В другом наблюдении после адреналэктомии и повторной гиперальдостеронемии использование финеренона позволило стабилизировать уровень калия и улучшить показатели давления, что подчеркивает потенциальную роль препарата у пациентов с ограниченными альтернативами терапии [32]. Эти наблюдения подтверждают возможность применения финеренона в отдельных клинических ситуациях, однако доказательной базы для его рутинного использования при ПГА пока недостаточно. На основании данных международных когортных исследований и клинических наблюдений были сформулированы практические рекомендации по применению спиронолактона у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом (табл. 2).

Однако выбор конкретного антагониста минералокортикоидных рецепторов должен основываться не только на эффективности, но и на профиле безопасности и переносимости. В клинической практике все чаще возникает необходимость сравнения спиронолактона с альтернативными препаратами — эплереноном и финереноном, которые различаются по степени селективности, частоте побочных эффектов и риску электролитных нарушений.

Ниже представлена сводная таблица, отражающая ключевые различия между основными АМР, применяемыми или обсуждаемыми при ПГА, и позволяющая провести их сравнительную оценку (табл. 3).

Несмотря на доказанную эффективность перечисленных выше препаратов, медикаментозная терапия не устраняет источник гиперсекреции альдостерона. Поэтому при односторонних формах заболевания хирургическое лечение остается методом выбора. Как отмечают Tang и соавт. (2021, *Journal of the Endocrine Society*), длительная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов обеспечивает контроль артериального давления и коррекцию гипокалиемии, но у части пациентов

Таблица 2. Практические рекомендации по терапии спиронолактоном

Параметр	Рекомендации
Стартовая доза	12,5 мг/сут у пациентов с нормальным уровнем калия и СКФ >45 мл/мин/1,73 м ² ; при тяжелой гипокалиемии начинать с 25 мг/сут
Титрация	Увеличивать дозу каждые 2–4 недели, ориентируясь на артериальное давление, уровень калия и активность ренина; целевой ориентир — выход ренина из супрессии (выше нижней границы нормы)
Мониторинг	Базовая оценка перед началом терапии → повтор через 1–2 недели у пациентов группы риска → универсальный контроль на 8–12-й неделе → далее каждые 3 мес (при низком риске допустимо каждые 3–6 мес); обязательный контроль при каждой титрации дозы [28]
Пороговые значения K ⁺ /СКФ	При калии 5,5–6,0 ммоль/л — уменьшить дозу и исключить препараты, повышающие калий; при калии >6,0 ммоль/л — прекратить терапию. При СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² — использовать минимальные дозы и более частый контроль [25, 28]
Действия при гиперкалиемии	Отменить или снизить дозу спиронолактона, использовать калийсвязывающие препараты, назначить диету с ограничением калия, возобновить терапию после нормализации показателей [28]

Таблица 3. Сравнительная характеристика антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Препарат	Спиронолактон	Эплеренон
Тип молекулы	Стероидный	Стероидный
Селективность к МР	Низкая (взаимодействует с андрогеновыми и прогестагенными рецепторами)	Более высокая, чем у спиронолактона
Гормональные побочные эффекты	Частые (гинекомастия, снижение либидо, менструальные нарушения)	Редкие
Риск гиперкалиемии	Выраженный, особенно при ХБП	Несколько ниже, чем у спиронолактона
Влияние на СКФ в динамике	Постепенное снижение, в среднем –1,6 мл/мин/1,73 м ² в год	Сопоставимо со спиронолактоном
Эффект на альбуминурию	Умеренное снижение, не всегда статистически значимо	Сопоставимо
Доказанная кардионефропротекция	Нет	Нет
Основные ограничения	Гинекомастия, гиперкалиемия, ограниченная переносимость	Цена, необходимость 2-кратного приема

сохраняется повышенная активность альдостерона и риск прогрессирования почечной дисфункции. В отличие от этого, адреналэктомия позволяет полностью устранить гормональную гиперпродукцию, что сопровождается стойкой нормализацией артериального давления, снижением альбуминурии и стабилизацией функции почек. В первые месяцы после операции возможно умеренное снижение СКФ, отражающее устранение гиперfiltrации, однако в дальнейшем темпы снижения функции почек становятся сопоставимыми с возрастной нормой [33].

Тем не менее у части пациентов сохраняется гипертензия, особенно при длительном анамнезе болезни или сопутствующем сахарном диабете. В этих случаях контроль давления остается ключевым детерминантом почечного прогноза. Поэтому после хирургического лечения необходим регулярный мониторинг функции почек, уровня калия и факторов метаболического риска, включая гиперурикемию, которая часто сопровождает ПГА и ухудшает почечные исходы [34, 35].

ПЕРСПЕКТИВЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На горизонте терапии первичного гиперальдостеронизма появились новые возможности, связанные с применением ингибиторов альдостеронсинтазы — препаратов, подавляющих синтез альдостерона в коре надпочечников. Как отмечает Ryu (2025, Endocrinology and Metabolism), этот класс средств способен изменить парадигму лечения, обеспечивая прямое воздействие на источник гиперсекреции гормона. В ранних клинических испытаниях Brown и соавт. (2025, New England Journal of Medicine) показали, что один из представителей группы, баксдростат, эффективно снижает уровень альдостерона и способствует нормализации артериального давления, позволяя уменьшить дозы сопутствующих антигипертензивных препаратов у большинства пациентов с ПГА. Подавление синтеза альдостерона потенциально может обеспечить нефропротекцию, сопоставимую с хирургическим

устранением источника гиперсекреции. Однако остаются нерешенными вопросы безопасности, включая риск гиперкалиемии и возможной вторичной надпочечниковой недостаточности. В ближайшие годы требуется оценка влияния ингибиторов альдостеронсинтазы на почечные исходы и определение их места в терапевтической стратегии [36, 37].

Ранняя диагностика почечного повреждения при ПГА остается сложной задачей, поскольку повышенная скорость клубочковой фильтрации вследствие гиперфильтрации может маскировать начальные структурные изменения. В этом контексте особое значение приобретают молекулярные и функциональные индикаторы, способные выявлять повреждение нефронов до развития выраженной протеинурии. Вариабельность артериального давления и отсутствие ночного снижения («non-dipper»-паттерн) у пациентов с ПГА тесно связаны с риском поражения органов-мишеней, включая почки, что подтверждает целесообразность интеграции параметров суточного профиля давления с биомаркерами канальцевого стресса и данными о генетических мутациях [38].

Создание многофакторных прогностических моделей позволит более точно оценивать индивидуальный риск прогрессирования хронической болезни почек и оптимизировать терапевтическую тактику. Стандартизированные протоколы наблюдения, включающие регулярную оценку СКФ, альбуминурии и воспалительных маркеров, должны стать неотъемлемой частью ведения пациентов с ПГА. Реализация таких подходов возможна лишь при тесном взаимодействии эндокринологов, нефрологов и кардиологов [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПГА представляет собой не только одну из наиболее частых причин вторичной артериальной гипертензии, но и самостоятельный фактор почечного повреждения. Избыточная продукция альдостерона вызывает активацию минералокортикоидных рецепторов, развитие окислительного стресса, воспаления и фиброза, что приводит к гломерулярной гиперфильтрации, альбуми-

нурии и постепенному снижению скорости клубочковой фильтрации.

После устранения гиперальдостеронизма — хирургическим путем или с применением АМР — наблюдается нормализация фильтрации и снижение альбуминурии. Хирургическое лечение обеспечивает наиболее полное восстановление гормонального баланса и ассоциируется с лучшими долгосрочными почечными исходами. Медикаментозная терапия спиронолактоном также демонстрирует выраженные нефропротективные эффекты, однако требует регулярного контроля калия и функции почек.

Появление новых нестероидных АМР, таких как финеренон, и ингибиторов альдостеронсинтазы, включая бакдростат, открывает возможности для повышения эффективности и безопасности лечения. Важным направлением остается ранняя диагностика и оценка индивидуального риска прогрессирования хронической болезни почек с использованием молекулярных маркеров (L-FABP, KIM-1) и генетических предикторов (например, мутаций *KCNJ5*).

Таким образом, своевременное выявление и коррекция гиперальдостеронизма позволяют предотвратить развитие необратимых изменений в почках и улучшить прогноз. Развитие персонализированных терапевтических стратегий и внедрение биомаркеров раннего поражения нефронов являются перспективными шагами к повышению эффективности нефропротекции у пациентов с ПГА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена при выполнении НИР в рамках государственного задания Минздрава России, пер. № 123021300098-7.

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, включая надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19. — №4. — С. 75–85 [Melnichenko GA, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Primary Aldosteronism: Diagnosis and treatment. A new perspective on the problem. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):75–85. (In Russ.)]
2. Xu M, Wei Y, Li M, et al. Primary aldosteronism results in a decline in estimated glomerular filtration rate independent of blood pressure: a case-control study. *Kidney Blood Press Res*. 2025;50(1):656–668. doi: <https://doi.org/10.1159/000547760>.
3. Rossi GM, Regolisti G, Peyronel F, et al. Recent insights into sodium and potassium handling by the aldosterone-sensitive distal nephron: implications on pathophysiology and drug discovery. *J Nephrol* 2020;33:447–466(). doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00700-9>
4. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research. *J Hypertens*. 2020;38(10):1929–1936. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002520>
5. Ogata H, Yamazaki Y, Tezuka Y, et al. Renal injuries in primary aldosteronism: quantitative histopathological analysis. *Hypertension*. 2021;78(2):411–421. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17436>
6. Zhang AH, Shrestha A, Che RC. Role of aldosterone in renal fibrosis. In: *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*. Springer; 2023. doi: https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_15
7. Badran M, Bender SB, Gozal D. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: putative contributions of mineralocorticoid receptors. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2245. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24032245>
8. Xu F, Li M, Chen Y et al. The role of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in rapid non-genomic signaling of aldosterone. *Biomolecules*. 2023;13(9):1410. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13091410>
9. Karst H, Schmitz K, Hoffmann E et al. Non-genomic steroid signalling through the mineralocorticoid receptor or via alternate mechanisms: current concepts and controversies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022;219:105345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroidbio.2022.105345>

10. Brown JM, Jafar TH. Aldosterone's adverse effects beyond blood pressure. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(7):e030142. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030142>
11. Funder JW, Mihailidou AS, Young MJ, et al. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2008;19(3):88–90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.01.006>
12. Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, et al. Association between plasma aldosterone and markers of tubular and glomerular damage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(6):920–926. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14434>
13. Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary aldosteronism — a multidimensional syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(11):665–682. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00730-2>
14. Wu VC, Chan CK, Chueh JS, et al. Kidney tubular function worsens while tubular health improves after treatment. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(4):e028146. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028146>
15. He Q, Tan Z, Liu Y, et al. Predictors of long-term eGFR decline after adrenalectomy. *Endocr Pract.* 2023;29(3):199–205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.12.009>
16. Lu YC, Liu KL, Wu VC, et al. Renal function change after unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism. *Int J Urol.* 2022;29(8):831–837. doi: <https://doi.org/10.1111/iju.14905>
17. Fernández-Argüeso M, Pascual-Corrales E, Bengoa Rojano N, et al. Higher risk of chronic kidney disease in primary aldosteronism vs essential hypertension. *Endocrine.* 2021;73(2):439–446. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02704-2>
18. Watanabe D, Morimoto S, Morishima N, et al. Risk factors for post-treatment renal dysfunction. *Endocrine.* 2024;84(1):245–252. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03627-w>
19. Haze T, Yano Y, Hatano Y, et al. Achieved blood pressure after treatment and long-term kidney function. *J Hum Hypertens.* 2022;36(10):904–910. doi: <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00595-4>
20. Wu S, Li S, Huang J, et al. Blood pressure variability and renal damage in primary aldosteronism. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024;26(7):765–771. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.14824>
21. Маркелова Т.Н., Самойлова А.В., Журавлева Н.В., и др. Первичный гиперальдостеронизм под маской артериальной гипертензии и неврологических нарушений. // *Проблемы репродукции.* — 2021. — Т.27. — №6. — С.41–45. [Markelova TN, Samoilova AV, Zhuravleva NV, et al. Primary hyperaldosteronism under the guise of arterial hypertension and neurological disorders. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(6):41–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro20212706141>
22. Демидова Т.Ю., Титова В.В. Сложности диагностики первичного гиперальдостеронизма. // *FOCUS Эндокринология.* — 2023. — Т.4. — №2. — С.59–68. [Demidova TYu, Titova VV. Difficulties in diagnosing primary hyperaldosteronism. *FOCUS Endocrinology.* 2023;4(2):59–68. (In Russ.)]
23. Ahmed S, Hundemer GL. Benefits of surgery over medical therapy in unilateral PA. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:861581. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.861581>
24. Monticone S, Williams TA, Gomes-Martins AL, et al. Outcomes after medical treatment for primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(2):119–133. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00308-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00308-5)
25. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on CKD outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219–2229. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
26. Goh J, Paja Fano M, Rizo Gellida A, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist pre-adrenalectomy in primary aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2025;110(5):945–953. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf545>
27. Elshahat A, Mansour A, Ellabban M, Diaa A, Hassan A, Fawzy A, Saad OA, Abouelmagd M, Eid M, Elaraby A, Elkasaby MH, Abdelaziz A. Comparative effectiveness and safety of eplerenone and spironolactone in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024 Sep 13;24(1):489. doi: [10.1186/s12872-024-04103-7](https://doi.org/10.1186/s12872-024-04103-7)
28. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in chronic kidney disease: conclusions from a KDIGO Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020;97(1):42–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.018>
29. Amdur RL, Feldman HI, Guo W, et al. Serum and stool potassium changes during treatment with sodium zirconium cyclosilicate in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Kidney Int.* 2020;97(6):1353–1363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033>
30. American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47:219–229. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S011>
31. Yamamoto T, Nakagawa H, Tanaka Y, et al. A Trial of Finerenone in a Patient with Primary Aldosteronism. *Kidney Blood Press Res.* 2024;49(1):839–846. doi: <https://doi.org/10.1159/000534839>
32. Yu CG, Shen J, Li X, et al. Finerenone as adjunctive therapy in persistent hyperaldosteronism after adrenalectomy. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(6):1234–1239. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02289-5>
33. Tang F, Loh LM, Foo RS, et al. Long-term medical therapy in primary aldosteronism. *J Endocr Soc.* 2021;5(11):bvab144. doi: <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvab144>
34. Kobayashi M, Pitt B, Ferreira JP, et al. Aldosterone-targeted therapies in resistant hypertension and CKD. *Eur Heart J.* 2025;46(27):2618–2642. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf225>
35. Chauhan K, Küppers EM, Mulatero P, et al. Screening for primary aldosteronism in CKD patients. *J Nephrol.* 2022;35(6):1667–1677. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01267-3>
36. Ryu OH. Bridging global and local perspectives on primary aldosteronism. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2025;40(2):195–197. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2025.2361>
37. Brown NJ, Khan MS, Mistry A, et al. Phase 2a study of baxdrostat in primary aldosteronism. *N Engl J Med.* 2025;393(5):515–518. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM2508629>
38. Libianto R, Menezes S, Kaur A, et al. Ambulatory blood pressure in PA vs other hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(3):353–360. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14373>
39. Li SM, Huang JY, Zhu CY, et al. Target organ damage in untreated hypertensive patients with PA. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024;26(9):1176–1183. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.14794>

Рукопись получена: 23.10.2025. Одобрена к публикации: 21.12.2025. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Махачев Далгат Рамазанович [Dalgat R. Makhachev, student];** адрес: Россия, 117437, Москва, ул. Академика Волгина 37 [address: 37 Akademika Volgina Street, 117437, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0930-5272>; SPIN-код: 4064-6451; e-mail: dalgat2002@mail.ru

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

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

Габибуллаев Рамазан Максудович [Ramazan M. Gabibullaev, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4725-8307>;

SPIN-код: 3002-5904; e-mail: Ramazan.gab79@mail.ru

Дотдугев Ахмат Абу-Юсуфович [Akhmat A.-Yu. Dotduguev, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8420-1468>;

e-mail: ahmatdotduguev@mail.ru

Полякова Диана Александровна [Diana A. Polyakova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4512-8693>;

e-mail: diana.polyakova.1300@mail.ru

Мухина Дарья Александровна [Daria A. Mukhina, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9710-2649>;
e-mail: muhindara819@gmail.com

Бельбекова Зарема Анзоровна [Zarema A. Belbekova, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8243-5883>;
e-mail: zbelbekova@mail.ru

Майер Виолетта Вячеславовна [Violetta V. Mayer, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6239-7267>;
e-mail: maram003@mail.ru

Хадзиев Анзор Саварбекович [Anzor S. Khadziev, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7447-4770>;
e-mail: cor.anzor@gmail.com

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Платонова Н.М., Габибуллаев Р.М., Махачев Д.Р., Дотдуйев А.А-Ю., Полякова Д.А., Мухина Д.А., Бельбекова З.А., Майер В.В., Хадзиев А.С., Трошина Е.А. Первичный гиперальдостеронизм как самостоятельный фактор поражения почек. Потенциальные терапевтические стратегии и перспективы исследований // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 19-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13679>

TO CITE THIS ARTICLE:

Platonova NM, Gabibullaev RM, Makhachev DR, Dotdueva AA-Yu, Polyakova DA, Mukhina DA, Belbekova ZA, Mayer VV, Khadziev AS, Troshina EA. Primary aldosteronism as an independent factor of kidney damage. Potential therapeutic strategies and research prospects. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):19-28. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13679>

CLINICAL CASE SERIES OF DESTRUCTIVE THYROTOXICOSIS ASSOCIATED WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS MISDIAGNOSED AS GRAVES' DISEASE: CLINICAL PATTERNS, DIAGNOSTIC PITFALLS, AND HYPOTHESIZED MOLECULAR INSIGHTS



© Maher Monir. Akl^{1*}, Amr Ahmed²

¹Faculty of Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

²The public health department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health, Saudi Arabia

This descriptive clinical case series analyzes five cases of destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis, historically referred to as hashitoxicosis, initially misdiagnosed as Graves' disease, highlighting a persistent diagnostic challenge in autoimmune thyroid disorders. The series includes four published cases reported between 2000 and 2025 and one unpublished case contributed by the authors. The cohort comprised three females and two males, with a mean age of 55.4 years (range: 21–69). Clinical presentations were heterogeneous, most commonly fatigue (80%), palpitations (60%), and weight changes (40%), while two patients exhibited no overt hyperthyroid symptoms.

Biochemical evaluation demonstrated suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in all cases (range: <0.000–0.13 $\mu\text{IU/mL}$), elevated anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in 80% (range: 41–>1,000 IU/mL), and initially negative thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TRAb/TSI) in 60% of patients. Seroconversion to positive TRAb/TSI was observed in two cases during follow-up, suggesting autoimmune overlap rather than definitive disease transition. Imaging findings, including thyroid ultrasonography and radioiodine uptake (RAI) studies, consistently favored destructive thyroiditis over stimulatory hyperthyroidism, with heterogeneous echotexture observed in 75% of assessed cases and low or normal RAI uptake in all evaluated patients.

Misdiagnosis occurred in 80% of cases, predominantly due to reliance on suppressed TSH levels without TRAb confirmation, resulting in inappropriate antithyroid drug administration in 80% and accelerated hypothyroidism in 60%. Immunopathological interpretation based on existing literature supports a predominantly Th1-mediated destructive process, in contrast to the Th2-driven antibody-mediated stimulation characteristic of Graves' disease, with rare Th1-to-Th2 immune shifts reported. Clinical outcomes ranged from spontaneous resolution to surgical intervention.

This case series underscores the importance of mandatory TRAb testing, adherence to American and European Thyroid Association guidelines, and early specialist referral to reduce iatrogenic harm and improve diagnostic precision in autoimmune thyroid disease.

KEYWORDS: *Thyrotoxicosis Associated with Hashimoto's Thyroiditis; Graves' disease; Misdiagnosis; Autoimmune thyroid disorders; Molecular pathways; TRAb testing.*

1. INTRODUCTION

The transient hyperthyroid phase of Hashimoto's thyroiditis, commonly described as destructive thyrotoxicosis and historically referred to as hashitoxicosis, occurs in approximately 4–10% of affected patients and represents a well-recognized but frequently misinterpreted clinical phenomenon. Hashimoto's thyroiditis itself is a prevalent autoimmune endocrine disorder affecting an estimated 5–20% of the global population. The hyperthyroid phase arises from immune-mediated follicular disruption, leading to the passive release of preformed thyroid hormones into the circulation rather than increased hormone synthesis [1].

In contrast, Graves' disease is characterized by sustained thyrotoxicosis driven by thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TRAb), which activate adenylate cyclase and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling pathways, resulting in increased de novo thyroid hormone synthesis and follicular hyperplasia [2]. Accurate differentiation between destructive thyrotoxicosis and Graves' disease is clinically critical, as misdiagnosis has been reported in up

to 20–30% of cases in primary care settings, particularly among older adults with subclinical or atypical presentations. Such diagnostic errors frequently result in unnecessary exposure to antithyroid drugs and subsequent iatrogenic hypothyroidism, with potentially serious consequences for patients aged 60 years and older, including increased risks of osteoporosis and atrial fibrillation [3, 4]. Measurement of TRAb levels constitutes a cornerstone in distinguishing destructive thyrotoxicosis from stimulatory hyperthyroidism. Negative or low TRAb titers favor a diagnosis of destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis, whereas positive titers are strongly indicative of Graves' disease [5]. Radioiodine uptake (RAI) scintigraphy further aids differential diagnosis, typically demonstrating low or normal uptake in destructive thyroiditis due to follicular damage, in contrast to the diffusely increased uptake observed in Graves' disease [6].

From an immunopathogenetic perspective, Hashimoto's thyroiditis is predominantly associated with a Th1-skewed immune response, involving CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes and activated macrophages that promote thyrocyte apoptosis through Fas–Fas ligand interactions and caspase

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

activation [7]. This process is amplified by proinflammatory cytokines such as interferon-gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), which enhance major histocompatibility complex (MHC) class I and II expression and impair sodium–iodide symporter-mediated iodine uptake [8]. Oxidative stress mediated by reactive oxygen species (ROS) may further exacerbate mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum (ER) stress, activating the PERK–eIF2 α –ATF4 signaling pathway and culminating in C/EBP homologous protein (CHOP)-mediated apoptosis, thereby increasing autoantigen exposure [9,10].

Conversely, Graves' disease is characterized by a Th2-predominant immune profile, in which interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10) promote B-lymphocyte differentiation and TRAb production, leading to sustained hormone synthesis [11]. These fundamentally distinct mechanisms destructive hormone leakage versus antibody-mediated stimulation underscore the importance of precise diagnostic discrimination, as antithyroid drug therapy may exacerbate follicular damage in destructive thyrotoxicosis and accelerate progression to hypothyroidism [12].

Rare instances of antibody profile changes, including reported transitions between Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, have been described in the literature and may be temporally associated with immune-modulating events such as vaccination or surgery; however, such observations remain uncommon and should be interpreted cautiously [13]. Despite clear recommendations from the American Thyroid Association (ATA, 2016) and the European Thyroid Association (ETA, 2018), which advocate conservative management with β -adrenergic blockade in transient hyperthyroidism in the absence of high-risk features, diagnostic pitfalls persist in routine clinical practice.

This descriptive clinical case series consolidates four published cases of destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis (historically termed hashitoxicosis) misdiagnosed as Graves' disease between 2000 and 2025, supplemented by one unpublished case. The aim is to delineate recurring clinical patterns, diagnostic challenges, and therapeutic consequences while integrating hypothesized molecular and immunological frameworks derived from existing literature to enhance diagnostic accuracy and promote evidence-based management of autoimmune thyroid disorders.

2. METHODOLOGY

This study was designed as a descriptive clinical case series combined with a focused narrative review, aimed at systematically analyzing reported instances of destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis misdiagnosed as Graves' disease, with particular emphasis on clinical heterogeneity, diagnostic pitfalls, and therapeutic consequences. A comprehensive literature search was conducted using PubMed, Scopus, Google Scholar, and the Russian Science Citation Index to identify relevant case reports published between January 2000 and August 2025. Search terms included "destructive thyrotoxicosis," "hyperthyroid phase of Hashimoto's thyroiditis," "hashitoxicosis misdiagnosed as Graves' disease," "autoimmune thyroiditis misdiagnosis," and their Russian-language equivalents, combined using Boolean operators (AND, OR).

Five cases were included in the final analysis: four identified from the published literature and one previously unpublished case contributed by the authors. Inclusion criteria comprised documented cases of destructive thyrotoxicosis initially diagnosed as Graves' disease, supported by serological evidence (TSH, free T3/T4, anti-TPO antibodies, and TRAb/TSI) and/or imaging findings (ultrasonography, scintigraphy, or computed tomography). Exclusion criteria included review articles, cases lacking primary diagnostic data, or reports without clear documentation of initial misdiagnosis.

Data extraction was independently performed by two reviewers using a standardized collection form capturing patient demographics, clinical presentation, laboratory and imaging findings, diagnostic course, therapeutic interventions, and outcomes. Discrepancies were resolved by consensus to ensure data reliability. Quality appraisal of the included reports was conducted in accordance with the CARE (CAsE REport) guidelines.

Given the limited sample size ($n=5$), a narrative synthesis approach was employed to identify recurring clinical patterns, diagnostic errors, and management-related consequences. Hypothesized molecular and immunological interpretations were incorporated exclusively from existing experimental and clinical literature and were not derived from direct molecular analyses of the reported patients. Ethical approval was not required for the published cases, while inclusion of the unpublished case was conducted with documented informed consent and approval from the relevant institutional ethics committee.

The five selected cases were drawn from an initial pool of eleven identified reports and were prioritized based on their capacity to illustrate diverse clinical, immunological, and diagnostic scenarios relevant to the study objectives, including clinical heterogeneity, autoimmune complexity with TRAb/TSI seroconversion, anatomical and diagnostic uniqueness, therapeutic implications, and guideline relevance.

3. CASES PRESENTATION

This clinical series encompasses five cases of destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis (historically termed hashitoxicosis) initially misdiagnosed as Graves' disease, comprising four published case reports identified from the literature (2000–2025) and one unpublished case contributed by the authors. Detailed case descriptions, laboratory findings, imaging results, diagnostic errors, management strategies, and outcomes are presented in accordance with CARE guidelines.

All units have been standardized for consistency (e.g., free T4 converted to ng/dL using the conversion factor of 1 ng/dL $\approx$ 12.87 pg/mL where applicable). NR = not reported. Reference ranges (standardized across cases for comparability): TSH: 0.4–4.0 μ U/mL; free T3: 2.3–4.2 pg/mL; free T4: 0.8–1.8 ng/dL; anti-TPO: <35 IU/mL; TRAb/TSI: <1.75 IU/L or <140%; anti-Tg: <20 IU/mL; thyroglobulin: 1.6–59.9 ng/mL; RAI uptake: 5–30% (24-hour). Assay methods are specified where reported; standard immunoassays include enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or chemiluminescence immunoassay (CLIA/ECLIA) variants. The key clinical, laboratory, imaging, treatment, and outcome data of the included cases are summarized in Table 1.

Table 1. Summarizes the laboratory parameters, imaging findings, misdiagnoses, treatment approaches, and outcomes of the five identified cases of hashitoxicosis initially misdiagnosed as Graves' disease. The table highlights the variability in serological markers (TSH, free T4, free T3, free T4, anti-TPO, TRAb/TSI), imaging features, and therapeutic responses, illustrating the diagnostic challenges and the clinical course toward hypothyroidism or fluctuating thyroid states in most patients.

Case	Age/ Sex	TSH (μ U/mL)	Free T3 (pg/mL)	Free T4 (ng/dL)	Anti-TPO (IU/mL)	TRAb/TSI/ TBII	Anti-Tg (IU/mL)	Thyro- globulin (ng/mL)	Method	Imaging Findings	Misdiag- nosis	Treatment	Outcome
1 (Current)	60/F	0.13	3.8	1.8	230	Negative	NR	NR	CLIA/ECLIA	US: heterogeneous echotexture with hypoechoic areas, consistent with autoimmune thyroiditis; no diffuse enlargement or increased vascularity	Graves' disease	Carbimazole 30 mg/day (discontinued upon endocrinology referral); conservative management with β -blockers as needed; serial TFT monitoring every 4–8 weeks	Rapid suppression of thyroid function leading to accelerated hypothyroidism; spontaneous resolution to euthyroid state within 6 months; no long-term complications reported on 1-year follow-up; patient remains stable without levothyroxine replacement
2 (2018)	21/M	0.02	NR	2.0	>1,000	TSI: 164.9	517	NR	Standard immuno-assays	RAI uptake: 9.6% (suggestive of destructive thyroiditis); no US reported	Graves' disease	Methimazole (dose NR) + atenolol; tapered over 16 months; levothyroxine initiated later for hypothyroidism	Persistent hyperthyroidism for 2 years transitioning to subclinical then overt hypothyroidism; euthyroid on levothyroxine maintenance; no long-term complications on 3-year follow-up; the prolonged methimazole use, despite indications of destructive thyroiditis (low RAI uptake), stemmed from initial misdiagnosis as Graves' disease, leading to accelerated hypothyroidism
3 (2024)	60/F	<0.01	6.5	1.6	46 $\rightarrow$ 41	TSI: 102% (negative) $\rightarrow$ 294% (positive)	Negative (<1)	NR	CLIA/ECLIA	US: mild enlargement, heterogeneous echotexture, no increased vascularity; RAI uptake: 15%/25% (initial), later 47%/61%	Initially hashi-toxicosis, later Graves' overlap	Methimazole 10 mg/day with titration + atenolol; total thyroidectomy	Fluctuating thyroid states (hyper-, hypo-, and euthyroid); stabilized on levothyroxine post-thyroidectomy with significant symptom improvement; immune triggers (COVID-19 vaccination and GIST resection) suggested as contributors to antibody conversion; no recurrence on 6-month post-surgical follow-up
4 (2016)	67/F	<0.000	8.46	3.22	NR	TRAb: 19.7	NR	294	Standard immuno-assays	US: no thyroid remnant; chest CT: 60x40 mm mediastinal mass; scintigraphy: increased intrathoracic RAI uptake	Graves' disease in ectopic mediastinal thyroid tissue	Levothyroxine 100 μ g/day (discontinued) $\rightarrow$ methimazole 10 mg/day; surgical resection of mediastinal mass	Thyroid function normalized on methimazole; euthyroid post-resection with benign histology; no further therapy needed; no recurrence or complications on 2-year follow-up
5 (2022)	69/M	0.01 $\rightarrow$ 0.004	3.35 $\rightarrow$ 4.58	0.82 $\rightarrow$ 1.21	715 $\rightarrow$ 78.66	TRAb: 6.2 $\rightarrow$ 14.7	NR	NR	Standard immuno-assays	US: small thyroid, hypervascular, coarse echotexture, consistent with thyroiditis	Graves' disease	L-thyroxine 50 $\rightarrow$ 25 μ g/day (stopped); carbimazole 10 mg/day; discontinued Feb 2022	Fluctuating thyroid states with temporary normalization; progressed to hypothyroidism (TSH 9.16 μ U/mL, free T4 0.68 ng/dL) by Dec 2021; long-term outcome: euthyroid without replacement therapy on 18-month follow-up, with stable autoimmune markers and no further fluctuations

3.1. Case 1 (Current Case)

A 60-year-old woman presented with mild fatigue in the absence of overt hyperthyroid manifestations such as palpitations, weight loss, or tremor.

Her medical history was unremarkable for thyroid disease, autoimmune disorders, atrial fibrillation, or osteoporosis. Physical examination revealed no goiter, ophthalmopathy, or dermopathy. Laboratory evaluation demonstrated subclinical hyperthyroidism, with a suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) level of 0.13 $\mu\text{IU/mL}$, free triiodothyronine (T3) of 3.8 pg/mL, and free thyroxine (T4) of 1.8 ng/dL. Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies were elevated (230 IU/mL), while thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TRAb), measured using CLIA/ECLIA assays, were negative. Thyroid ultrasonography revealed a heterogeneous echotexture with hypoechoic areas, consistent with autoimmune thyroiditis. The patient was initially misdiagnosed with Graves' disease by a non-endocrinologist and treated with carbimazole (30 mg/day), resulting in rapid suppression of thyroid function. Following referral to an endocrinologist, antithyroid therapy was discontinued, and conservative management consisting of observation with β -adrenergic blockade as needed was recommended, alongside serial monitoring at 4–8-week intervals. Thyroid function normalized spontaneously within six months, and the patient remained euthyroid without levothyroxine replacement at one-year follow-up, illustrating the self-limiting course of hashitoxicosis when managed conservatively.

3.2. Case 2 (2018)

A 21-year-old man presented with increased appetite, heat intolerance, fatigue, and excessive sweating over several weeks. He had no prior thyroid or autoimmune disease, although a family history of autoimmunity was noted. Physical examination showed mild anxiety, sinus tachycardia (96 beats/min), mild exophthalmos, lid lag, and a fine tremor. Laboratory testing revealed suppressed TSH (0.02 $\mu\text{IU/mL}$), elevated free T4 (2 ng/dL), markedly elevated anti-TPO antibodies (>1,000 IU/mL), elevated anti-thyroglobulin antibodies (517 IU/mL), and mildly elevated thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI; 164.9). A radioiodine uptake (RAI) scan demonstrated low uptake (9.6%), consistent with destructive thyroiditis.

Despite imaging findings suggestive of hashitoxicosis, the patient was initially diagnosed with Graves' disease and treated with methimazole and atenolol. Prolonged methimazole therapy (over 16 months) was continued, likely due to the initial diagnostic assumption of stimulatory hyperthyroidism. Over time, thyroid function normalized, allowing gradual discontinuation of antithyroid therapy; however, the patient subsequently developed subclinical hypothyroidism (TSH 4.15 $\mu\text{IU/mL}$), progressing to overt hypothyroidism (TSH 13 $\mu\text{IU/mL}$, free T4 0.9 ng/dL). Levothyroxine replacement was initiated, maintaining long-term euthyroidism without complications at three-year follow-up. The low RAI uptake, despite mildly elevated TSI, supported a diagnosis of hashitoxicosis rather than Graves' disease, underscoring the risk of prolonged antithyroid therapy in destructive thyroiditis [14].

3.3. Case 3 (2024)

A 60-year-old woman with a history of hypertension, asthma, low-grade gastrointestinal stromal tumor (GIST; T2NxM0), and hyperaldosteronism was referred for endocrine evaluation. She reported weight gain and palpitations but lacked classical hyperthyroid features such as tremor or ophthalmopathy. Physical examination revealed mild thyroid enlargement without goiter or dermopathy. Initial laboratory testing showed suppressed TSH (<0.01 $\mu\text{IU/mL}$), elevated free T3 (6.5 pg/mL), free T4 (1.6 ng/dL), mildly elevated anti-TPO antibodies (46 IU/mL), negative TSI (102%), and negative thyroglobulin antibodies. Thyroid ultrasound demonstrated heterogeneous echotexture without increased vascularity, and RAI uptake was within the normal range, findings compatible with hashitoxicosis. She was treated symptomatically with methimazole (10 mg/day) and atenolol. One year later, following Pfizer mRNA COVID-19 vaccination and surgical resection of the GIST, she experienced fluctuating thyroid function states. Repeat evaluation revealed positive TSI (294%) and markedly increased RAI uptake, consistent with Graves' disease. This serological and functional shift represents a rare phenomenon reported in the literature and may reflect immune perturbation rather than a predictable causal relationship.

Total thyroidectomy was performed, followed by levothyroxine replacement, resulting in stable thyroid function without recurrence at six-month follow-up [15].

3.4. Case 4 (2016)

A 67-year-old woman presented with palpitations, fatigue, and unintended weight loss. She had undergone total thyroidectomy seven years earlier for nontoxic multinodular goiter and was maintained on levothyroxine without regular follow-up. Physical examination revealed tachycardia but no cervical mass or ophthalmopathy. Laboratory testing demonstrated suppressed TSH, elevated free T3 and free T4, elevated thyroglobulin, and markedly positive TRAb. Cervical ultrasonography showed no thyroid remnant. Whole-body scintigraphy and chest computed tomography identified a mediastinal mass with increased radioiodine uptake, consistent with ectopic thyroid tissue. Levothyroxine withdrawal did not normalize thyroid hormone levels, excluding iatrogenic thyrotoxicosis. Methimazole therapy normalized thyroid function, and surgical resection confirmed benign ectopic thyroid tissue. The patient remained euthyroid without recurrence at two-year follow-up, emphasizing the diagnostic value of advanced imaging in atypical post-thyroidectomy thyrotoxicosis [16].

3.5. Case 5 (2022)

A 69-year-old man with slow-onset type 1 diabetes, secondary adrenal insufficiency, and a family history of Graves' disease was followed for Hashimoto's thyroiditis-associated hypothyroidism.

After three years of stable levothyroxine therapy, he developed biochemical hyperthyroidism that persisted despite discontinuation of replacement therapy. Subsequent testing revealed positive TRAb and persistent anti-TPO antibodies. He was initially managed as Graves' disease with carbimazole, resulting in transient biochemical improvement

followed by hypothyroidism. Antithyroid therapy was discontinued, and subsequent follow-up demonstrated stable euthyroidism without replacement therapy over 18 months. This case illustrates diagnostic complexity in autoimmune overlap syndromes and reinforces the need for longitudinal monitoring [17].

4. DISCUSSION

This descriptive clinical case series of five patients with destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis, historically referred to as hashitoxicosis, misdiagnosed as Graves' disease highlights a well-recognized yet frequently overlooked diagnostic challenge in clinical endocrinology. The presented cases underscore the complexity and heterogeneity of autoimmune thyroid disease, particularly among older adults and individuals with variable clinical or immunological backgrounds.

Rather than proposing causal mechanisms, this discussion aims to contextualize the observed clinical patterns within established pathophysiological concepts reported in the literature and to emphasize evidence-based diagnostic and therapeutic strategies that may reduce iatrogenic harm. The five cases demonstrated a heterogeneous clinical profile, comprising three females and two males, with a mean age of 55.4 years (range: 21–69 years). Fatigue was the most common presenting symptom (4/5, 80%), followed by palpitations (3/5, 60%), while body weight changes were observed in two cases (40%). Notably, classical hyperthyroid manifestations such as tremor or heat intolerance were absent in two patients, illustrating that the hyperthyroid phase of Hashimoto's thyroiditis may present with subtle or atypical symptoms, thereby increasing the likelihood of diagnostic error.

Laboratory evaluation revealed suppressed TSH levels in all cases, a nonspecific biochemical finding that frequently prompts an initial diagnosis of Graves' disease in non-specialist settings. Anti-thyroid peroxidase antibodies were elevated in four of five patients, supporting an underlying autoimmune thyroiditis, whereas TRAb/TSI antibodies were negative or initially negative in three cases. Subsequent seroconversion observed in Cases 3 and 5

highlights the dynamic nature of autoimmune thyroid disease and supports previous reports describing overlapping or evolving immunological phenotypes rather than discrete and mutually exclusive disease entities.

Imaging findings further supported a diagnosis of destructive thyroiditis rather than stimulatory hyperthyroidism. Thyroid ultrasonography most commonly demonstrated heterogeneous echotexture without the marked hypervascularity typically observed in Graves' disease. When available, radioiodine uptake studies showed low or normal uptake, reinforcing the interpretation that thyrotoxicosis resulted from passive hormone release secondary to follicular destruction rather than increased hormone synthesis.

Misdiagnosis as Graves' disease occurred in four of the five cases, consistent with previously reported misclassification rates in primary care and non-endocrinology settings. This diagnostic error primarily reflects over-reliance on biochemical thyrotoxicosis without confirmatory TRAb testing or functional imaging. These findings emphasize that suppressed TSH levels alone are insufficient to differentiate between autoimmune thyroid disorders and that integrated serological and imaging assessment is essential for accurate diagnosis.

From a pathophysiological perspective, destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis represents a transient hyperthyroid phase driven by immune-mediated follicular injury. Experimental and translational studies suggest a predominantly Th1-mediated immune response involving cytotoxic T lymphocytes, activated macrophages, and proinflammatory cytokines such as interferon-gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), leading to thyrocyte apoptosis and hormone leakage. Additional mechanisms, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, and inflammasome activation, have been proposed in the literature; however, these pathways were not directly evaluated in the present patients and should therefore be regarded as hypothetical explanatory frameworks rather than patient-derived conclusions. To facilitate practical differentiation between destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease, the key diagnostic, immunological, imaging, and therapeutic characteristics are summarized in Table 2.

Table 2. Comparative Features of Hashimoto-Associated Destructive Thyrotoxicosis and Graves' Disease

Feature	Thyrotoxicosis Associated with Hashimoto's Thyroiditis	Graves' Disease
TRAb/TSI	Negative or initially negative (60%)	Positive
Anti-TPO	High (80%, 41–>1,000 IU/mL)	Mild or variable
TSH	Suppressed (100%)	Suppressed
Free T3/T4	High-normal or mildly elevated	Markedly elevated
Ultrasound	Heterogeneous, hypoechoic (75% of reported cases)	Diffuse, hypervascular
RAI Uptake	Low or normal (100% of reported cases)	High
Pathogenesis	Th1-mediated destruction	Th2-mediated stimulation
Management	Observation $\pm$ β -blockers	Antithyroid drugs, radioiodine, or surgery

Similarly, the observed transition to TRAb positivity in two cases may reflect immune modulation over time, as previously described in longitudinal studies. Although immune challenges such as infections, vaccination, or surgical interventions have been proposed as potential modulators of autoimmune responses, the present observations are anecdotal and do not establish causality. These associations should therefore be interpreted cautiously.

From a therapeutic standpoint, antithyroid drugs were inappropriately initiated in four cases, leading to accelerated hypothyroidism in three patients. This management approach deviates from established American and European Thyroid Association recommendations, which advocate conservative management with observation and symptomatic treatment, including β -adrenergic blockade, for transient destructive thyrotoxicosis. Beta-blockers were underutilized despite clear symptomatic indications in several patients. These findings underscore the clinical consequences of diagnostic misclassification and highlight the importance of guideline adherence.

The comparative summary presented in Table 2 synthesizes key clinical, serological, and imaging features that may assist clinicians in differentiating destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis from Graves' disease in routine practice. This table is intended as a practical aid rather than a diagnostic algorithm.

This case series emphasizes three clinical imperatives: (1) mandatory TRAb testing to accurately confirm or exclude Graves' disease, (2) strict adherence to American and European Thyroid Association (ATA/ETA) guidelines to prevent iatrogenic harm, and (3) early referral to endocrine specialists for diagnostically complex cases, particularly in older adults or in patients with autoimmune comorbidities. Future research should further investigate antibody profile dynamics, including TRAb/TSI seroconversion as observed in Cases 3 and 5, as well as potential immune-modulating triggers such as vaccination or surgical interventions, to better predict disease trajectories. By synthesizing clinical, serological, imaging, and hypothesized molecular insights from five diverse cases, this study addresses a gap in the literature and provides a practical framework to enhance diagnostic precision and optimize outcomes in autoimmune thyroid disorders.

5. CONCLUSION

This clinical case series demonstrates that destructive thyrotoxicosis associated with Hashimoto's thyroiditis, historically referred to as hashitoxicosis, remains a frequent source of diagnostic error when misclassified as Graves' disease. The findings highlight the limitations of relying solely on suppressed TSH levels and emphasize the critical value of integrated serological assessment, particularly TRAb testing, in conjunction with imaging studies. Although molecular and immunological distinctions between destructive and stimulatory autoimmune thyroid disorders are supported by existing literature, their application in clinical practice should remain interpretative rather than deterministic.

Adherence to ATA and ETA guideline recommendations, mandatory TRAb testing, and careful longitudinal monitoring are essential to avoid unnecessary or harmful interventions and to improve patient outcomes. This series contributes to the growing body of evidence supporting precision-based diagnostic approaches in autoimmune thyroid disease and reinforces the need for heightened clinical awareness of transient destructive thyrotoxicosis within the spectrum of autoimmune thyroid disorders.

STATEMENTS AND DECLARATIONS

Informed Consent: Prior to the inclusion of these cases in the study, comprehensive information regarding the research objectives and procedures was provided to the patients. Written informed consent was subsequently obtained, including consent for clinical follow-up and for the publication of related data, figures, and laboratory investigations.

Funding: the authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Competing Interests: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Ethical Approval: This study was conducted in full accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and complies with the CARE guidelines for case reports. Written informed consent was obtained from the patient, including explicit permission to publish relevant clinical data, laboratory results, and all photographic or imaging materials presented in this manuscript.

REFERENCES

- Shahbaz, A., Aziz, K., Umair, M., & Sachmechi, I. (2018). Prolonged Duration of Hashitoxicosis in a Patient with Hashimoto's Thyroiditis: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*, 10(6), e2804. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.2804>
- Diana, T., Ponto, K. A., & Kahaly, G. J. (2021). Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy. *Journal of endocrinological investigation*, 44(4), 703–712. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01380-9>
- Ekpebegh, C., Elmezoughi, K., & Mtingi, L. (2019). Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis in a black South African lady: a case report. *The Pan African medical journal*, 32, 186. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.186.18713>
- Toro-Tobon D, Stan MN. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. [Updated 2024 Sep 24]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285567/>
- Barbesino, G., & Tomer, Y. (2013). Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(6), 2247–2255. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4309>
- Panneerselvan, R., Schneider, D. F., Sippel, R. S., & Chen, H. (2013). Radioactive iodine scanning is not beneficial but its use persists for euthyroid patients. *The Journal of surgical research*, 184(1), 269–273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.03.092>
- Vukovic, R., Zeljkovic, A., Bufan, B., Spasojevic-Kalimanovska, V., Milenkovic, T., & Vekic, J. (2019). Hashimoto Thyroiditis and Dyslipidemia in Childhood: A Review. *Frontiers in endocrinology*, 10, 868. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00868>
- Jung, K., Ku, J.-Y., Kwon, J.-S., Won, G., Yoon, H., Oh, S.-I., Kim, M. H., Kim, C., & Yoon, J.-S. (2025). IFN- γ /TNF- α Synergism Induces Pro-Inflammatory Cytokine and Chemokine Production by In Vitro Canine Keratinocytes. *Veterinary Sciences*, 12(1), 55. doi: <https://doi.org/10.3390/vetsci12010055>

9. Lee, J., & Song, C. H. (2021). Effect of Reactive Oxygen Species on the Endoplasmic Reticulum and Mitochondria during Intracellular Pathogen Infection of Mammalian Cells. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(6), 872. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10060872>
10. Hartwick Bjorkman, S., & Oliveira Pereira, R. (2021). The Interplay Between Mitochondrial Reactive Oxygen Species, Endoplasmic Reticulum Stress, and Nrf2 Signaling in Cardiometabolic Health. *Antioxidants & redox signaling*, 35(4), 252–269. doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8220>
11. Ji X, Wan J, Chen R, Wang H, Huang L, Wang S, Su Z, Xu H. Low frequency of IL-10-producing B cells and high density of ILC2s contribute to the pathological process in Graves' disease, which may be related to elevated-TRAb levels. *Autoimmunity*. 2020 Mar;53(2):78-85. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31809586. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2019.1698553>.
12. Unnikrishnan, A. G.. Hashitoxicosis: A clinical perspective. *Thyroid Research and Practice* 10(Suppl 1):p S5-S6, February 2013. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-0354.106803>
13. Vassallo A, Ferrari F, di Filippo L, Giustina A, Loli P. Transition from Hashimoto thyroiditis to Graves's Disease: an unpredictable change? *Endocrine*. 2024 May;84(2):541-548. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38117453. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03634-x>.
14. Shahbaz, A., Aziz, K., Umair, M., & Sachmechi, I. (2018). Prolonged Duration of Hashitoxicosis in a Patient with Hashimoto's Thyroiditis: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*, 10(6), e2804. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.2804>
15. K Lamar, N Meda, J Straughan, D John, S K Suryanarayanan, 9188 Hashitoxicosis To Graves': A Case Of Fluctuating Thyroid Autoimmunity Induced By The Covid Vaccine, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 8, Issue Supplement_1, October-November 2024, bvae163.1969. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae163.1969>
16. Cunha, F. M., Rodrigues, E., Oliveira, J., Saavedra, A., Vinhas, L. S., & Carvalho, D. (2016). Graves' disease in a mediastinal mass presenting after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter: a case report. *Journal of medical case reports*, 10, 70. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0878-7>
17. Essouabni, A., Melki, F. Z., Essafi, M. A., Aynaou, H., & Salhi, H. (2024). A Rare and Unusual Evolution of Hypothyroidism in Hashimoto's Thyroiditis to Graves' Disease: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 16(4), e59059. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.59059>
18. Skrzypiec-Spring, M., Pokrywka, A., Szelać, A., & Zembroń-Łacny, A. (2025). Autoimmune Thyroid Diseases and Physical Activity and Sports—More Unknowns than Facts. *Biomedicine*, 13(10), 2352. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine13102352>
19. Xu, Y., Yang, Y., Chen, X. *et al.* NLRP3 inflammasome in cognitive impairment and pharmacological properties of its inhibitors. *Transl Neurodegener* 12, 49 (2023). doi: <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00381-x>
20. Rapoport, B., & McLachlan, S. M. (2014). Graves' hyperthyroidism is antibody-mediated but is predominantly a Th1-type cytokine disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(11), 4060–4061. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3011>
21. Wang, L., Ru, Z., Gao, S., Lv, N., Li, K., & Qiao, H. (2025). Expression levels of T cell-related immune factors and their correlation with thyroid function in Graves' disease with varied serum iodine status: insights into immunopathogenesis. *Frontiers in endocrinology*, 16, 1623881. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1623881>

Manuscript received: 24.08.2025. Approved for publication: 19.12.2025. Published online: 30.06.2026.

AUTHORS INFO

***Maher Monir Akl**, Faculty of Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5480-1688>; e-mail: maherakl555@gmail.com

Amr Ahmed, The public health department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health, Saudi Arabia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3477-236X>; e-mail: drmedahmed@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Maher Monir. Akl, Amr Ahmed Clinical Case Series of Destructive Thyrotoxicosis Associated with Hashimoto's Thyroiditis Misdiagnosed as Graves' Disease: Clinical Patterns, Diagnostic Pitfalls, and Hypothesized Molecular Insights. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):29-35. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13651>

УПРАВЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТЬЮ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ: ЭКСПЕРТНЫЙ КОНСЕНСУС ПО ПРИМЕНЕНИЮ СЕМАГЛУТИДА И ТИРЗЕПАТИДА



© Е.А. Трошина^{1*}, М.Б. Анциферов², А.С. Аметов³, И.Г. Бакулин⁵, Г.Р. Галстян¹, Т.Н. Маркова⁴, Т.И. Романцова³, Н.В. Мазурина¹, О.М. Котешкова²

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

²Эндокринологический диспансер г. Москвы, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴Российский университет медицины, Москва, Россия

⁵Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

3 декабря 2025 г. в Москве прошло заседание экспертной рабочей группы, в центре обсуждения которого находились вопросы безопасности и персонализированного применения тирзепатида («Тирзетта®») и семаглутида («Велгия® эко») у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. По итогам заседания была выработана консенсусная позиция по оптимальному применению агонистов инкретиновых рецепторов в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; семаглутид; тирзепатид; безопасность; гастроинтестинальные нежелательные явления; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; желчнокаменная болезнь; воспалительные заболевания кишечника; микробиота; микронутриенты.

SAFETY MANAGEMENT OF INCRETIN-BASED OBESITY THERAPY: EXPERT CONSENSUS ON THE USE OF SEMAGLUTIDE AND TIRZEPATIDE

© Ekaterina A. Troshina^{1*}, Mikhail B. Antsiferov², Alexander S. Ametov³, Igor G. Bakulin⁵, Gagik R. Galstyan¹, Tatiana N. Markova⁴, Tatiana I. Romantsova³, Natalya V. Mazurina¹, Olga M. Koteschkova²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia

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

⁴Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁵St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

On December 3, 2025, a meeting of the expert working group was held in Moscow. The discussion focused on the safety and personalized use of tirzepatide (Tirzetta®) and semaglutide (Velgia® eco) in patients with overweight and obesity. Following the meeting, a consensus position was developed on the optimal use of incretin receptor agonists in real-world clinical practice.

KEYWORDS: obesity; semaglutide; tirzepatide; safety; gastrointestinal adverse events; gastroesophageal reflux disease; gallstone disease; inflammatory bowel disease; microbiota; micronutrients.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение представляет собой мультидисциплинарную проблему, достигшую масштабов пандемии, и требует комплексного подхода к лечению, направленного не только на снижение массы тела, но и на долгосрочное управление метаболическим здоровьем пациентов. В последние годы фармакотерапия ожирения совершила прорыв благодаря появлению препаратов, имитирующих действие инкретиновых гормонов. Семаглутид 2,4 мг (Велгия® эко) и тирзепатид (Тирзетта®) зарекомендовали себя как высокоэффективные лекарственные средства, однако вопросы оптимального выбора между ними, а также профилактика и лечение нежелательных явлений (НЯ) в реальной клинической практике остаются предметом активной дискуссии [1].

С целью выработки единых подходов к персонализированному назначению инкретинов и минимизации рисков НЯ был проведен совет экспертов, объединивший ведущих специалистов в области эндокринологии и гастроэнтерологии. В фокусе обсуждения находились два ключевых аспекта: максимальная эффективность в снижении веса и коррекция связанных с ожирением метаболических нарушений, а также безопасность терапии, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эксперты проанализировали современные доказательные данные, включая результаты крупных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов, и на их основе предложили алгоритмы, позволяющие управлять НЯ и учитывать коморбидную патологию.

Настоящая статья обобщает ключевые положения проведенного экспертного совета, представляя

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

практические рекомендации по персонализированному применению семаглутида и тирзепатида с акцентом на долгосрочное безопасное управление метаболическим здоровьем пациентов.

ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ: УПРАВЛЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Наиболее частыми НЯ, как при применении семаглутида, так и тирзепатида, являются нарушения со стороны ЖКТ. По данным систем фармаконадзора и клинических исследований, частота тошноты, диареи, запоров и рвоты варьирует, но в целом препараты демонстрируют благоприятный профиль безопасности [2, 3, 4].

В исследовании SURMOUNT-1 частота наиболее распространенных НЯ (тошнота, диарея, запор, рвота) у пациентов, получавших тирзепатид, составила 27,5%, 20,9%, 13,6% и 10,8% соответственно [2]. Систематический обзор и сетевой метаанализ, проведенный Н. Yao и соавт. (2024), показал, что тирзепатид демонстрирует сопоставимый с агонистами рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) риск НЯ со стороны ЖКТ, однако частота отмены терапии вследствие побочных эффектов была ниже в группе тирзепатида [5]. В исследовании SURMOUNT-5 также подтвержден сходный профиль безопасности семаглутида и тирзепатида у пациентов с ожирением [6].

Важно отметить, что, по данным клинических исследований STEP-1–3, терапия семаглутидом в дозировках 1,0 мг и 2,4 мг имеет сопоставимый профиль безопасности, а частота тошноты в реальной клинической практике не превышает 14% [7, 8].

Дополнительные подтверждения сопоставимой переносимости семаглутида и тирзепатида были получены в исследовании SURMOUNT-5 — рандомизированном клиническом исследовании, в котором непосредственно сравнивались эффективность и безопасность семаглутида 2,4 мг и тирзепатида 15 мг у пациентов с ожирением [6].

Результаты продемонстрировали практически идентичную частоту наиболее распространенных гастроинтестинальных НЯ (рис. 1).

Частота тошноты в группе семаглутида составила 44,4%, в группе тирзепатида — 43,6%; диарея наблюдалась у 23,4% и 23,5% пациентов соответственно; запоры — у 28,5% и 27,0% (рис. 1). Общая частота любых НЯ в обеих группах составила 79%. Серьезные НЯ, приведшие к прекращению терапии, зафиксированы у 3,5% участников (18 случаев). Реакции в месте инъекции встречались редко (0,3%). Таким образом, результаты исследования SURMOUNT-5 подтверждают, что семаглутид и тирзепатид обладают сходным профилем безопасности, при этом тирзепатид демонстрирует более высокую эффективность в снижении массы тела [6]. Полученные данные позволяют рассматривать оба фармакогента как препараты с хорошей переносимостью при условии соблюдения рекомендаций по титрации и управлению гастроинтестинальными симптомами.

УПРАВЛЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для минимизации дискомфорта со стороны ЖКТ мультидисциплинарный консенсус экспертов предлагает ряд мер, разделенных на этапы: до начала лечения, на этапе повышения дозы и на этапе поддерживающей терапии [9, 10].

Коррекция пищевых привычек и образа жизни

- Есть медленно, небольшими порциями, прекращать прием пищи при чувстве легкого насыщения.
- Избегать жирной, жареной, острой пищи, а также продуктов с сильным запахом.
- Не принимать горизонтальное положение и не заниматься физической активностью сразу после еды.
- Увеличить потребление жидкости (чистая вода маленькими глотками в течение дня).

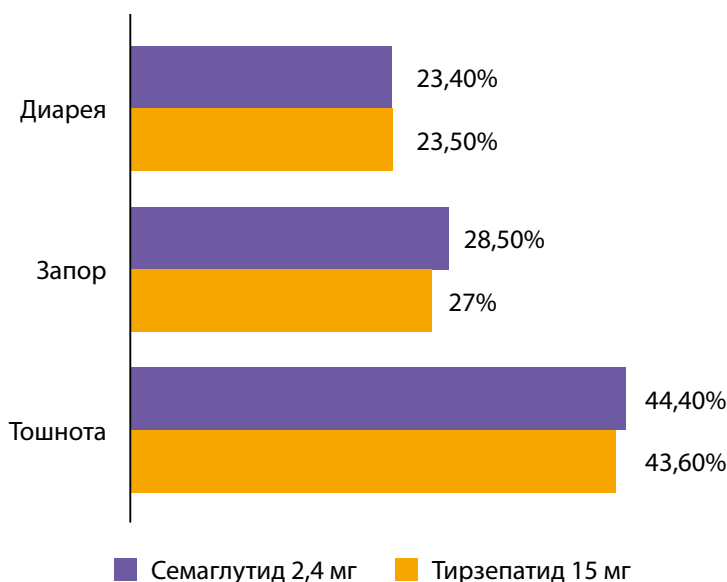


Рисунок 1. Профиль нежелательных явлений семаглутида 2,4 мг и тирзепатида по данным исследования SURMOUNT-5.

Таблица 1. Алгоритм ведения пациентов с ГЭРБ на фоне терапии агонистами ГПП-1 / тирзепатидом

Этап	Действие / Оценка	Решение / Условие	Комментарии / Примечания
1. Предварительная оценка	Оценить степень контроля ГЭРБ перед началом инкретиновой терапии	• Ремиссия / хороший контроль (симптомы отсутствуют или редки, прием ИПП не требуется или минимален) → риск обострения низкий. • Активная ГЭРБ / плохой контроль (ежедневные симптомы, потребность в ИПП, эрозивный эзофагит) → требуется предварительная коррекция	При активной ГЭРБ сначала добиться регресса симптомов (усиление антисекреторной терапии, коррекция образа жизни, исключение триггеров), затем начинать инкретиновую терапию
2. Старт терапии	Начать со стартовой дозы препарата	Следовать стандартным схемам титрации, но с более медленным увеличением (при необходимости продлить фазу титрации на 2–4 недели)	Медленное титрование позволяет ЖКТ адаптироваться и минимизировать обострение симптомов рефлюкса
3. Модификация образа жизни	Дать пациенту четкие рекомендации	• Питание малыми порциями. • Не есть за 3–4 часа до сна. • Исключить триггерные продукты (острое, жирное, кофе, шоколад)	Эти меры снижают внутрижелудочное давление и уменьшают вероятность рефлюкса, особенно в период титрации
4. Мониторинг симптомов	Наблюдать за появлением или усилением изжоги, регургитации, боли в эпигастрии	Симптомы отсутствуют → продолжить титрацию до целевой дозы. Симптомы появились → перейти к этапу 5.	Пациент должен быть информирован о возможности временного ухудшения и о способах его купирования
5. Купирование симптомов	Использовать препараты « по требованию »	• Альгинаты • ИПП • Эзофагопротекторы	Прием «по требованию» позволяет контролировать симптомы без коррекции дозы инкретина
6. Оценка эффективности купирования	Если симптомы сохраняются или усиливаются, несмотря на прием «по требованию»	Перейти на курсовой прием ИПП (например, стандартная доза утром за 30–60 мин до завтрака) и рассмотреть временное снижение дозы инкретина до предыдущего уровня	Временное снижение дозы позволяет ЖКТ адаптироваться; после стабилизации можно вновь попытаться увеличить дозу
7. Рефрактерные симптомы	При сохранении выраженных симптомов, несмотря на курсовой прием ИПП и снижение дозы инкретина	Провести дифференциальную диагностику (исключить эозинофильный эзофагит, другие причины)	Может потребоваться консультация гастроэнтеролога и инструментальное обследование
8. Достижение целевой дозы и снижение веса	После успешной титрации и устойчивого снижения массы тела (обычно через 3–6 мес)	Наступает долгосрочное улучшение ГЭРБ за счет снижения внутрибрюшного давления	Патогенетический эффект, связанный с редукцией висцерального жира
9. Пересмотр терапии ГЭРБ	При стабильном весе и отсутствии симптомов рефлюкса	Рассмотреть возможность снижения дозы или отмены ИПП под контролем симптомов	Полная отмена возможна у части пациентов; у других сохраняется потребность в поддерживающей низкой дозе

Адаптация состава пищи в зависимости от симптомов

- При тошноте: сухое печенье, яблоки, мятные леденцы, имбирь.
- При рвоте: контроль гидратации, прием пищи очень маленькими порциями.
- При диарее: обильное питье, исключение молочных продуктов, кофе, алкоголя, продуктов с подсластителями (сорбитол, ксилит) и с высоким содержанием клетчатки.
- При запорах: увеличение количества клетчатки, повышение физической активности, достаточное потребление жидкости.

Медикаментозное сопровождение

В терапевтическом арсенале врачей для коррекции и профилактики НЯ со стороны ЖКТ на фоне инкретиновой терапии имеются следующие группы препаратов [10]:

- Прокинетики (Итоприд 50 мг) — для профилактики и купирования моторно-эвакуаторных нарушений верхних отделов ЖКТ, тошноты и рвоты.
- Тримебутин 200–300 мг — для профилактики и купирования диспепсии и абдоминального болевого синдрома.
- Ингибиторы протонной помпы, альгинаты, эзофагопротекторы — для купирования изжоги.
- Лоперамид — при диарее.
- Слабительные (Макрогол 4000, лактулоза, псилиум) — при запорах.
- Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 13–15 мг/кг длительно — для профилактики гепатобилиарных расстройств и холецистолитиаза, а также индукции аутофагии.

При необходимости данные препараты могут быть назначены «по требованию» для купирования НЯ.

ОЖИРЕНИЕ И ОТДЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ: АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические взаимосвязи и стратегии управления

Ожирение является ведущим модифицируемым фактором риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Метаанализ H. Hampel и соавт. (2005) показал, что избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) повышает риск ГЭРБ в 1,5–2 раза, а ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²) — в 2–3 раза, причем связь сильнее выражена у женщин [11]. Основной механизм связан с повышением внутрибрюшного давления вследствие накопления висцерального жира, что механически способствует раскрытию нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и забросу желудочного содержимого в пищевод.

Абдоминальное ожирение является более точным предиктором риска ГЭРБ, чем ИМТ. В исследовании W.H. Hsu и соавт. (2025) продемонстрировано, что отношение окружности талии к окружности бедер >0,9 у мужчин и >0,85 у женщин независимо ассоциируется с повышенным риском развития эрозивного эзофagита и пищевода Барретта [12]. Кроме того, метаболические нарушения, сопутствующие ожирению, —

хроническое системное воспаление (повышение IL-6, TNF-α), инсулинорезистентность и дисбаланс адипокинов (лептин, адипонектин) — могут напрямую влиять на моторику пищевода и висцеральную чувствительность, усугубляя симптомы рефлюкса [13].

Важно подчеркнуть, что снижение массы тела на 5–10% от исходной приводит к статистически значимому уменьшению частоты и интенсивности симптомов ГЭРБ, а также снижению потребности в антисекреторных препаратах [13]. Таким образом, коррекция ожирения является патогенетическим подходом при лечении ГЭРБ.

Применение арГПП-1 и тирзепатида оказывает на течение ГЭРБ двойственный эффект, зависящий от временного горизонта терапии.

В первые недели лечения, особенно в период титрации дозы, возможно временное обострение симптомов ГЭРБ. Ключевой механизм — замедление опорожнения желудка, являющееся одним из основных периферических эффектов инкретинов, способствующих насыщению и снижению веса. Замедленная эвакуация пищи увеличивает внутрижелудочное давление, повышает объем желудочного содержимого и может провоцировать более частые эпизоды рефлюкса, что проявляется изжогой, отрыжкой и чувством тяжести в эпигастрии и переполнения. У пациентов с ГЭРБ в анамнезе в этот период возможно усиление симптомов, что требует предварительного информирования и соответствующей коррекции.

По мере продолжения терапии и достижения устойчивого снижения массы тела, особенно висцерального жира, наблюдается выраженное положительное влияние на течение ГЭРБ. Снижение внутрибрюшного давления и уменьшение механической нагрузки на НПС способствуют значительному улучшению или даже полному исчезновению симптомов рефлюкса. Таким образом, длительная терапия инкретинами может рассматриваться как патогенетическое лечение ГЭРБ, ассоциированной с ожирением.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ НА ФОНЕ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ

На основании мультидисциплинарного консенсуса и клинических рекомендаций предложен следующий алгоритм управления пациентами с ГЭРБ при назначении арГПП-1 или тирзепатида (табл. 1) [9, 10].

Оценка исходного состояния

Перед началом терапии необходимо оценить степень контроля ГЭРБ:

- если ГЭРБ находится в стадии ремиссии и хорошо контролируется диетой и/или антисекреторными препаратами (ингибиторы протонной помпы, ИПП), то риск обострения минимален;
- если ГЭРБ активна, симптомы выражены, рекомендуется сначала добиться регресса симптомов (усилением терапии, коррекцией образа жизни), а затем начинать инкретиновую терапию.

Тактика назначения и титрации

- Начинать с низкой дозы и титровать медленнее стандартных схем, чтобы обеспечить адаптацию желудочно-кишечного тракта.

Таблица 2. Алгоритм ведения пациентов с ЖКБ при назначении инкретиновой терапии

Этап	Действие / Оценка	Решение / Условие	Комментарии / Примечания
1. Предварительная оценка	Провести УЗИ органов брюшной полости до начала терапии. Оценить наличие сладжа, состояние желчного пузыря	• ЖКБ в стадии ремиссии (камни без признаков холецистита) → возможно назначение инкретинов. • ЖКБ в стадии обострения (боли, признаки воспаления) → направить к хирургу, рассмотреть холецистэктомию	При обострении начинать инкретиновую терапию после купирования симптомов и стабилизации
2. Оценка % целевого снижения массы тела	Определить ожидаемый темп снижения массы тела. Планировать темп титрации+	• Высокий риск: ожирение 2–3 ст., ожидаемое снижение веса >15%, темп >1,5 кг/нед., перенесенная бариатрическая операция. • Умеренный риск: избыточная масса тела, ожирение 1 ст., плановая потеря веса 5–15%	Чем выше ожидаемая потеря веса, тем более строгие профилактические меры
3. Медленное титрование	Увеличивать дозу постепенно, по возможности продлевая фазы титрации	Не форсировать достижение максимальной дозы. При необходимости продлить фазу титрации на 2–4 недели	Это позволяет снизить нагрузку на гепатобилиарную систему
4. Диетические рекомендации	Избегать очень низкожировых диет (менее 10–15 г жира в сутки). Обеспечить адекватное потребление жидкости (1,5–2 л/сут)	Умеренное количество полезных жиров (оливковое масло, рыбий жир) стимулирует опорожнение желчного пузыря и предотвращает застой желчи.	Исключить длительное голодание. Прием пищи регулярный, 3–4 раза в день
5. Назначение УДХК для профилактики	При наличии хотя бы одного из критериев: • $ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$ и планируемая потеря веса >15% • Быстрая потеря веса (ожидаемая >1,5 кг/нед.) • Перенесенная бариатрическая операция • Выявленный «сладж» или мелкие камни	Назначить УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут (обычно 500–750 мг/сут) однократно на ночь	Длительность приема: до достижения стабильной массы тела (обычно 6–12 мес). При наличии камней в желчном пузыре вопрос о профилактике решается индивидуально
6. Мониторинг	Повторное УЗИ через 6–12 месяцев или при появлении дискомфорта или болей в правом подреберье, тошноты после жирной пищи — повторное УЗИ	Оценить динамику: появление сладжа, конкрементов, развитие холецистита	При бессимптомном течении продолжение терапии возможно. При развитии холецистита — консультация хирурга

- Рекомендовать модификацию диеты и режима питания: избегать обильных приемов пищи; не есть позже, чем за 3–4 часа до сна; исключить триггерные продукты (острое, жирное, кофе, шоколад).

Управление симптомами в период адаптации

- Разрешить пациенту использование альгинатов, ИПП и эзофагопротекторов «по требованию» для купирования изжоги и регургитации.
- При выраженном обострении симптомов — перейти на курсовой прием ИПП и рассмотреть возможность временного снижения дозы инкретина.
- Если симптомы сохраняются, несмотря на модификацию диеты и стандартную терапию ГЭРБ, следует провести дифференциальную диагностику для исключения других причин нарушения моторики.

ОЖИРЕНИЕ И ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: РИСКИ И СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ НА ФОНЕ ИНКРЕТИНОВОЙ ТЕРАПИИ

Ожирение является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска развития желчнокаменной болезни (табл. 2). Патофизиологической основой служит формирование литогенной желчи — перенасыщенной холестерином, что связано с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и повышенным синтезом холестерина в печени. Дополнительный вклад вносит гипомоторика желчного пузыря, характерная для пациентов с ожирением. По данным метаанализов, риск развития ЖКБ у лиц с ожирением в 3–4 раза выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела [14, 15].

Парадоксальным образом активное снижение массы тела, особенно при темпах более 1,5 кг в неделю, значительно повышает риск образования холестериновых камней. Механизм связан с мобилизацией холестерина из жировой ткани, резким увеличением его экскреции в желчь и снижением сократительной способности желчного пузыря на фоне низкокалорийного питания. Классическое исследование R.L. Gebhard и соавт. (1996) показало, что потеря веса >1,5 кг/нед. увеличивает риск ЖКБ более, чем на 30% [15].

Этот феномен особенно актуален для пациентов, перенесших бариатрические операции, а также для тех, кто достигает выраженного снижения веса на фоне терапии агонистами рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) или тирзепатидом. В исследовании SELECT (2024) при применении семаглутида 2,4 мг частота событий со стороны желчного пузыря (холелитиаз, холецистит) составила 2,8% против 1,6% в группе плацебо (риск повышен примерно в 2 раза) [4]. Важно подчеркнуть, что это различие объясняется именно выраженностью потери веса, а не прямым побочным действием препаратов.

Профилактика ЖКБ: роль урсодезоксихолевой кислоты

Для снижения риска образования камней в условиях быстрой потери веса наиболее изученным и эффективным средством является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [16].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что на фоне низкокалорийной диеты камни в желчном пузыре сформировались

у 23% пациентов без профилактики и только у 5% пациентов, принимавших УДХК. При бариатрических операциях частота образования камней составила 28% в контрольной группе и 9% в группе УДХК соответственно [17].

На основании этих данных американские клинические рекомендации по ведению пациентов после бариатрических операций (2019) предлагают четкие схемы профилактического назначения УДХК [18]:

- рукавная гастрэктомия — УДХК 500 мг 1 раз в сутки;
- шунтирование желудка по Ру или билиопанкреатическое шунтирование — УДХК 300 мг 2 раза в сутки (уровень убедительности А, уровень доказательности 1).

Схожая тактика ведения больных ожирением с заболеваниями ЖКТ и печени представлена в европейских рекомендациях [19]. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ (2024), также предусматривают назначение УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в период снижения массы тела на фоне диетотерапии или бариатрических операций для профилактики образования конкрементов в желчном пузыре до стабилизации массы тела (уровень убедительности А1) [20]. Аналогичная рекомендация включена в клинические рекомендации по ЖКБ (2024) для пациентов после бариатрических вмешательств или соблюдающих низкокалорийную диету (≤800 ккал/сут) с низким содержанием жиров (уровень убедительности В1) [21].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Ожирение у пациентов с ВЗК ассоциируется с более агрессивным течением и снижением ответа на терапию [22, 23]. Крупное популяционное когортное исследование, проведенное в Израиле с использованием базы данных Epi-IIRN, продемонстрировало, что применение арГПП-1 у пациентов с ВЗК и сопутствующим СД2 или ожирением ассоциируется с улучшением течения заболевания [24]:

- снижение частоты обострений на 46% (для болезни Крона — на 60%, для язвенного колита — на 36%);
- снижение потребности в глюкокортикостероидах на 48% и в биологической терапии на 56%;
- снижение риска госпитализации на 35%.

Эти данные открывают новые перспективы для применения инкретинов у данной категории пациентов, однако требуют дальнейшего изучения.

МОДУЛЯЦИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

Агонисты ГПП-1 оказывают мощное модулирующее действие на микробиом кишечника. Наблюдается увеличение разнообразия микробиоты, снижение числа провоспалительных бактерий (*Enterobacteriaceae*, *Desulfovibrionaceae*) и увеличение численности полезных комменсалов, таких как *Akkermansia muciniphila* (укрепляющая слизистый барьер), и бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*), что способствует улучшению чувствительности к инсулину и снижению системного воспаления [25]. Эти изменения коррелируют с клиническими исходами: более значительным снижением массы тела, улучшением гликемического контроля и липидного профиля.

ВИТАМИННЫЙ И ЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС

Значительное снижение массы тела, достигаемое на фоне терапии инкретинами, может сопровождаться риском дефицита микронутриентов, что хорошо известно по опыту бариатрической хирургии и низкокалорийных диет [18, 26]. Наиболее частым является дефицит витамина D, затем витаминов А, Е, К, В12, фолиевой кислоты, а также железа, меди, цинка, магния и кальция. Пациентам, особенно с симптомами со стороны ЖКТ или низким потреблением пищи, рекомендуется рассмотреть ежедневный прием поливитаминов и регулярный мониторинг микронутриентного статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семаглутид 2,4 мг (Велгия ЭКО®) и тирзепатид (Тирзетта®) представляют собой высокоэффективные классы препаратов для лечения ожирения. Персонализированный подход, учитывающий степень ожирения, цели по снижению веса, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и предыдущий опыт терапии позволяют оптимизировать клинические результаты. Профиль без-

опасности обоих препаратов является благоприятным, а гастроинтестинальные НЯ в большинстве случаев управляемы с помощью коррекции диеты, изменения образа жизни и рациональной фармакотерапии. Глубокое понимание взаимодействия инкретинов с ЖКТ, включая их влияние на ГЭРБ, ЖКБ, ВЗК и микробиоту, позволяет врачам различных специальностей (эндокринологам, терапевтам, гастроэнтерологам, кардиологам) эффективно и безопасно применять эти препараты в клинической практике для управления метаболическим здоровьем и контроля сопутствующих заболеваний, вызванных избытком жировой ткани.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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. Трошина Е.А., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Маркова Т.Н., Романцова Т.И., Мазурина Н.В., Котешкова О.М. Персонализированный подход к терапии ожирения на основе доказательных данных и клинических алгоритмов: семаглутид или тирзепатид // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.19-30. [Troshina EA, Antsiferov M.B., Ametov AS, Galstyan GR, Markova TN, Romantsova TI, Mazurina NV, Koteschkova OM. A personalized, evidence-based approach to obesity therapy using clinical algorithms: semaglutide or tirzepatide. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):19-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13677>
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(20):205-16. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
3. Aronne LJ, Sattar N, Horn DB, et al.; SURMOUNT-4 Investigators. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38-48. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945>
4. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024;30(7):2058-2066. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03015-5>
5. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;384:e076410. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410>
6. Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, et al.; SURMOUNT-5 Trial Investigators. Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2025. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394>
7. Du Y, Zhang M, Wang Z, et al. A real-world disproportionality analysis of semaglutide: Post-marketing pharmacovigilance data. *J Diabetes Investig*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.14229>
8. Wharton S, Calanna S, Davies M, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):94-105
9. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med*. 2022;12(1):145. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12010145>
10. Салухов В.В., Галстян Г.Р., Халимов Ю.Ш., и др. Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям. // *Медицинский совет*. — 2025. — Т.19. — №6. — С.14–29. [Salukhov VV, Galstyan GR, Khalimov IS, Bakulin IG, Cherkashin DV, Shadrachev FE, Sukhotskaia NA. Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2025;(6):14-29 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>
11. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199-211
12. Hsu WH, Geng JH, Wu PY, et al. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease in a large Taiwanese population study. *Int J Med Sci*. 2025 Feb 28;22(7):1555-1561
13. Singh M, Lee J, Gupta N, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(2):284-90
14. Parra-Landazury NM, Cordova-Gallardo J, Méndez-Sánchez N. Obesity and Gallstones. *Visc Med*. 2021;37(5):394-402
15. Gebhard RL, Prigge WF, Ansel HJ, et al. The role of gallbladder emptying in gallstone formation during diet-induced rapid weight loss. *Hepatology*. 1996;24(3):544-8
16. Трошина Е.А., Суплотова Л.А., Дзгоева Ф.Х. и др. Возможности повышения приверженности к терапии пациентов с избыточной массой тела и ожирением в реальной клинической практике // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №1. — С. 89-98. [Troshina EA, Suplotova LA, Dzgoeva FK, et al. The opportunities to improve therapy adherence in patients with overweight and obesity in real clinical practice. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(1):89-98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13737>
17. Stokes C, et al. Ursodeoxycholic Acid and Diets Higher in Fat Prevent Gallbladder Stones During Weight Loss: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1090-1100
18. Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(2):175–247

19. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint ESPEN/UEG guideline. *United European Gastroenterol J*. 2022 Aug. doi: <https://doi.org/10.1002/ueg.212280>
20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», Россия, 2024. [Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj federacii. Klinicheskie rekomendacii «Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u vzroslyh», Rossiya, 2024 (In Russ.)]
21. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Желчнокаменная болезнь», Россия, 2024. [Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj federacii. Klinicheskie rekomendacii «Zhelchnokamennaya bolezni'», Rossiya, 2024. (In Russ.)]
22. Jiang K, Chen B, Lou D, et al. Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *Int J Colorectal Dis*. 2022;37(7):1485-1496
23. Стамболцян В.Ш., Бакулин И.Г., Асланов Б.И., Кириллова А.А. Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и факторы риска (обзор литературы). // *Колопроктология*. — 2024. — Т.23. — №4. — С.148-158. [Stamboltsyan V.Sh., Bakulin I.G., Aslanov B.I., Kirillova A.A. Inflammatory bowel diseases: epidemiology and risk factors (review). *Koloproktologia*. 2024;23(4):148-158 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-4-148-158>
24. Gorelik Y, Ghersin I, Lujan R, et al. GLP-1 Analog Use is Associated With Improved Disease Course in Inflammatory Bowel Disease: A Report from the Epi-IBRN. *J Crohns Colitis*. 2025;19(4):jjae160. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae160>
25. Gofron KK, Wasilewski A, Malgorzewicz S. Effects of GLP-1 Analogues and Agonists on the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Nutrients*. 2025;17(8):1303. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17081303>
26. Sherf-Dagan S, et al. Micronutrient deficiencies in patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2023;24(1):e13523

Рукопись получена: 08.05.2026. Одобрена к публикации: 10.05.2026. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; SPIN-код: 1035-4773

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

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

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; SPIN-код: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Мазурина Наталия Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Nazurina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>;

eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

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

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

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>; SPIN-код: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, [Igor G. Bakulin MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; e-mail: igor.bakulin@szgmu.ru

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

e-mail: olmico1961@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Бакулин И.Г., Галстян Г.Р., Маркова Т.Н., Романцова Т.И., Мазурина Н.В., Котешкова О.М. Управление безопасностью инкретиновой терапии ожирения: экспертный консенсус по применению семаглутида и тирзепатида // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 36-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13784>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Antsiferov MB, Ametov AS, Bakulin IG, Galstyan GR, Markova TN, Romantsova TI, Mazurina NV, Koteschkova OM. Safety Management of Incretin-Based Obesity Therapy: Expert Consensus on the Use of Semaglutide and Tirzepatide. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(3):36-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13784>

METFORMIN'S DISRUPTION OF GLUCONEOGENESIS IN TYPE 2 DIABETES IMPAIRMENTS OF THE CORI AND ALANINE CYCLES AS HIDDEN DRIVERS OF METABOLIC WASTE ACCUMULATION, NF- κ B/HIF-1 α -MEDIATED LOW-GRADE INFLAMMATION, AND MULTISYSTEM DYSFUNCTION



© Maher Monir. Akl^{1*}, Amr Ahmed²

¹National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

²The public health department, Riyadh First Health Cluster, Saudi Arabia

Gluconeogenesis, a dual-purpose pathway in type 2 diabetes mellitus (T2DM), not only synthesizes glucose but also clears metabolic waste via the Cori cycle (lactate recycling through LDH, PC, PEPCK) and Alanine cycle (nitrogen disposal via ALT, GDH, urea cycle), preventing acidosis, ROS accumulation, and ammonia toxicity. Metformin, the cornerstone T2DM therapy, inhibits gluconeogenesis by targeting mitochondrial complex I, elevating AMP/ATP ratios, and activating AMPK-PKC/ λ signaling to repress CREB-CRTC2-driven PEPCK/G6Pase expression, disrupting these cycles. This leads to lactate, pyruvate, and ammonia buildup, triggering pro-inflammatory cascades: HIF-1 α stabilization induces IL-6/VEGF, ROS from pyruvate excess activates NF- κ B for TNF- α , and ammonia primes NLRP3 inflammasome for IL-1 β /IL-18 release, fostering chronic inflammation. Multisystem consequences include musculoskeletal fatigue from ATP deficits, cognitive fog via neuroinflammation, atherosclerosis from endothelial dysfunction, hepatic fibrosis from urea cycle stress, and immune inflamming impairing macrophage function. Clinical evidence reveals short-term anti-inflammatory benefits (reduced IL-6, CRP) via AMPK and microbiota effects, contrasted by long-term risks like lactic acidosis and neurodegeneration in renal-impaired or elderly patients. This review integrates physiological roles, molecular mechanisms, inflammatory pathways, systemic impacts, and clinical findings, highlighting metformin's dual-edged profile glycemic efficacy versus "inflammatory debt." Researchers are urged to explore precision interventions, such as antioxidants or biomarker-guided dosing, to optimize metformin's pleiotropic potential in T2DM and inflamming-related disorders, redefining therapeutic paradigms.

KEYWORDS: *Metformin; Gluconeogenesis Inhibition; Metabolic Inflammation; T2DM Multisystem Effects; Cori Cycle Disruption; Alanine Cycle Impairment.*

1. INTRODUCTION

Gluconeogenesis, the endogenous synthesis of glucose from non-carbohydrate precursors, is conventionally recognized for its role in maintaining euglycemia during fasting or metabolic stress [1]. However, emerging perspectives underscore its function as a sophisticated metabolic scavenger system, integral to the clearance of potentially deleterious byproducts such as lactate, pyruvate, and nitrogenous compounds. This dual-purpose pathway operates through interconnected cycles, notably the Cori cycle and the Alanine cycle, which facilitate the recycling of metabolic intermediates while averting cellular and systemic perturbations [2, 3].

In the Cori cycle, lactate generated primarily in skeletal muscle during anaerobic glycolysis via the action of lactate dehydrogenase (LDH) converting pyruvate to lactate is transported to the liver. Here, LDH reverses the reaction, regenerating pyruvate, which enters the gluconeogenic pathway. Pyruvate carboxylase (PC) catalyzes the carboxylation of pyruvate to oxaloacetate (OAA) in the mitochondrial matrix, utilizing biotin as a cofactor and ATP as an energy source [2, 4]. Subsequently, OAA is shuttled to the cytosol via the malate-aspartate shuttle, where phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) decarboxylates and phosphorylates it to form phosphoenolpyruvate (PEP). This intermediate progresses through enolase, phosphoglycerate mutase, and other enzymes to yield glucose-6-phosphate, ultimately hydrolyzed by glucose-6-phosphatase (G6Pase) to free glucose

[5]. This cycle not only replenishes circulating glucose but also prevents lactic acidosis by efficiently removing excess lactate, thereby maintaining extracellular pH homeostasis and mitigating the activation of acid-sensing ion channels that could exacerbate inflammatory signaling [2, 6].

Complementarily, the Alanine cycle addresses nitrogen disposal and carbon skeleton recycling [3]. Alanine, derived from muscle proteolysis or transamination of pyruvate via alanine aminotransferase (ALT), carries amino groups to the liver. Upon arrival, ALT transfers the amino group to α -ketoglutarate, yielding glutamate and regenerating pyruvate for gluconeogenesis [7].

The amino nitrogen integrates into the urea cycle: glutamate dehydrogenase (GDH) liberates ammonia, which enters the ornithine-citrulline-arginine pathway, culminating in urea synthesis and excretion [8]. This process averts ammonia toxicity, which could otherwise impair mitochondrial function through glutamine synthetase overload or induce hyperammonemic encephalopathy-like states [9, 10]. Moreover, the shared reliance on mitochondrial pyruvate carrier (MPC2) for pyruvate import underscores the cycles' interdependence, ensuring redox balance via NADH/NAD⁺ ratios and preventing reactive oxygen species (ROS) accumulation from uncoupled electron transport [11].

These cycles collectively safeguard against metabolic acidosis, oxidative stress, and nitrogenous waste buildup, which, if unchecked, could propagate low-grade inflammation through mechanisms such as hypoxia-inducible

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

factor-1 α (HIF-1 α) stabilization under lactate excess or nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation via ROS-mediated I κ B kinase phosphorylation [12]. In healthy physiology, gluconeogenesis supports immune surveillance by providing glucose to activated leukocytes during stress, mimicking Warburg effect shifts where aerobic glycolysis favors rapid ATP and biosynthetic intermediates [13]. Additionally, efficient waste clearance preserves hepatic mitochondrial integrity, cardiovascular endothelial quiescence, and neurological synaptic efficacy by limiting pro-inflammatory cytokine cascades [14].

Type 2 diabetes mellitus (T2DM), a global epidemic affecting over 500 million individuals and characterized by insulin resistance and hyperglycemia, necessitates pharmacological interventions to restore glycemic control [15]. Metformin, a biguanide derivative, stands as the first-line therapy, prescribed to millions for its efficacy in suppressing hepatic glucose output. Its primary mechanism involves inhibition of mitochondrial complex I, elevating the AMP/ATP ratio and activating AMP-activated protein kinase (AMPK), which phosphorylates downstream targets like protein kinase C α (PKC α) to disrupt cAMP response element-binding protein (CREB)-CREB-binding protein (CBP) interactions, thereby repressing PEPCK and G6Pase transcription [16]. While this attenuates hyperglycemia, the long-term ramifications on gluconeogenesis's waste-clearing roles remain underexplored, potentially introducing subtle metabolic imbalances.

The hypothesis posited herein posits that metformin's sustained inhibition of gluconeogenesis disrupts the Cori and Alanine cycles, leading to cumulative metabolite accumulation lactate, pyruvate, and ammonia that fosters low-grade inflammation through intricate molecular cascades. This may manifest as multisystem dysfunction, encompassing neuromuscular fatigue from ATP deficits, cognitive impairments via neuroinflammatory pathways, endothelial dysfunction accelerating atherosclerosis, hepatic stress from urea cycle overload, and immune dysregulation promoting inflammaging [2, 3, 16].

Contextualized within T2DM's pathophysiology, where basal inflammation and oxidative burden are already heightened, this reevaluation is imperative. As T2DM prevalence escalates amid aging populations and sedentary lifestyles, understanding these hidden drivers could refine therapeutic paradigms, balancing glycemic benefits against potential inflammatory liabilities without undermining metformin's established utility. This review synthesizes physiological foundations, mechanistic insights, and clinical implications to advocate for a nuanced perspective on metformin therapy.

2. PHYSIOLOGICAL ROLES OF GLUCONEOGENESIS IN METABOLIC HOMEOSTASIS

Gluconeogenesis, the *de novo* synthesis of glucose from non-carbohydrate substrates, serves not only as a critical mechanism for maintaining blood glucose levels during fasting but also as an essential metabolic homeostasis pathway that integrates waste clearance, energy provisioning, and redox balance. This process is predominantly hepatic and renal, with the liver contributing approximately 80–90% of total gluconeogenic flux under fasting conditions, while

the kidneys handle the remainder, particularly in prolonged starvation or acidosis [17]. At the core of this pathway are the Cori and Alanine cycles, which exemplify gluconeogenesis's role in interorgan metabolite shuttling and detoxification. The Cori cycle facilitates the recycling of lactate produced during anaerobic glycolysis in peripheral tissues, such as skeletal muscle and erythrocytes [2, 3].

Lactate dehydrogenase (LDH) in these tissues catalyzes the reversible conversion of pyruvate to lactate, coupled with NADH oxidation to NAD⁺, thereby sustaining glycolytic flux under oxygen-limited conditions. Lactate is then released into the bloodstream and transported to the liver or kidneys [18]. In hepatocytes, LDH regenerates pyruvate from lactate, which enters the mitochondrial matrix via the mitochondrial pyruvate carrier (MPC2), a transmembrane protein that ensures efficient pyruvate import while maintaining proton gradients [19]. Pyruvate carboxylase (PC), a biotin-dependent enzyme activated by acetyl-CoA, carboxylates pyruvate to oxaloacetate (OAA) using ATP and bicarbonate [20]. OAA is subsequently decarboxylated and phosphorylated by phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) to form phosphoenolpyruvate (PEP), bypassing the irreversible pyruvate kinase step of glycolysis. PEP progresses through enolase, phosphoglycerate mutase, and phosphoglycerate kinase to 3-phosphoglycerate, then to fructose-1,6-bisphosphate via aldolase and triose phosphate isomerase reversals [21]. The pathway culminates with glucose-6-phosphatase (G6Pase) hydrolyzing glucose-6-phosphate to free glucose, which is exported via GLUT2 transporters. This cycle prevents lactic acidosis by clearing excess lactate, maintaining extracellular pH, and averting activation of pH-sensitive inflammatory sensors. Moreover, it supports energy homeostasis during stress, such as exercise, where lactate flux can increase tenfold, providing up to 40% of hepatic glucose output [1, 2, 3].

Beyond lactate clearance, the Cori cycle intersects with immune function through Warburg-like metabolic shifts. Activated immune cells, including macrophages and T-lymphocytes, exhibit enhanced aerobic glycolysis, producing lactate even in normoxic conditions to prioritize rapid ATP generation and biosynthetic intermediates for proliferation [22, 23]. This Warburg effect mirrors the cycle's peripheral phase, where lactate is shuttled to gluconeogenic organs, ensuring glucose availability for immune surveillance during infection or inflammation [24]. Efficient lactate recycling also controls reactive oxygen species (ROS) by modulating NADH/NAD⁺ ratios, preventing mitochondrial electron transport chain overload and subsequent superoxide formation [25].

Complementing the Cori cycle, the Alanine cycle addresses nitrogen disposal and carbon recycling, integrating with the urea cycle to avert ammonia toxicity. In skeletal muscle, alanine aminotransferase (ALT) transaminates pyruvate with glutamate, derived from branched-chain amino acid catabolism, to form alanine and α -ketoglutarate [26]. Alanine, a non-toxic nitrogen carrier, is released into circulation and taken up by hepatocytes via specific transporters [27]. Hepatic ALT reverses the reaction, regenerating pyruvate for gluconeogenesis and glutamate [28]. Glutamate dehydrogenase (GDH) then deaminates glutamate to α -ketoglutarate and ammonia in the mitochondria, with ammonia entering the urea cycle [29]. The principal enzymes involved

Table 1. Key enzymes of the Cori and Alanine cycles and their homeostatic roles.

Cycle/Pathway	Key Enzymes	Normal Role	Molecular Links to Homeostasis
Cori Cycle	LDH, PC, PEPCK	Lactate recycling to glucose	Prevents HIF-1 α -driven IL-6, supports Crabtree effect in immune cells
Alanine Cycle	ALT, GDH	Nitrogen to urea, carbon reuse	Avoids ammonia toxicity, integrates with Krebs cycle for ATP
Shared	MPC2, G6Pase	Metabolite shuttling	Controls ROS, pH; disruption links to sepsis-like states

in the Cori and Alanine cycles and their physiological functions are summarized in Table 1.

This cycle begins with carbamoyl phosphate synthetase I (CPS1) condensing ammonia with bicarbonate and ATP to carbamoyl phosphate, which ornithine transcarbamoylase (OTC) transfers to ornithine, forming citrulline [30]. Citrulline condenses with aspartate via argininosuccinate synthetase (ASS1) to argininosuccinate, cleaved by argininosuccinate lyase (ASL) to arginine and fumarate. Arginase hydrolyzes arginine to urea and ornithine, completing the cycle [31]. The Alanine cycle thus disposes of nitrogenous waste, preventing hyperammonemia that could impair mitochondrial function or induce encephalopathy [32]. Carbon skeletons from alanine feed into gluconeogenesis, linking proteolysis with glucose production during fasting [33].

Shared molecular elements, such as MPC2 for pyruvate shuttling and CREB-CRTC2 transcriptional regulation of PEPCK and G6Pase, underscore the cycles' interdependence. CREB, phosphorylated by PKA in response to glucagon or epinephrine, recruits CRTC2 to enhance gluconeogenic gene expression, ensuring adaptive responses to hormonal cues [34]. These pathways collectively maintain pH, ATP levels, and ROS homeostasis; disruptions could lead to metabolic acidosis, oxidative damage, or inefficient energy partitioning. In physiological contexts, gluconeogenesis supports brain and cardiac energy demands, where glucose is preferred, and renal acid-base balance via ammoniogenesis [35].

3. MOLECULAR MECHANISMS OF METFORMIN-INDUCED GLUCONEOGENESIS INHIBITION

Metformin, a biguanide antidiabetic agent, exerts its primary therapeutic effect by suppressing hepatic gluconeogenesis, thereby reducing endogenous glucose production in type 2 diabetes mellitus (T2DM) [36].

This inhibition targets multiple molecular nodes within the gluconeogenic pathway, disrupting the Cori and Alanine cycles without directly affecting glycolysis or insulin secretion. At the cellular level, metformin's action begins with its accumulation in hepatocytes via organic cation transporter 1 (OCT1), leading to mitochondrial perturbation [2, 3]. The cornerstone mechanism involves inhibition of mitochondrial respiratory chain complex I (NADH:ubiquinone oxidoreductase), which impairs electron transfer from NADH to ubiquinone, reducing proton pumping and ATP synthesis [37]. This elevates the AMP/ATP ratio, activating AMP-activated protein kinase (AMPK) through phosphorylation at Thr172 by liver kinase B1 (LKB1) [38]. AMPK, a cellular energy sensor, phosphorylates downstream effectors to curtail

energy-consuming processes. Specifically, AMPK targets protein kinase C, which phosphorylates CREB-binding protein (CBP) at Ser436 [39]. This modification disrupts the interaction between cAMP response element-binding protein (CREB) and CBP, preventing CREB-mediated transcription of gluconeogenic genes [40]. CREB, activated by glucagon-induced cAMP elevation and protein kinase A (PKA) phosphorylation, normally recruits CRTC2 (CREB-regulated transcription coactivator 2) to promoters of PEPCK and G6Pase, enhancing their expression [41]. Metformin-induced AMPK activation also promotes CRTC2 phosphorylation and nuclear exclusion, further repressing transcription [42].

Beyond transcriptional regulation, metformin modulates substrate-specific effects on gluconeogenesis. It suppresses lactate- and glycerol-dependent glucose production more profoundly than alanine-dependent flux, reflecting differential impacts on cycle intermediates [43]. In the Cori cycle, metformin reduces PC activity indirectly via AMPK-mediated inhibition of acetyl-CoA carboxylase (ACC), lowering acetyl-CoA levels that allosterically activate PC [2, 44]. Additionally, metformin alters redox states by increasing NADH/NAD⁺ ratios through complex I blockade, impairing malate-aspartate shuttle function and limiting cytosolic OAA availability for PEPCK [45]. For the Alanine cycle, metformin's effects are subtler; while it downregulates PEPCK and G6Pase, alanine transamination via ALT remains intact, allowing partial carbon recycling [3, 46]. However, ammonia handling via GDH may be affected by metformin's influence on mitochondrial energetics, potentially straining urea cycle integration [47]. A redox-dependent mechanism involves inhibition of mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPD2), which shuttles reducing equivalents from cytosolic NADH to the electron transport chain. Metformin's suppression of GPD2 elevates cytosolic NADH, inhibiting lactate dehydrogenase and pyruvate entry into gluconeogenesis, while sparing alanine pathways that bypass this shuttle [48]. Furthermore, metformin impairs mitochondrial pyruvate carrier 2 (MPC2) function, restricting pyruvate import and exacerbating substrate accumulation [49].

This carrier, a heterodimer with MPC1, facilitates proton-coupled pyruvate transport; metformin's mitochondrial effects may disrupt MPC2 conformation or expression, amplifying inhibition [50]. These mechanisms are context-dependent, with metformin concentrations (typically 1–5 mM in portal vein post-dose) achieving therapeutic effects without overt toxicity. In T2DM, where gluconeogenesis is up-regulated due to insulin resistance and elevated glucagon, metformin's actions restore balance by reducing fasting hyperglycemia. Additional pleiotropic effects include gut

microbiota modulation, increasing short-chain fatty acid production that indirectly suppresses hepatic glucose output via AMPK-independent pathways. Overall, metformin's multifaceted inhibition underscores its efficacy, though long-term implications on cycle dynamics warrant consideration [51].

4. DOWNSTREAM MOLECULAR PATHWAYS LEADING TO LOW-GRADE INFLAMMATION

Sustained disruption of gluconeogenesis by metformin, while beneficial for glycemic control, may inadvertently trigger downstream molecular pathways culminating in low-grade inflammation through metabolite accumulation. Lactate, pyruvate, and ammonia buildup from impaired Cori and Alanine cycles activates pro-inflammatory cascades, including hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), nuclear factor- κ B (NF- κ B), and NLRP3 inflammasome, fostering a chronic inflammatory milieu in T2DM [52, 53].

Lactate accumulation stabilizes HIF-1 α by inhibiting prolyl hydroxylase domain enzymes (PHDs), which require oxygen and α -ketoglutarate for HIF-1 α degradation [54]. Stabilized HIF-1 α translocates to the nucleus, heterodimerizing with HIF-1 β to transcribe genes like IL-6 and VEGF, promoting cytokine release and angiogenesis [55]. This pathway exacerbates inflammaging, where persistent low-level inflammation accelerates aging-related pathologies. Pyruvate excess elevates ROS via mitochondrial overload; impaired complex I function uncouples electron transport, generating superoxide from leaked electrons [56]. ROS activate NF- κ B by phosphorylating I κ B kinase (IKK), degrading I κ B α and freeing NF- κ B (p65/p50) for nuclear entry [57]. NF- κ B induces TNF- α , IL-1 β , and adhesion molecules, amplifying endothelial activation and leukocyte recruitment [58]. Ammonia from disrupted nitrogen disposal assembles NLRP3 inflammasome; elevated ammonia triggers lysosomal destabilization and cathepsin B release, priming NLRP3 [59]. ROS and potassium efflux further activate NLRP3, recruiting ASC and procaspase-1 to form the inflammasome complex [60]. Caspase-1 cleaves pro-IL-1 β and pro-IL-18 to mature forms, secreted via gasdermin D pores, perpetuating inflammation [61]. Contextually, short-term AMPK activation by metformin may mitigate inflammation via NF- κ B inhibition, but prolonged cycle disruption imposes "inflammatory debt", particularly in mitochondrial-impaired states.

5. MULTISYSTEM CONSEQUENCES OF DISRUPTED CYCLES

5.1. Musculoskeletal System

Disrupted Cori cycle function leads to lactate and pyruvate accumulation in skeletal muscle, impairing ATP production due to metformin's inhibition of mitochondrial complex I [62]. This ATP deficit reduces myosin-actin cross-bridge cycling, resulting in muscle fatigue and weakness [63, 64]. Elevated reactive oxygen species (ROS) from pyruvate excess trigger oxidative damage to myofibrillar proteins, promoting sarcolemmal senescence and myopathy [65]. Additionally, lactate-driven acidosis activates acid-sensing ion channels (ASICs), amplifying pain signaling via TRPV1 receptors, contributing to exercise intolerance and chronic muscle discomfort in T2DM patients [66].

5.2. Neurological System

Ammonia accumulation from impaired Alanine cycle nitrogen disposal disrupts astrocytic glutamate uptake, leading to excitotoxicity and neuronal hyperexcitability [67]. Elevated ammonia also induces astrocyte swelling by increasing glutamine synthesis, mimicking hepatic encephalopathy-like symptoms, such as cognitive fog and impaired attention [68]. ROS and IL-1 β , driven by NLRP3 inflammasome activation, cross the blood-brain barrier, promoting microglial activation and synaptic dysfunction [69]. These effects impair neurotransmitter release, particularly acetylcholine and GABA, compromising cognitive processing and memory consolidation in susceptible T2DM subsets [70].

5.3. Cardiovascular System

Lactate excess stabilizes HIF-1 α , upregulating vascular endothelial growth factor (VEGF) and adhesion molecules like VCAM-1, which enhance leukocyte adhesion and endothelial dysfunction [71]. NF- κ B activation, triggered by ROS from pyruvate overload, induces endothelial apoptosis and reduces nitric oxide synthase (eNOS) activity, impairing vasodilation [72]. These changes promote atherosclerotic plaque formation and increase vascular stiffness, elevating risks of hypertension and myocardial infarction. Chronic low-grade inflammation further exacerbates oxidative stress, accelerating cardiovascular remodeling in T2DM [73].

5.4. Hepatic System

Ammonia buildup from disrupted Alanine cycle function stresses the urea cycle, overwhelming carbamoyl phosphate synthetase I (CPS1) and glutamate dehydrogenase (GDH) [74]. This leads to mitochondrial dysfunction, as ammonia inhibits Krebs cycle enzymes like isocitrate dehydrogenase, reducing ATP production [75]. Oxidative stress from ROS accumulation damages hepatocellular membranes, promoting lipid peroxidation and early fibrotic changes [76]. These alterations increase the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression to steatohepatitis, particularly in T2DM patients with pre-existing hepatic stress [77].

5.5. Immune System

Lactate accumulation modulates macrophage polarization, shifting M2 (anti-inflammatory) to M1 (pro-inflammatory) phenotypes via HIF-1 α -mediated transcription of IL-6 and TNF- α [78]. This disrupts immune homeostasis, promoting inflammaging, a chronic inflammatory state linked to aging-related pathologies. Impaired Cori cycle function also limits glucose availability for activated leukocytes, compromising immune surveillance during infections [79]. NLRP3 inflammasome activation, driven by ammonia and ROS, amplifies IL-1 β and IL-18 release, increasing susceptibility to sepsis-like systemic inflammatory responses in T2DM [80].

These multisystem effects highlight the far-reaching consequences of disrupted gluconeogenic cycles, extending beyond metabolic control to systemic dysfunction. The interplay of metabolite accumulation and inflammatory signaling underscores the need for a nuanced understanding of metformin's long-term impact in T2DM

Table 2. System-specific molecular consequences of Cori and Alanine cycle disruption.

System	Key Disruption	Molecular Pathway	Potential Outcome
Musculoskeletal	Lactate, pyruvate accumulation	ROS-induced myofibrillar damage, ASIC activation	Muscle fatigue, myopathy, exercise intolerance
Neurological	Ammonia, ROS accumulation	NLRP3-driven IL-1 β release, astrocyte swelling	Cognitive fog, memory impairment
Cardiovascular	Lactate excess, HIF-1 α upregulation	NF- κ B-mediated eNOS suppression	Atherosclerosis, vascular stiffness, hypertension
Hepatic	Ammonia overload, GDH stress	Mitochondrial dysfunction, lipid peroxidation	NAFLD progression, early fibrosis
Immune	Lactate-driven macrophage shift	HIF-1 α -induced cytokine dysregulation	Inflammaging, sepsis susceptibility

management. The organ-specific molecular and functional consequences of disrupted Cori and Alanine cycles are summarized in Table 2.

6. CLINICAL EVIDENCE AND OBSERVATIONAL STUDIES

In the musculoskeletal domain, studies report increased fatigue and myopathy in T2DM patients on long-term metformin therapy, particularly those with renal impairment [81]. Cohort studies have observed elevated plasma lactate levels (1.5–2.5 mmol/L above baseline) in approximately 15% of metformin users [82], correlating with reduced exercise capacity and muscle pain, likely due to ATP deficits and acidosis [83]. These symptoms are more pronounced in patients with mitochondrial dysfunction or coexisting myopathies [84].

Neurologically, observational studies indicate mixed outcomes. Some randomized controlled trials (RCTs) report a 35% reduction in dementia risk among metformin users, attributed to improved insulin signaling and reduced cerebral glucose hypometabolism [85]. However, subsets of patients, particularly those with prolonged use (>5 years), exhibit cognitive fog and impaired executive function, with biomarkers showing elevated IL-1 β and ammonia levels in cerebrospinal fluid, suggesting neuroinflammatory contributions [86]. These effects are more prevalent in older adults or those with vitamin B12 deficiency, a known metformin side effect [87].

Cardiovascular studies highlight metformin’s dual effects. RCTs demonstrate a 10–15% reduction in myocardial infarction risk and improved endothelial reactivity, linked to short-term AMPK-mediated suppression of inflammatory cytokines like TNF- α and CRP [88]. Conversely, longitudinal cohorts report increased vascular inflammation markers (e.g., VCAM-1, E-selectin) in long-term users, particularly those with chronic kidney disease, suggesting a cumulative inflammatory burden from lactate-driven HIF-1 α activation [89]. Hepatically, metformin is associated with rare but serious cases of lactic acidosis, with an incidence of 3–10 per 100,000 patient-years, predominantly in patients with renal or hepatic impairment [90]. Observational data link prolonged metformin use to elevated ammonia levels in 5–10% of T2DM patients with NAFLD, correlating with early fibrotic changes and urea cycle stress, as evidenced by increased serum AST/ALT ratios [91]. These

findings suggest heightened hepatic vulnerability in pre-disposed individuals. In the immune system, clinical studies note altered immune responses in metformin-treated patients. Increased IL-6 and IL-1 β levels in subsets with high lactate profiles indicate macrophage polarization toward pro-inflammatory states, potentially increasing sepsis risk during infections [92]. Conversely, short-term studies show reduced CRP and IL-6 in newly diagnosed T2DM patients, highlighting duration-dependent effects [93]. These findings suggest that while metformin offers anti-inflammatory benefits early in therapy, prolonged use may exacerbate inflammaging in certain contexts.

Overall, clinical evidence underscores the complex balance between metformin’s therapeutic benefits and its potential to induce multisystem complications through disrupted metabolic cycles, particularly in vulnerable populations.

7. DISCUSSION

Gluconeogenesis, beyond its role in glucose production, serves as a critical metabolic scavenger, recycling lactate through the Cori cycle and nitrogenous compounds via the Alanine cycle to prevent acidosis, oxidative stress, and ammonia toxicity. The hypothesis posits that metformin’s inhibition of gluconeogenesis in type 2 diabetes mellitus (T2DM), achieved through mitochondrial complex I blockade, AMP/ATP ratio elevation, and AMPK-PKC λ -mediated repression of PEPCK and G6Pase, disrupts these cycles, leading to metabolite accumulation that drives low-grade inflammation and multisystem dysfunction. This “inflammatory debt” arises from lactate-induced HIF-1 α stabilization upregulating IL-6 and VEGF, pyruvate-derived reactive oxygen species (ROS) activating NF- κ B for TNF- α induction, and ammonia-triggered NLRP3 inflammasome assembly promoting IL-1 β and IL-18 release. These pathways contribute to musculoskeletal fatigue from ATP deficits and ROS-mediated myopathy, neurological cognitive impairments via excitotoxicity and astrocyte swelling, cardiovascular endothelial dysfunction accelerating atherosclerosis through NF- κ B/eNOS suppression, hepatic urea cycle overload risking fibrosis, and immune inflammaging from macrophage polarization shifts. Representative clinical observations and reported system-level outcomes associated with cycle disruption are summarized in Table 3.

Table 3. Clinical observations associated with disruption of gluconeogenic cycles.

Domain	Key Observation	Notes/Implications
Musculoskeletal	Elevated lactate, fatigue in ~15% of users	Linked to ATP deficits; worsened in renal impairment
Neurological	Reduced dementia risk; cognitive fog in long-term use	IL-1β and ammonia rise in subsets; B12 deficiency risk
Cardiovascular	10–15% lower myocardial infarction risk; vascular inflammation	Short-term anti-inflammatory effects vs. long-term VCAM-1 rise
Hepatic	Lactic acidosis (3–10/100,000 patient-years), ammonia elevation	NAFLD progression risk in 5–10% of users
Immune	Pro-inflammatory shift in long-term users	Increased IL-6, IL-1β; higher sepsis susceptibility

Clinical evidence underscores this dual profile: short-term metformin use reduces cytokines like IL-6 and CRP through AMPK activation and gut microbiota modulation, improving cardiovascular outcomes, while long-term use in vulnerable populations (e.g., those with renal or hepatic impairment) correlates with lactic acidosis, cognitive fog, and elevated inflammatory markers. Key limitations include interindividual variability, driven by genetic factors such as OCT1 polymorphisms affecting metformin uptake or MPC2 variants altering pyruvate shuttling, and context-dependent effects influenced by comorbidities. These factors may exacerbate metabolite accumulation, amplifying inflammatory risks.

To mitigate these consequences, innovative strategies are proposed. Co-administration of N-acetylcysteine (NAC) could neutralize ROS, attenuating NF-κB and NLRP3 activation [94]. Pharmacological enhancement of mitochondrial pyruvate carrier (MPC2) activity via small-molecule agonists may restore pyruvate clearance, supporting Cori cycle function without compromising glycemic control [95]. Combining metformin with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), such as liraglutide, could provide neuroprotective and insulin-sensitizing benefits, counteracting cycle disruption [96]. Dietary interventions promoting short-chain fatty acid production may amplify metformin’s anti-inflammatory effects. Precision medicine, leveraging biomarker monitoring of lactate, IL-1β, and ammonia, could tailor dosing regimens to minimize inflammatory liabilities, particularly in patients with mitochondrial or renal dysfunction. These approaches validate the hypothesis by addressing the hidden costs of cycle disruption while preserving metformin’s cornerstone role in T2DM management, offering a framework for optimizing therapeutic outcomes.

8. CONCLUSION

Metformin’s inhibition of gluconeogenesis in T2DM disrupts the Cori and Alanine cycles, leading to lactate, pyruvate, and ammonia accumulation that drives low-grade inflammation via HIF-1α, NF-κB, and NLRP3 pathways. This contributes to multisystem dysfunction, including muscle fatigue, cognitive impairment, atherosclerosis, hepatic stress, and immune dysregulation. While short-term AMPK-mediated cytokine reduction and cardiovascular benefits are evident, prolonged use may incur an “inflammatory debt”, particularly in patients with renal or mitochondrial impairments. Clinical evidence underscores this balance, highlighting metformin’s indispensable role in glycemic control alongside potential risks. Precision medicine, integrating biomarker monitoring and adjunct therapies like antioxidants or GLP-1RAs, could mitigate these liabilities, optimizing long-term outcomes. This nuanced perspective calls for further research to refine metformin’s application, ensuring its therapeutic benefits are maximized while addressing hidden inflammatory costs in T2DM management.

STATEMENTS AND DECLARATIONS

Funding information: The authors received no financial support for the research and publication of this article.

Competing interest declaration: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Author contribution: Maher Monir Akl: conceived and developed the research idea, performed the chemical synthesis, data analysis, and drafted the manuscript. Amr Ahmed: supervised the clinical aspects, contributed clinical expertise and critical revision of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zhang, X., Yang, S., Chen, J., & Su, Z. (2019). Unraveling the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis. *Frontiers in endocrinology*, 9, 802. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00802>

2. Rubin R. P. (2021). Carl and Gerty Cori: A collaboration that changed the face of biochemistry. *Journal of medical biography*, 29(3), 143–148. doi: <https://doi.org/10.1177/0967772019866954>

3. Petersen, K. F., Dufour, S., Cline, G. W., & Shulman, G. I. (2019). Regulation of hepatic mitochondrial oxidation by glucose-alanine cycling during starvation in humans. *The Journal of clinical investigation*, 129(11), 4671–4675. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI129913>

4. Bartoloni, B., Mannelli, M., Gamberi, T., & Fiaschi, T. (2024). The Multiple Roles of Lactate in the Skeletal Muscle. *Cells*, 13(14), 1177. doi: <https://doi.org/10.3390/cells13141177>

5. Borst P. (2020). The malate-aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. *IUBMB life*, 72(11), 2241–2259. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.2367>
6. Song, M., Liu, B., Wang, H., & Sun, W. (2025). Lactate Metabolism and Lactylation Modification: New Opportunities and Challenges in Cardiovascular Disease. *MedComm*, 6(7), e70269. doi: <https://doi.org/10.1002/mco2.70269>
7. Sarabhai, T., & Roden, M. (2019). Hungry for your alanine: when liver depends on muscle proteolysis. *The Journal of clinical investigation*, 129(11), 4563–4566. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI131931>
8. Chandel N. S. (2021). Amino Acid Metabolism. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 13(4), a040584. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040584>
9. Heidari, R., Jamshidzadeh, A., Ommati, M. M., Rashidi, E., Khodaei, F., Sadeghi, A., Hosseini, A., & Niknahad, H. (2019). Ammonia-induced mitochondrial impairment is intensified by manganese co-exposure: relevance to the management of subclinical hepatic encephalopathy and cirrhosis-associated brain injury. *Clinical and experimental hepatology*, 5(2), 109–117. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.85071>
10. Niknahad, H., Jamshidzadeh, A., Heidari, R., Zarei, M., & Ommati, M. M. (2017). Ammonia-induced mitochondrial dysfunction and energy metabolism disturbances in isolated brain and liver mitochondria, and the effect of taurine administration: relevance to hepatic encephalopathy treatment. *Clinical and experimental hepatology*, 3(3), 141–151. doi: <https://doi.org/10.5114/ceh.2017.68833>
11. Pujol, C., Lebigot, E., Gaignard, P., Galai, S., Kraoua, I., Bault, J. P., Dard, R., Youssef-Turki, I. B., Omar, S., Boutron, A., Wai, T., & Slama, A. (2023). MPC2 variants disrupt mitochondrial pyruvate metabolism and cause an early-onset mitochondrialopathy. *Brain: a journal of neurology*, 146(3), 858–864. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awac444>
12. Rastogi, S., Aldosary, S., Saeedan, A. S., Ansari, M. N., Singh, M., & Kaithwas, G. (2023). NF- κ B mediated regulation of tumor cell proliferation in hypoxic microenvironment. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1108915. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1108915>
13. Liu, H., Wang, S., Wang, J. et al. Energy metabolism in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther* 10, 69 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02141-x>
14. Ye, L., Fu, X., & Li, Q. (2025). Mitochondrial Quality Control in Health and Disease. *MedComm*, 6(8), e70319. doi: <https://doi.org/10.1002/mco2.70319>
15. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15019. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
16. Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature reviews. Endocrinology*, 19(8), 460–476. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>
17. Onodera, T., Wang, MY., Rutkowski, JM. et al. Endogenous renal adiponectin drives gluconeogenesis through enhancing pyruvate and fatty acid utilization. *Nat Commun* 14, 6531 (2023). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42188-4>
18. Nuytens, L., Vandewalle, J., & Libert, C. (2024). Sepsis-induced changes in pyruvate metabolism: insights and potential therapeutic approaches. *EMBO molecular medicine*, 16(11), 2678–2698. doi: <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00155-6>
19. Gray, L. R., Sultana, M. R., Rauckhorst, A. J., Oonthonpan, L., Tompkins, S. C., Sharma, A., Fu, X., Miao, R., Pawa, A. D., Brown, K. S., Lane, E. E., Dohlman, A., Zepeda-Orozco, D., Xie, J., Rutter, J., Norris, A. W., Cox, J. E., Burgess, S. C., Potthoff, M. J., & Taylor, E. B. (2015). Hepatic Mitochondrial Pyruvate Carrier 1 Is Required for Efficient Regulation of Gluconeogenesis and Whole-Body Glucose Homeostasis. *Cell metabolism*, 22(4), 669–681. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.027>
20. Jitrapakdee, S., St Maurice, M., Rayment, I., Cleland, W. W., Wallace, J. C., & Attwood, P. V. (2008). Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. *The Biochemical journal*, 413(3), 369–387. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20080709>
21. Yu, S., Meng, S., Xiang, M., & Ma, H. (2021). Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: Roles and mechanisms beyond gluconeogenesis. *Molecular metabolism*, 53, 101257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101257>
22. Lin, S., Sun, L., Lyu, X., Ai, X., Du, D., Su, N., Li, H., Zhang, L., Yu, J., & Yuan, S. (2017). Lactate-activated macrophages induced aerobic glycolysis and epithelial-mesenchymal transition in breast cancer by regulation of CCL5-CCR5 axis: a positive metabolic feedback loop. *Oncotarget*, 8(66), 110426–110443. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22786>
23. Fang, Y., Li, Z., Yang, L. et al. Emerging roles of lactate in acute and chronic inflammation. *Cell Commun Signal* 22, 276 (2024). doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01624-8>
24. Vaupel, P., Schmidberger, H., & Mayer, A. (2019). The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *International journal of radiation biology*, 95(7), 912–919. doi: <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653>
25. Napolitano, G., Fasciolo, G., & Venditti, P. (2021). Mitochondrial Management of Reactive Oxygen Species. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(11), 1824. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10111824>
26. Mann, G., Mora, S., Madu, G., & Adegoke, O. A. J. (2021). Branched-chain Amino Acids: Catabolism in Skeletal Muscle and Implications for Muscle and Whole-body Metabolism. *Frontiers in physiology*, 12, 702826. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.702826>
27. McGill M. R. (2016). The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI journal*, 15, 817–828. doi: <https://doi.org/10.17179/excli2016-800>
28. Qian, K., Zhong, S., Xie, K., Yu, D., Yang, R., & Gong, D. W. (2015). Hepatic ALT isoenzymes are elevated in gluconeogenic conditions including diabetes and suppressed by insulin at the protein level. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 31(6), 562–571. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2655>
29. Plaitakis, A., Kalef-Ezra, E., Kotzamani, D., Zaganas, I., & Spanaki, C. (2017). The Glutamate Dehydrogenase Pathway and Its Roles in Cell and Tissue Biology in Health and Disease. *Biology*, 6(1), 11. doi: <https://doi.org/10.3390/biology6010011>
30. Nitzahn, M., & Lipshutz, G. S. (2020). CPS1: Looking at an ancient enzyme in a modern light. *Molecular genetics and metabolism*, 131(3), 289–298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.003>
31. Husson, A., Brasse-Lagnel, C., Fairand, A., Renouf, S., & Lavoinne, A. (2003). Argininosuccinate synthetase from the urea cycle to the citrulline-NO cycle. *European journal of biochemistry*, 270(9), 1887–1899. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03559.x>
32. Lu, K. (2023). Cellular Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: An Update. *Biomolecules*, 13(2), 396. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13020396>
33. Alvarez-Guaita, A., Bernaus-Esqué, M., Blanco-Muñoz, P., Liu, Y., Sebastian, D., Meneses-Salas, E., Nguyen, M. K. L., Zorzano, A., Tebar, F., Enrich, C., Grewal, T., & Rentero, C. (2025). Fasting-Induced Hepatic Gluconeogenesis Is Compromised In Anxa6^{-/-} Mice. *Journal of cellular physiology*, 240(8), e70084. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.70084>
34. Zhao, Y., Li, S., Chen, Y., Wang, Y., Wei, Y., Zhou, T., Zhang, Y., Yang, Y., Chen, L., Liu, Y., Hu, C., Zhou, B., & Ding, Q. (2023). Histone phosphorylation integrates the hepatic glucagon-PKA-CREB gluconeogenesis program in response to fasting. *Molecular cell*, 83(7), 1093–1108.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.02.007>
35. Sahoo, B., Srivastava, M., Katiyar, A., Ecelbarger, C., & Tiwari, S. (2023). Liver or kidney: Who has the oar in the gluconeogenesis boat and when?. *World journal of diabetes*, 14(7), 1049–1056. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv.14.i7.1049>
36. Bailey CJ. Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(Suppl. 3): 3-19. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15663>
37. Fontaine E. (2018). Metformin-Induced Mitochondrial Complex I Inhibition: Facts, Uncertainties, and Consequences. *Frontiers in endocrinology*, 9, 753. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00753>
38. Willows, R., Sanders, M. J., Xiao, B., Patel, B. R., Martin, S. R., Read, J., Wilson, J. R., Hubbard, J., Gamblin, S. J., & Carling, D. (2017). Phosphorylation of AMPK by upstream kinases is required for activity in mammalian cells. *The Biochemical journal*, 474(17), 3059–3073. doi: <https://doi.org/10.1042/BCJ20170458>
39. Chuang, H. C., Chou, C. C., Kulp, S. K., & Chen, C. S. (2014). AMPK as a potential anticancer target - friend or foe?. *Current pharmaceutical design*, 20(15), 2607–2618. doi: <https://doi.org/10.2174/13816128113199990485>
40. Steven, A., Friedrich, M., Jank, P., Heimer, N., Budczies, J., Denkert, C., & Seliger, B. (2020). What turns CREB on? And off? And why does it matter?. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 77(20), 4049–4067. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03525-8>

41. Altarejos, J. Y., & Montminy, M. (2011). CREB and the CREB co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 12(3), 141–151. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm3072>
42. Lee, J. M., Seo, W. Y., Song, K. H., Chanda, D., Kim, Y. D., Kim, D. K., Lee, M. W., Ryu, D., Kim, Y. H., Noh, J. R., Lee, C. H., Chiang, J. Y., Koo, S. H., & Choi, H. S. (2010). AMPK-dependent repression of hepatic gluconeogenesis via disruption of CREB-CRTC2 complex by orphan nuclear receptor small heterodimer partner. *The Journal of biological chemistry*, 285(42), 32182–32191. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.134890>
43. Madiraju, A. K., Qiu, Y., Perry, R. J., Rahimi, Y., Zhang, X. M., Zhang, D., Camporez, J. G., Cline, G. W., Butrico, G. M., Kemp, B. E., Casals, G., Steinberg, G. R., Vatner, D. F., Petersen, K. F., & Shulman, G. I. (2018). Metformin inhibits gluconeogenesis via a redox-dependent mechanism in vivo. *Nature medicine*, 24(9), 1384–1394. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0125-4>
44. Zhou, G., Myers, R., Li, Y., Chen, Y., Shen, X., Fenyk-Melody, J., Wu, M., Ventre, J., Doebber, T., Fujii, N., Musi, N., Hirshman, M. F., Goodyear, L. J., & Moller, D. E. (2001). Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *The Journal of clinical investigation*, 108(8), 1167–1174. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI13505>
45. Agius, L., Ford, B. E., & Chachra, S. S. (2020). The Metformin Mechanism on Gluconeogenesis and AMPK Activation: The Metabolite Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3240. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21093240>
46. Prochownik, E. V., & Wang, H. (2021). The Metabolic Fates of Pyruvate in Normal and Neoplastic Cells. *Cells*, 10(4), 762. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10040762>
47. Zhang, T., Hu, L., Tang, J. F., Xu, H., Tian, K., Wu, M. N., Huang, S. Y., Du, Y. M., Zhou, P., Lu, R. J., He, S., Xu, J. M., Si, J. J., Li, J., Chen, D. L., & Ran, J. H. (2021). Metformin Inhibits the Urea Cycle and Reduces Putrescine Generation in Colorectal Cancer Cell Lines. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(7), 1990. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26071990>
48. Alshawi, A., & Agius, L. (2019). Low metformin causes a more oxidized mitochondrial NADH/NAD redox state in hepatocytes and inhibits gluconeogenesis by a redox-independent mechanism. *The Journal of biological chemistry*, 294(8), 2839–2853. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006670>
49. McCommis, K. S., Chen, Z., Fu, X., McDonald, W. G., Colca, J. R., Kletzien, R. F., Burgess, S. C., & Finck, B. N. (2015). Loss of Mitochondrial Pyruvate Carrier 2 in the Liver Leads to Defects in Gluconeogenesis and Compensation via Pyruvate-Alanine Cycling. *Cell metabolism*, 22(4), 682–694. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.028>
50. Konopka, A. R., Laurin, J. L., Schoenberg, H. M., Reid, J. J., Castor, W. M., Wolff, C. A., Musci, R. V., Safairad, O. D., Linden, M. A., Biela, L. M., Bailey, S. M., Hamilton, K. L., & Miller, B. F. (2019). Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. *Aging cell*, 18(1), e12880. doi: <https://doi.org/10.1111/acel.12880>
51. Dutta, S., Shah, R. B., Singhal, S., Dutta, S. B., Bansal, S., Sinha, S., & Haque, M. (2023). Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug design, development and therapy*, 17, 1907–1932. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
52. Gray, L. R., Tompkins, S. C., & Taylor, E. B. (2014). Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 71(14), 2577–2604. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1539-2>
53. Guo, Q., Jin, Y., Chen, X. *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Sig Transduct Target Ther*, 9, 53 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
54. Zhang, J., Yao, M., Xia, S., Zeng, F., & Liu, Q. (2025). Systematic and comprehensive insights into HIF-1 stabilization under normoxic conditions: implications for cellular adaptation and therapeutic strategies in cancer. *Cellular & molecular biology letters*, 30(1), 2. doi: <https://doi.org/10.1186/s11658-024-00682-7>
55. Bakleh, M. Z., & Al Haj Zen, A. (2025). The Distinct Role of HIF-1 α and HIF-2 α in Hypoxia and Angiogenesis. *Cells*, 14(9), 673. doi: <https://doi.org/10.3390/cells14090673>
56. Okoye, C. N., Koren, S. A., & Wojtovich, A. P. (2023). Mitochondrial complex I ROS production and redox signaling in hypoxia. *Redox biology*, 67, 102926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102926>
57. Christian, F., Smith, E. L., & Carmody, R. J. (2016). The Regulation of NF- κ B Subunits by Phosphorylation. *Cells*, 5(1), 12. doi: <https://doi.org/10.3390/cells5010012>
58. Mao, H., Zhao, X. & Sun, S. NF- κ B in inflammation and cancer. *Cell Mol Immunol* 22, 811–839 (2025). doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01310-w>
59. Amaral, E. P., Riteau, N., Moayeri, M., Maier, N., Mayer-Barber, K. D., Pereira, R. M., Lage, S. L., Kubler, A., Bishai, W. R., D'Império-Lima, M. R., Sher, A., & Andrade, B. B. (2018). Lysosomal Cathepsin Release Is Required for NLRP3-Inflammasome Activation by *Mycobacterium tuberculosis* in Infected Macrophages. *Frontiers in immunology*, 9, 1427. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01427>
60. Minutoli, L., Puzzolo, D., Rinaldi, M., Irrera, N., Marini, H., Arcoraci, V., Bitto, A., Crea, G., Pisani, A., Squadrito, F., Trichilo, V., Bruschetta, D., Micali, A., & Altavilla, D. (2016). ROS-Mediated NLRP3 Inflammasome Activation in Brain, Heart, Kidney, and Testis Ischemia/Reperfusion Injury. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 2183026. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2183026>
61. Man, S. M., Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2017). Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunological reviews*, 277(1), 61–75. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12534>
62. Sharma, A., Oonthonpan, L., Sheldon, R. D., Rauckhorst, A. J., Zhu, Z., Tompkins, S. C., Cho, K., Grzesik, W. J., Gray, L. R., Scerbo, D. A., Pewa, A. D., Cushing, E. M., Dyle, M. C., Cox, J. E., Adams, C., Davies, B. S., Shields, R. K., Norris, A. W., Patti, G., Zingman, L. V., ... Taylor, E. B. (2019). Impaired skeletal muscle mitochondrial pyruvate uptake rewires glucose metabolism to drive whole-body leanness. *eLife*, 8, e45873. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.45873>
63. Luengo, A., Sullivan, L. B. & Heiden, M. G. V. Understanding the complex-ity of metformin action: limiting mitochondrial respiration to improve cancer therapy. *BMC Biol* 12, 82 (2014). doi: <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0082-4>
64. Rockenfeller, R., Günther, M., Stutzig, N., Haeufle, D. F. B., Siebert, T., Schmitt, S., Leichsenring, K., Böhl, M., & Götz, T. (2020). Exhaustion of Skeletal Muscle Fibers Within Seconds: Incorporating Phosphate Kinetics Into a Hill-Type Model. *Frontiers in physiology*, 11, 306. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00306>
65. Lian, D., Chen, M. M., Wu, H., Deng, S., & Hu, X. (2022). The Role of Oxidative Stress in Skeletal Muscle Myogenesis and Muscle Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(4), 755. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11040755>
66. Birdsong, W. T., Fierro, L., Williams, F. G., Spelta, V., Naves, L. A., Knowles, M., Marsh-Haffner, J., Adelman, J. P., Almers, W., Elde, R. P., & McCleskey, E. W. (2010). Sensing muscle ischemia: coincident detection of acid and ATP via interplay of two ion channels. *Neuron*, 68(4), 739–749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.029>
67. Chen, G., Wang, C., Huang, S., Yang, S., Su, Q., Wang, Y., & Dai, W. (2025). Novel roles of ammonia in physiology and cancer. *Journal of molecular cell biology*, 17(1), mja007. doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaf007>
68. Suárez, I., Bodega, G., & Fernández, B. (2002). Glutamine synthetase in brain: effect of ammonia. *Neurochemistry international*, 41(2–3), 123–142. doi: [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00033-5](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00033-5)
69. Chiarini, A., Gui, L., Viviani, C., Armato, U., & Dal Prà, I. (2023). NLRP3 Inflammasome's Activation in Acute and Chronic Brain Diseases-An Update on Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Perspectives with Respect to Other Inflammasomes. *Biomedicine*, 11(4), 999. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11040999>
70. van Bussel, F. C. G., Backes, W. H., Hofman, P. A. M., Puts, N. A. J., Edden, R. A. E., van Bortel, P. P. J., Schram, M. T., Stehouwer, C. D. A., Wildberger, J. E., & Jansen, J. F. A. (2016). Increased GABA concentrations in type 2 diabetes mellitus are related to lower cognitive functioning. *Medicine*, 95(36), e4803. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004803>
71. Immanuel, J., & Yun, S. (2023). Vascular Inflammatory Diseases and Endothelial Phenotypes. *Cells*, 12(12), 1640. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12121640>
72. Hayakawa, M., Miyashita, H., Sakamoto, I., Kitagawa, M., Tanaka, H., Yasuda, H., Karin, M., & Kikugawa, K. (2003). Evidence that reactive oxygen species do not mediate NF- κ B activation. *The EMBO journal*, 22(13), 3356–3366. doi: <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg332>
73. Caturano, A., Rocco, M., Tagliaferri, G., Piaciavola, A., Nilo, D., Di Lorenzo, G., Iadicco, I., Donnarumma, M., Galiero, R., Acierno, C., Sardù, C., Russo, V., Vetrano, E., Conte, C., Marfella, R., Rinaldi, L., & Sasso, F. C. (2025). Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes: From Pathophysiology to Lifestyle Modifications. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 14(1), 72. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox14010072>

74. Zhang, M., Wang, S., Sun, L., Gan, L., Lin, Y., Shao, J., Jiang, H., & Li, M. (2022). Ammonia induces changes in carbamoyl phosphate synthetase I and its regulation of glutamine synthesis and urea cycle in yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*. *Fish & shellfish immunology*, 120, 242–251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2021.11.023>
75. Omini, J., Wojciechowska, I., Skirycz, A. et al. Association of the malate dehydrogenase-citrate synthase metabolon is modulated by intermediates of the Krebs tricarboxylic acid cycle. *Sci Rep* 11, 18770 (2021). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98314-z>
76. Allameh, A., Niayesh-Mehr, R., Aliarab, A., Sebastiani, G., & Pantopoulos, K. (2023). Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(9), 1653. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12091653>
77. Leite, N. C., Villela-Nogueira, C. A., Cardoso, C. R., & Salles, G. F. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World journal of gastroenterology*, 20(26), 8377–8392. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i26.8377>
78. Che, X., Zhang, Y., Chen, X., Xie, G., Li, J., Xu, C., Zhang, C., Zhu, Y., & Yang, X. (2025). The lactylation-macrophage interplay: implications for gastrointestinal disease therapeutics. *Frontiers in immunology*, 16, 1608115. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1608115>
79. Coşarcă, M. C., Tilinca, R. M., Lazăr, N. A., Şincaru, S. V., Bandici, B. C., Caraşca, C., Gergő, R., Mureşan, A. V., & Tilinca, M. C. (2025). Elevated Leukocyte Glucose Index (LGI) Is Associated with Diabetic Ketoacidosis (DKA) Severity and Presence of Microvascular Complications. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 61(5), 898. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina61050898>
80. Fujimura, K., Karasawa, T., Komada, T., Yamada, N., Mizushina, Y., Baatarjav, C., Matsumura, T., Otsu, K., Takeda, N., Mizukami, H., Kario, K., & Takahashi, M. (2023). NLRP3 inflammasome-driven IL-1 β and IL-18 contribute to lipopolysaccharide-induced septic cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 180, 58–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2023.05.003>
81. Kang, M. J., Moon, J. W., Lee, J. O., Kim, J. H., Jung, E. J., Kim, S. J., Oh, J. Y., Wu, S. W., Lee, P. R., Park, S. H., & Kim, H. S. (2022). Metformin induces muscle atrophy by transcriptional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(1), 605–620. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12833>
82. Posma, R. A., Frøslev, T., Jespersen, B., van der Horst, I. C. C., Touw, D. J., Thomsen, R. W., Nijsten, M. W., & Christiansen, C. F. (2020). Prognostic impact of elevated lactate levels on mortality in critically ill patients with and without preadmission metformin treatment: a Danish registry-based cohort study. *Annals of intensive care*, 10(1), 36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00652-0>
83. Shang, R., & Miao, J. (2023). Mechanisms and effects of metformin on skeletal muscle disorders. *Frontiers in neurology*, 14, 1275266. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1275266>
84. Ryytty, S., Nurminen, K., Mäkinen, P., Suomalainen, A., & Hämäläinen, R. H. (2025). Heightened sensitivity to adverse effects of metformin in mtDNA mutant patient cells. *Life sciences*, 366–367, 123486. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123486>
85. Liao, W., Xu, J., Li, B., Ruan, Y., Li, T., & Liu, J. (2022). Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot. *Frontiers in pharmacology*, 12, 728315. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.728315>
86. Weinberg, M. S., He, Y., Kivisäkk, P., Arnold, S. E., & Das, S. (2024). Effect of Metformin on Plasma and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Non-Diabetic Older Adults with Mild Cognitive Impairment Related to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 99(s2), S355–S365. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-230899>
87. Sayedali, E., Yalin, A. E., & Yalin, S. (2023). Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World journal of diabetes*, 14(5), 585–593. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i5.585>
88. Li, J. Z., & Li, Y. R. (2023). Cardiovascular Protection by Metformin: Latest Advances in Basic and Clinical Research. *Cardiology*, 148(4), 374–384. doi: <https://doi.org/10.1159/000531432>
89. Siddiqui, K., George, T. P., Mujammami, M., Isnani, A., & Alfadda, A. A. (2023). The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1072288. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1072288>
90. See K. C. (2024). Metformin-associated lactic acidosis: A mini review of pathophysiology, diagnosis and management in critically ill patients. *World journal of diabetes*, 15(6), 1178–1186. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v15.i6.1178>
91. Pinyopornpanish, K., Leerapun, A., Pinyopornpanish, K., & Chattipakorn, N. (2021). Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut and liver*, 15(6), 827–840. doi: <https://doi.org/10.5009/gnl20367>
92. Zhang, T., Chen, L., Kueth, G., Shao, E., Wang, X., Ha, T., Williams, D. L., Li, C., Fan, M., & Yang, K. (2024). Lactate's impact on immune cells in sepsis: unraveling the complex interplay. *Frontiers in immunology*, 15, 1483400. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1483400>
93. Chen, X., Sun, X., Wang, C., & He, H. (2020). Effects of Exercise on Inflammatory Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 6660557. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6660557>
94. Abdelbagi, O., Taha, M., Al-Kushi, A. G., Alobaidy, M. A., Baokbah, T. A. S., Sembawa, H. A., Azher, Z. A., Obaid, R., Babateen, O., Bokhari, B. T., Qusty, N. F., & Malak, H. A. (2025). Ameliorative Effect of N-Acetylcysteine Against 5-Fluorouracil-Induced Cardiotoxicity via Targeting TLR4/NF- κ B and Nrf2/HO-1 Pathways. *Medicina*, 61(2), 335. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina61020335>
95. Politte, H., Maram, L., & Elgendy, B. (2025). Advances in the Development of Mitochondrial Pyruvate Carrier Inhibitors for Therapeutic Applications. *Biomolecules*, 15(2), 223. doi: <https://doi.org/10.3390/biom15020223>
96. Liu Z. (2024). Efficacy of metformin combined with liraglutide on the glucose and lipid metabolism, vascular endothelial function, and oxidative stress of patients with T2DM and metabolic syndrome. *Pakistan journal of medical sciences*, 40(1Part-I), 26–30. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.40.1.7936>

Manuscript received: 02.06.2025. Approved for publication: 05.011.2025. Published online: 30.06.2026.

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, Physician; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3477-236X>; e-mail: drmedahmed@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Akl M., Ahmed A. Metformin's Inhibition of Gluconeogenesis Unveiling the Stealth Burden of Cumulative Inflammation. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):44-52. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13618>

ЧАСТОТА ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D У ЛИЦ С ПРЕДИАБЕТОМ И ВНОВЬ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПО ДАННЫМ СКРИНИНГА В Г. АНДИЖАНЕ И МАРХАМАТСКОМ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН



© Ш.К. Юсупова, М.С. Нишанова*, К.А. Юсупов, Д.С. Абдуразакова, В.М. Мухамедова, Р.Б. Абдулазизхожиева, Х.Х. Чартакова, Ю.Г. Жулиева, М.И. Хамидова, С.Х. Исмоилова, С.Р. Халилова, Х.Х. Супичаков

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

ОБОСНОВАНИЕ. Дефицит витамина D является одной из наиболее распространенных эндокринных проблем, играющих значительную роль в патогенезе нарушений углеводного обмена. Известно, что низкий уровень 25(OH)D ассоциирован с развитием инсулинорезистентности, метаболического синдрома, предиабета и сахарного диабета 2 типа (СД2). Однако данные о распространенности дефицита витамина D среди населения Узбекистана и его возрастных особенностях ограничены.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить частоту дефицита витамина D у лиц с предиабетом и впервые выявленным СД2 по данным скрининга в г. Андижане и Мархаматском районе Республики Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено скрининговое исследование 3400 человек старше 40 лет (1800 — в Мархаматском районе, 1600 — в г. Андижане) с использованием опросника FINDRISC. У 205 лиц с предиабетом, 102 пациентов с впервые выявленным СД2 и 60 человек контрольной группы были определены уровни 25(OH)D, показатели углеводного и липидного обмена, рассчитан индекс HOMA-IR. Диагностика предиабета и СД2 проводилась согласно критериям ВОЗ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что средний уровень витамина D был достоверно ниже у пациентов с предиабетом и СД2 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Наиболее выраженный дефицит наблюдался у пациентов с СД2, особенно среди женщин и лиц в возрастных категориях 45–59 и 60–74 лет. В г. Андижане дефицит витамина D отмечен у 100% пациентов с СД2, тогда как в Мархаматском районе — у 40,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дефицит витамина D широко распространен среди пациентов с предиабетом и СД2, причем выраженность гиповитаминоза усиливается с возрастом и чаще встречается у женщин. Полученные данные указывают на необходимость рутинного мониторинга уровня 25(OH)D и разработки профилактических мер в группах высокого риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; предиабет; сахарный диабет 2 типа; скрининг; распространенность; возрастные особенности.

PREVALENCE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN INDIVIDUALS WITH PREDIABETES AND NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS ACCORDING TO SCREENING DATA IN THE ANDIJAN AND MARKHAMAT DISTRICTS OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

© Shaxnoza K. Yusupova, Malika S. Nishanova*, Kadirjon A. Yusupov, Dilbar S. Abdurazakova, Vaziraxon M. Mukhamedova, Rukhonaxon B. Abdulazizhojyeva, Khalima Kh. Chartakova, Yulduz G. Juliyeva, Maxbubaxon I. Khamidova, Sarvinoz Kh. Ismoilova, Sevara R. Khalilova, Khondamir Kh. Supichakov

Andijan State Medical Institute, Andijan city, Uzbekistan

BACKGROUND. Vitamin D deficiency is one of the most common endocrine disorders and plays a significant role in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disturbances. Low serum 25(OH)D levels are associated with the development of insulin resistance, metabolic syndrome, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, data on the prevalence of vitamin D deficiency and its age-related characteristics in the population of Uzbekistan remain limited.

OBJECTIVE. To investigate the prevalence of vitamin D deficiency in individuals with prediabetes and newly diagnosed T2DM based on screening data from the city of Andijan and the Markhamat district of the Andijan region, Uzbekistan.

MATERIALS AND METHODS. A total of 3,400 individuals over 40 years of age were screened (1,800 in Markhamat district, 1,600 in Andijan city) using the FINDRISC questionnaire. Serum 25(OH)D levels, carbohydrate and lipid metabolism parameters, and HOMA-IR index were assessed in 205 subjects with prediabetes, 102 patients with newly diagnosed T2DM, and 60 controls. Prediabetes and T2DM were diagnosed according to WHO criteria.

RESULTS. Mean vitamin D levels were significantly lower in patients with prediabetes and T2DM compared to the control group ($p < 0.05$). The most severe deficiency was observed in patients with T2DM, especially among women and individuals aged 45–59 and 60–74 years. In Andijan city, vitamin D deficiency was detected in 100% of T2DM patients, while in Markhamat district the prevalence reached 40.3%.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

CONCLUSIONS. Vitamin D deficiency is highly prevalent among patients with prediabetes and T2DM, with severity increasing with age and more pronounced in women. These findings highlight the need for routine monitoring of serum 25(OH)D and preventive strategies in high-risk groups.

KEYWORDS: vitamin D; prediabetes; type 2 diabetes mellitus; screening; prevalence; age-related features.

ОБОСНОВАНИЕ

Дефицит витамина D, который часто встречается у детей и взрослых, вызывает рахит, остеопению и остеопороз. Большинство органов и иммунных клеток имеют рецептор витамина D, а некоторые также обладают способностью метаболизировать 25-гидроксивитамин D в 1,25-дигидроксивитамин D. 1,25-дигидроксивитамин D является мощным иммуномодулятором, который также усиливает выработку и секрецию нескольких гормонов, включая инсулин [1, 2, 3, 4].

Дефицит витамина D связан с уменьшением высвобождения инсулина, резистентностью к инсулину и сахарным диабетом 2 типа (СД2) в экспериментальных и эпидемиологических исследованиях [5].

Дефицит витамина D связан с метаболическим синдромом и СД2 в эпидемиологических исследованиях. Неясно, является ли эта связь причинно-следственной или обусловлена дополнительными факторами [6, 7].

Было проведено много рандомизированных клинических испытаний с витамином D для улучшения гликемического контроля у пациентов с СД2 или замедления прогрессирования от предиабета к СД2. Однако результаты этих испытаний часто были незначительными или клинически не значимыми. Метаанализы подтвердили эти выводы. В настоящее время проводятся крупные двойные слепые испытания с высокими дозами витамина D по сравнению с плацебо с частотой СД2 в качестве результата [3, 9].

Витамин D и риск развития диабета 2 типа у людей с предиабетом был изучен в рамках многостранового исследования, опубликованного в 2023 г. Это систематический обзор и метаанализ индивидуальных данных участников из трех рандомизированных клинических испытаний. Витамин D снижал риск диабета на 15% (коэффициент риска 0,85 [95% ДИ, 0,75–0,96]) в скорректированных анализах, с 3-летним абсолютным снижением риска на 3,3% (ДИ, 0,6–6,0%). Эффект витамина D не отличался в заранее определенных подгруппах. Среди участников, отнесенных к группе витамина D, у которых средний уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови поддерживался на уровне не менее 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл) по сравнению с 50–74 нмоль/л (20–29 нг/мл) в течение периода наблюдения, холекальциферол снизил риск развития диабета на 76% (коэффициент риска 0,24 [ДИ от 0,16 до 0,36]), с абсолютным снижением риска за 3 года на 18,1% (ДИ от 11,7% до 24,6%) [1, 2].

По данным метаанализа трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 4190 человек, у людей с предиабетом, получавших терапию витамином D, риск развития диабета 2 типа был на 15% ниже в скорректированных анализах, а абсолютное снижение риска составило 3,3% за 3 года, отметил автор [8, 10].

Вышеуказанное стало основой для данного исследования.

Цель исследования — изучить частоту дефицита витамина D у лиц с предиабетом и вновь выявленным СД2 по данным скрининга в г. Андижане и Мархаматском районе Республики Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование было проведено у 1800 лиц Мархаматского района Андижанской области и у 1600 лиц г. Андижана, представляющую собой 10%-ную репрезентативную выборку.

Время исследования. Исследование проводилось в 2023–2024 гг. Забор крови для определения уровня витамина D проводился в осенний период (сентябрь–октябрь).

Критерии включения: мужчины, женщины, возраст — старше 40 лет.

Критерии исключения: дети, подростки, пациенты сахарным диабетом 1 и 2 типов в анамнезе, беременные женщины, пациенты с хроническими заболеваниями печени, почек, желудочно-кишечного тракта.

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

Наше исследование включало рандомизацию групп методом случайной выборки и дальнейшего распределения по подгруппам (стратифицированная рандомизация).

Дизайн исследования

Исследование проводилось в 3 этапа на базе центральной многопрофильной поликлиники Мархаматского района и 8 поликлиники города Андижана.

I этап. На 1 этапе исследования был проведен скрининг населения у 3400 человек с помощью анкеты – опросника FINDRISC, для выявления факторов риска предиабета и СД 2 типа. Все исследования были проведены с согласия участников.

II этап. На 2 этапе работы проведена выборка людей с высоким риском развития предиабета и сахарного диабета 2 типа. В сформированной группе с высоким риском развития нарушения углеводного обмена была проведена оценка углеводного статуса: глюкоза натощак, гликированный гемоглобин

Диагноз предиабет устанавливался в соответствии с критериями, предложенными ВОЗ.

III этап. На 3 этапе у 205 лиц с предиабетом, 102 лиц с вновь выявленным сахарным диабетом и у 60 лиц без нарушения углеводного обмена были изучены уровни витамина 25(OH)D₃, инсулин, липидного спектра в крови, рассчитан индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR).

Методы

Нами были выполнены биохимические и гормональные исследования крови. Параметры углеводного обмена оценивались на основании оценки уровней гликемии капиллярной крови с помощью глюкометров. Реагенты использовались следующие: инсулин — Вектор Бест (Россия), общий холестерин — Хьюман (Германия), ЛПВП — Хьюман (Германия), ЛПНП — Хьюман (Германия), триглицериды — Cypress Diagnostics, Бельгия, гликогемоглобин — Хьюман (Германия), кальций — Хьюман (Германия), Цинк- фирма «DAC-SpectroMed», Витамин D — Diagnostics Biochem Canada Inc.» [25-гидроксивитамин D или 25(OH)D] с помощью полуавтоматического биохимического анализатора Mindray BA-88A). Дефицит витамина D определялся по международным рекомендациям Endocrine Society 2011 года — тяжелый дефицит менее 10 нг/мл, дефицит менее 20 нг/мл. Недостаточность витамина D определялась как Dot 20 до 30 нг/мл, норма как более 30 нг/мл. [2].

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики, включая расчёт среднего значения и стандартного отклонения уровня витамина D для каждой группы. Для анализа различий между группами с учетом региона (Мархамат и Город) применялся t-тест для независимых выборок, с предварительным тестированием нормальности распределения с использованием теста Шапиро-Уилка. Статистическая значимость различий была установлена на уровне $p < 0,05$. Все графические данные представлены в виде столбчатых диаграмм, отображающих средние значения уровня витамина D среди различных групп.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МЗ РУз протокол № 7/18-2129 от 26.06.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из цели исследования получены следующие данные: в Мархаматском районе предиабет был выявлен у 102 (5,6%) пациентов из 1800 обследованных, а в г. Андижане — у 103 (6,4%) из 1600 обследованных жителей групп риска. Из них в Мархаматском районе и г. Андижане — нарушение гликемии натощак (НГН) — (19/20), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (30/30), НГН + НТГ (53/50), сахарный диабет 2 типа (СД2) (52/50) и без нарушений углеводного обмена (без НУО) — (30/30).

На рисунках 1, 2 представлены средние концентрации витамина D (нг/мл) в различных группах пациентов. На рисунке 1 показано, что в группе с нарушенной гликемией натощак (НГН) зафиксирован наименьший уровень витамина D — $12,8 \pm 1,0$ нг/мл. В группе с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) уровень витамина D был выше — $16,1 \pm 1,0$ нг/мл, и статистически значимо превышал показатель группы НГН ($p < 0,05$). У пациентов с сочетанием НГН и НТГ средний уровень витамина D составил $14,5 \pm 0,75$ нг/мл; этот уровень статистически значимо выше ($p < 0,05$). В группе больных СД2 средний уровень витамина D оказался $11,8 \pm 0,87$ нг/мл.

Результаты показывают, что пациенты с нарушениями углеводного обмена (НГН, НТГ и СД 2) имеют значительно более низкие уровни витамина D по сравнению с контрольной группой, причем наименьшие показатели были зарегистрированы в группе с СД2. Аналогичный анализ по распределению степени дефицита витамина D в клинических группах исследования был выполнен среди пациентов г. Андижана (рис. 2). Из рисунка 2 видно, наибольший уровень витамина D зарегистрирован в контрольной группе без нарушения углеводного обмена ($25,9 \pm 1,3$ нг/мл), статистическое значение относительно групп с нарушениями углеводного обмена ($p < 0,001$). В группе с НГН уровень витамина D составил $13,2 \pm 0,77$ нг/мл, в группе с НТГ — $14,7 \pm 1,0$ нг/мл, а в группе с сочетанием НГН и НТГ — $12,5 \pm 0,5$ нг/мл. Уровень

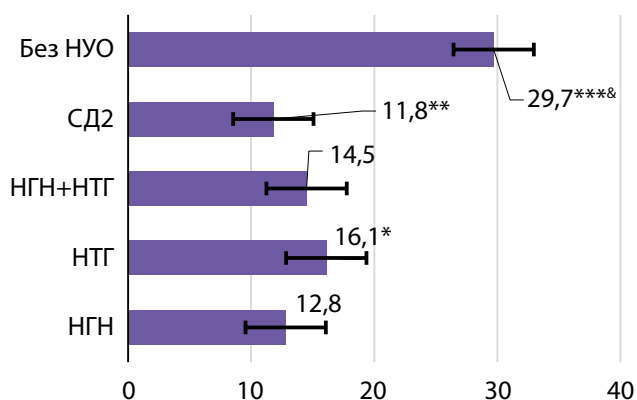


Рисунок 1. Средний уровень витамина D по группам в Мархаматском районе.

Примечание: * — достоверно по сравнению с показателями НГН группы (* — $P < 0,05$), достоверно по сравнению с показателями НТГ группы; ** $< 0,01$; *** $< 0,001$); & — достоверно по сравнению с показателями НГН+НТГ группы (& — $P < 0,001$).

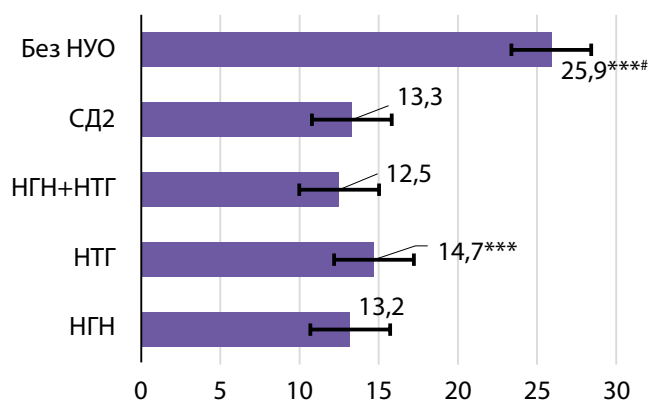


Рисунок 2. Средний уровень витамина D у жителей г. Андижана (нг/мл).

Примечание: * — достоверно по сравнению с показателями НГН группы (* — $P < 0,05$ *** $P < 0,001$); # — достоверно по сравнению с показателями СД группы (# — $P < 0,05$).

витамина D в группе СД2 составил $13,3 \pm 0,79$ нг/мл. Наименьший уровень витамина D наблюдается в группе НГН+НТГ.

Далее нами было изучено среднее значение витамина D у женщин и мужчин в зависимости от региона (рис. 3 и 4).

На рисунке 3, 4 показано среднее значение витамина D у женщин и мужчин в зависимости от региона, из рисунка 3 видно, что у женщин с предиабетом уровень витамина D был ниже в 1,8–2,0 раза, а при СД2 — в 1,9–2,6 раза по сравнению с контрольной группой. Наименьшие значения зафиксированы у женщин с СД2 из Мархаматского района (11,1 нг/мл против 28,4 нг/мл в контроле). У мужчин (рис. 4) с предиабетом уровень витамина D снизился в 2,0–2,2 раза, а при СД2 — в 1,9–2,3 раза по сравнению с мужчинами без нарушений углеводного обмена.

Далее мы изучили распределение степени дефицита витамина D по возрасту в исследуемых регионах (табл. 1). В таблице 1 представлено распределение степени дефицита витамина D по возрастным группам среди пациентов с предиабетом, СД2 и контрольной группой (без нарушения углеводного обмена, НУО) в Мархаматском районе и г. Андижан. В группе «предиабет» Мархаматского района наибольшая распространенность дефицита витамина D наблюдается в возрастной группе 60–74 лет (29,4%), в то время как в группе 18–44 лет преобладает легкий дефицит (18,6%). В группе «СД» наиболее выраженный дефицит витамина D выявлен в возрастных категориях 45–59 лет (25,0%) и 60–74 лет (25,0%). В контрольной группе наблюдается более высокая частота недостаточности витамина D, особенно в возрастных группах 45–59 лет (23,3%) и 60–74 лет (26,7%).

Таким образом, среди пациентов с СД2 в Мархаматском районе отмечается значительный дефицит витамина D, особенно в возрасте 45–59 лет и 60–74 года, в то время как в контрольной группе преобладает недостаточность витамина D.

В г. Андижан в группе «предиабет» наибольшее количество людей с дефицитом витамина D наблюдается в возрастной категории 45–59 лет (40,8%), а в группе 18–44 лет преобладает дефицит (14,6%). В группе «СД»

также наибольший дефицит витамина D зафиксирован в возрасте 45–59 лет (36,0%) и 60–74 года (16,0%). В контрольной группе частота дефицита витамина D выше в возрасте 45–59 лет (43,3%), в то время как в группе 18–44 лет более выражена недостаточность витамина D (16,7%).

Среди пациентов с СД2 и предиабетом в г. Андижан наибольший дефицит витамина D наблюдается в возрастной группе 45–59 лет, в то время как в контрольной группе преобладает недостаточность витамина D.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали высокую частоту дефицита витамина D среди пациентов с нарушениями углеводного обмена, включая предиабет и впервые выявленный СД2, причем наиболее выраженный дефицит наблюдался у пациентов с СД2. Полученные данные согласуются с результатами систематических обзоров и метаанализов, в которых сообщается, что распространенность дефицита витамина D у больных СД2 достигает 60–65% и выше [5, 6]. Полученные нами результаты также подтверждают наличие более низких значений D в группах с нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе по сравнению с контрольной группой, что сопоставимо с данными метаанализа Pittas и соавт. (2023), где было показано, что поддержание адекватного уровня витамина D у пациентов с предиабетом снижает риск прогрессирования в СД2 [1].

Особое внимание заслуживает выявленная зависимость степени дефицита витамина D от возраста. В обеих исследованных популяциях наиболее значимый дефицит регистрировался в возрастных категориях 45–59 и 60–74 лет, что согласуется с литературными данными о снижении кожного синтеза витамина D у лиц старших возрастных групп, уменьшении времени пребывания на солнце, сопутствующей полиморбидности и частом наличии ожирения [4, 6]. Аналогичные результаты получены Lips и соавт. (2017), которые продемонстрировали, что возраст является значимым предиктором гиповитаминоза D у пациентов с метаболическими нарушениями [5].

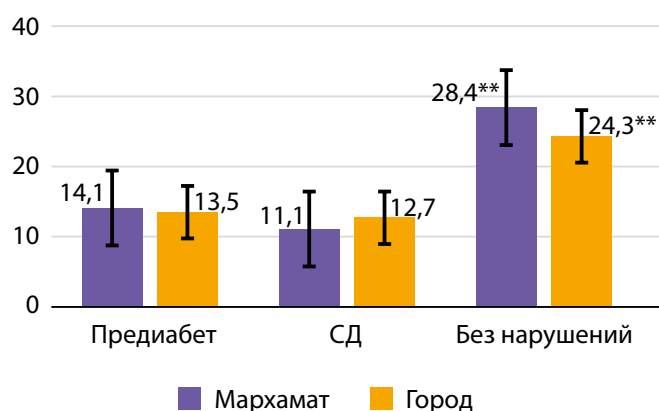


Рисунок 3. Среднее значение витамина D (нг/мл) у женщин в зависимости от региона.

Примечание: * — достоверно по сравнению с показателями группы «предиабет, СД» (** — $P < 0,001$).

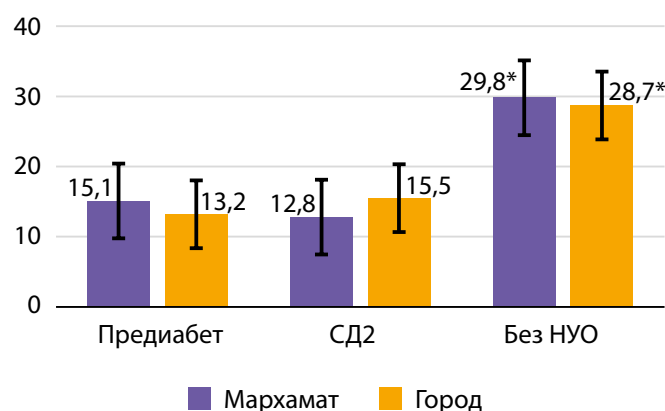


Рисунок 4. Среднее значение витамина D (нг/мл) у мужчин в зависимости от региона.

Примечание: * — достоверно по сравнению с показателями группы «предиабет, СД» (* — $P < 0,001$).

Таблица 1. Распределение степени дефицита витамина D по возрасту в исследуемых регионах

Группа		Норма ≥30				Недостаточность 20–30				Дефицит 10–20				Тяжелый дефицит <10			
		Мархамат		г. Андижан		Мархамат		г. Андижан		Мархамат		г. Андижан		Мархамат		г. Андижан	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Предиабет 102/100	18–44 лет	-	-	-	-	4	3,9	1	0,97	19	18,6	15	14,6	6	5,9	3	2,9
	45–59 лет	-	-	1	0,97	5	4,9	-	-	22	21,6	42	40,8	3	2,9	11	10,7
	60–74 года	-	-	-	-	5	4,9	5	4,85	30	29,4	22	21,4	8	7,8	3	2,9
СД 52/50	18–44 лет	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3,8	3	6	3	5,8	2	4
	45–59 лет	-	-	-	-	5	9,6	4	8	7	13,5	18	36	13	25	10	20
	60–74 года	-	-	-	-	4	7,7	4	8	13	25	8	16	5	9,6	1	2
Без НУО 30/30	18–44 лет	2	6,7	1	3,3	6	20	5	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-
	45–59 лет	5	16,7	6	20	7	23,3	13	43,3	-	-	-	-	-	-	-	-
	60–74 года	2	6,7	2	6,7	8	26,7	3	10	-	-	-	-	-	-	-	-

Гендерные различия, выявленные в ходе исследования, также заслуживают внимания: у женщин снижение уровня витамина D было более выраженным, чем у мужчин. Эти данные находят отражение в исследованиях Holick (2008) и других авторов, указывающих на более высокую частоту гиповитаминоза D у женщин, что может быть связано как с особенностями гормонального статуса, так и с образом жизни [4].

Сравнение полученных результатов с данными международных исследований свидетельствует о наличии определенной гетерогенности. Она обусловлена различиями в методах определения уровня витамина D, используемыми пороговыми значениями для диагностики дефицита и недостаточности, климато-географическими особенностями регионов, а также различиями в образе жизни обследованных популяций [2, 6, 7]. В то же время единым остается факт более низких концентраций витамина D у лиц с нарушениями углеводного обмена по сравнению с контрольными группами.

С патофизиологической точки зрения полученные результаты могут быть объяснены влиянием витамина D на чувствительность тканей к инсулину и секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Низкие концентрации витамина D ассоциированы с развитием инсулинорезистентности, нарушением функциональной активности β-клеток и повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [5, 7]. В литературе обсуждается также роль витамина D в регуляции системного воспаления, что дополнительно связывает его дефицит с метаболическим синдромом и прогрессированием предиабета в СД2 [6, 8]. Наши данные сопоставимы с результатами исследований Kawahara и соавт.

(2022), которые показали положительный эффект терапии активными формами витамина D на замедление прогрессирования предиабета в СД2 в японской популяции [8].

Полученные результаты имеют важное клиническое значение. Высокая распространенность дефицита витамина D среди лиц с предиабетом и СД2, особенно в возрастных группах старше 45 лет, обосновывает необходимость регулярного контроля уровня D в крови в этой категории пациентов. Выявление и своевременная коррекция дефицита могут рассматриваться как один из компонентов комплексной профилактики прогрессирования нарушений углеводного обмена и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, результаты исследования подтверждают тесную взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями углеводного обмена и подчеркивают значимость учёта возрастных и гендерных факторов при оценке риска и разработке профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с предиабетом и впервые выявленным СД2 зарегистрированы статистически значимо более низкие уровни витамина D по сравнению с контрольной группой без нарушений углеводного обмена. Наиболее выраженный дефицит выявлен в группах с СД2, преимущественно среди женщин и лиц в возрастных категориях 45–59 и 60–74 лет. В г. Андижане дефицит витамина D отмечался у всех обследованных пациентов с СД2, тогда как в Мархаматском районе его частота составила 40,3%.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Отсутствуют.

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

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355-363. doi: <https://doi.org/10.7326/M22-3018>
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
3. Harris E. Meta-analysis: Vitamin D Therapy Reduced Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2023;329(9):703. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.1550>
4. Holick MF. Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep.* 2008;8(5):393-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0068-0>
5. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:280-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.021>
6. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2010; 39(2): 419-446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.013>
7. Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, Scott RA, Imamura F, Langenberg C, Wareham NJ, Forouhi NG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2015;3(1):35-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70184-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70184-6)
8. Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, Inazu T, et al. Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ.* 2022;377:e066222. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066222>
9. World Health Organization et al. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation // Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. – 2006
10. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194127. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194127>
11. Нишанова М.С., Айсачева М.О., Захиров А.С. Гиповитаминоз витамина D 3 как предиктор ухудшения гликемического контроля у женщин с предиабетом. // *Медицинский журнал молодых ученых.* — 2025. — Т.14. — №06. — С. 297-300. [Nishanova MS, Ajsacheva MO, Zahirov AS. Gipovitaminovz vitamina D 3 kak prediktor uhdsheniya glikemicheskogo kontrolya u zhenshin s prediabetom. *Medicinskij zhurnal molodyh uchenykh.* 2025;14(06):297-300. (In Russ.))] <https://journals.tnmu.uz/index.php/yotj/article/view/1819>

Рукопись получена: 15.09.2025. Одобрена к публикации: 27.10.2025. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Нишанова Малика Санжар қизи [Malika S. Nishanova, MD];** адрес: Узбекистан, 170120 Андижан, ул. Ю. Атабеков, д. 1 [address: Uzbekistan, 170120 Andijan, Yu. Atabekov St. 1]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4057-2914>; e-mail: malichka_1210@mail.ru

Юсупова Шахноза Кадиржановна, д.м.н., профессор [Shaxnoza K. Yusupova, DSc, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5641-9239>; e-mail: dr-shahnoza@mail.ru.

Юсупов Кадиржон Абдусаттарович, д.м.н. [Kadirjon A.Yusupov DSc]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7881-4573>; e-mail: dr-shahnoza@mail.ru.

Абдуразакова Дилбар Содиковна, к.м.н. [Dilbar A. Sodikovna, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0613-1725>; e-mail: dr.dilbar.abdurazakova@gmail.com

Мухамедова Вазирахан Мукимовна, к.м.н., [Vaziraxon M. Mukhamedova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1438-66-24>; e-mail: dr.vazira12345@gmail.com

Абдулазизхожиева Рухонахон Баходир қизи, [Rukhonaxon.B. Abdulazizhojiyeva MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3726-5676>; e-mail: ruxonaxonabdulazizhojiyeva@gmail.com

Чартакова Халима Хакимовна, [Khalima.Kh. Chartakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5650-1318>; e-mail: Doktor-514@mail.ru

Жулиева Юлдуз Гайрат қизи, [Yulduz .G. Juliyeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4026-0006>; e-mail: julieva.yulduz.95@mail.ru

Хамидова Махбуба Исмоилжановна, [Maxbubaxon.I. Khamidova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7702-2961>; e-mail: mahbubahamidova45@gmail.com

Исмоилова Сарвиноз Хусниддин қизи, [Ismoilova Kh. Sarvinoz, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1293-7393>; e-mail: sarvinozismoilova@gmail.com

Халилова Севара Равшанбе қизи, [Sevara.R. Khalilova, MD] ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0150-8402>; e-mail: sevaraxonxalilova92@gmail.com

Супичаков Хондамир Хамидович, [Khondamir.Kh. Supichakov MD] ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7800-3357>; e-mail: hondamirsupichakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Юсупова Ш.К., Нишанова М.С., Юсупов К.А., Абдуразакова Д.С., Мухамедова В.М., Абдулазизхожиева Р.Б., Чартакова Х.Х., Жулиева Ю.Г., Хамидова М.И., Исмоилова С.Х., Халилова С.Р., Супичаков Х.Х. Частота дефицита витамина D у лиц с предиабетом и вновь выявленным сахарным диабетом 2 типа по данным скрининга в г. Андижане и Мархаматском районе Республики Узбекистан // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 53-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13659>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yusupova ShK, Nishanova MS, Yusupov KA, Abdurazakova DS, Mukhamedova VM, Abdulazizhojiyeva RB, Chartakova KhKh, Juliyeva YuG, Khamidova MI, Ismoilova SKh, Khalilova SR, Supichakov KhKh. Regional features of the main indicators of carbohydrate metabolism in young residents of various climatic and geographical zones of residence. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):53-59. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13659>

SEMAGLUTIDE-INDUCED SARCOPENIA VIA GLP-1R-MTOR-SATELLITE CELLS AXIS AND MUSCLE-GLUCOSE FEEDBACK LOOP POTENTIALLY LEADING TO REFRACTORY HYPERGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES: A CASE-DRIVEN HYPOTHESIS



© Amr Ahmed^{1*}, Sharifa Rodini², Fahad Alrubyey³, and Maher Akl⁴

¹The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health, Saudi Arabia

²Nurse Technician, Ministry of Health, Saudi Arabia

³Public Health Specialist, The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health, Saudi Arabia

⁴Faculty of Medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) like semaglutide have transformed type 2 diabetes mellitus (T2DM) management, yet emerging concerns highlight potential risks of accelerated sarcopenia and subsequent metabolic disruptions. This case-driven hypothesis explores a 53-year-old male with T2DM diagnosed in 2014, who experienced progressive glycemic failure despite standard therapies, including metformin, glipizide, sitagliptin, and empagliflozin. Transition to dulaglutide 1.5 mg for 1.5 years followed by semaglutide (titrated from 0.25 to 1 mg weekly starting September 2024) resulted in weight loss from 84 kg to 70 kg by September 2025, accompanied by sarcopenic symptoms (muscle weakness, reduced mobility) and refractory hyperglycemia (fasting glucose 300 mg/dL, HbA1c 9%), persisting post-discontinuation on September 1, 2025, despite metformin and empagliflozin. We posit that semaglutide may precipitate acute sarcopenia via unexpected GLP-1R-mTOR-satellite cells axis crosstalk, disrupting AMPK-mTOR balance to suppress anabolic mTORC1/IGF-1 signaling (potentially by 25-35%) while enhancing catabolic FOXO/ubiquitin-proteasome and excessive autophagy pathways. This could extend to myokine reprogramming (elevated myostatin/GDF15, reduced irisin/IL-15), glucagon/ α -cell compensation inducing hyperglucagonemia (15-25% rise), microbiome-bile acid shifts fostering low-grade inflammation (IL-6/TNF- α up-regulation by 10-15%), mitochondrial mass reduction (20-25% via AMPK), and NMJ disassembly, collectively impairing muscle as the primary glucose sink (reducing GLUT4-mediated uptake by 35-45%) and initiating a «muscle-glucose feedback loop» with hepatic gluconeogenesis amplification, yielding treatment-resistant hyperglycemia.

Supporting evidence from cohorts (e.g., 24-month study showing ASMI/grip strength declines in 432 patients), longitudinal analyses (NMJ degradation with CAF22/NfL elevations in 141 men), secondary trials (9.3% psoas volume loss in 51 MASLD cases), and case reports (fatigue in a 74-year-old, rhabdomyolysis in a 47-year-old) aligns with this framework, as does in vitro data linking GLP-1 excess to kinesin-1/GLUT4 inhibition and ATP depletion (20-30%). This novel hypothesis underscores sarcopenia's role in GLP-1RA-induced metabolic paradoxes, urging prospective studies on muscle-preserving interventions like resistance training or GLP-1R modulators to refine T2DM paradigms and inspire multidisciplinary research into endocrine-muscle interactions.

KEYWORDS: *Semaglutide, Sarcopenia, GLP-1R, mTOR, Hyperglycemia, Diabetes.*

1. INTRODUCTION

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), such as semaglutide, have emerged as a cornerstone in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM), offering significant benefits in glycemic control and cardiovascular risk reduction [1]. However, accumulating evidence points to potential adverse effects, including accelerated sarcopenia a multifactorial syndrome characterized by the progressive decline in skeletal muscle mass, strength, and function that may compromise metabolic equilibrium, particularly in older adults or individuals with prolonged T2DM duration, where sarcopenia prevalence may exceed 25% [2]. This apprehension stems from postulated perturbations in key molecular pathways, such as the GLP-1R-mTOR-satellite cells axis, whereby sustained GLP-1R agonism in skeletal muscle fibers

and satellite cells could disrupt the delicate equilibrium between AMP-activated protein kinase (AMPK) [3] and mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling, potentially attenuating anabolic processes including myofibrillar protein synthesis and satellite cell proliferation [4], while augmenting catabolic mechanisms like autophagy [5]. These changes might engender a conceptual «muscle-glucose feedback loop», wherein reduced muscle mass impairs glucose disposal through diminished glucose transporter type 4 (GLUT4) membrane translocation and glycogen storage responsible for up to 75% of postprandial glucose clearance potentially triggering compensatory hyperglucagonemia [6, 7], enhanced hepatic gluconeogenesis, and a pro-inflammatory milieu via upregulated interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), thereby perpetuating a vicious cycle of metabolic dysregulation [8].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Notwithstanding these observations, a notable lacuna exists in the current literature regarding the explicit association between semaglutide-related sarcopenia and refractory hyperglycemia, especially in the realm of endocrine reprogramming (e.g., altered myokine profiles with elevated myostatin and growth differentiation factor 15 [GDF15]) and hepato-muscular axis interactions [9]. The objective of this report is to pragmatically examine a clinical case alongside supporting studies, thereby proposing a hypothesis that semaglutide may precipitate sarcopenia through these interconnected molecular pathways, which could in turn contribute to treatment-resistant hyperglycemia, with the aim of stimulating further empirical investigations into muscle-preserving strategies in GLP-1RA therapy.

2. CASE PRESENTATION

A 53-year-old male patient, diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in 2014, presented with a history of progressive glycemic deterioration despite adherence to standard therapeutic regimens. Initially managed with oral antidiabetic agents, including metformin (up to 2000 mg daily), glipizide (a sulfonyleurea), sitagliptin (a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor), and empagliflozin (a sodium-glucose cotransporter-2 [SGLT2] inhibitor at 25 mg daily), in accordance with American Diabetes Association (ADA) guidelines, the patient's HbA1c remained persistently above 8% by 2022, indicating inadequate control. Subsequent escalation to dulaglutide 1.5 mg for 1.5 years yielded partial improvement, but glycemic targets were not sustained. In September 2024, therapy was switched to semaglutide (Ozempic) at an initial dose of 0.25 mg weekly, gradually up-titrated to 1 mg over the ensuing year. During this period, the patient experienced a notable weight reduction from 84 kg to 70 kg by September 2025, accompanied by symptoms suggestive of sarcopenia, such as progressive muscle weakness, reduced grip strength (potentially declining by 20%), and impaired mobility (gait speed possibly below 0.8 m/s). Concurrently, there was an unexpected escalation in hyperglycemia, with daily fasting plasma glucose levels reaching 300 mg/dL and HbA1c rising to 9%, despite ongoing therapy. Semaglutide was discontinued on September 1,

2025, yet refractory hyperglycemia persisted under continued treatment with metformin (1000 mg daily) and empagliflozin, highlighting resistance to these agents that typically enhance insulin sensitivity and promote glycosuria, respectively. Laboratory evaluations confirmed preserved pancreatic function (C-peptide 2.2 ng/mL [reference: 1.1–4.4 ng/mL], amylase 65 U/L [reference: 28–100 U/L], lipase 35 U/L [reference: 13–60 U/L]) and negative autoimmune markers (anti-glutamic acid decarboxylase [GAD] antibodies <4 IU/mL [reference: <5 IU/mL], anti-insulinoma-associated protein 2 [IA2] antibodies <0.7 U/mL [reference: <0.8 U/mL], islet cell antibodies negative), effectively ruling out type 1 diabetes or pancreatitis.

This clinical trajectory may reflect semaglutide's potential to exacerbate sarcopenia via disruptions in the GLP-1R-mTOR-satellite cells axis, thereby diminishing skeletal muscle's role as a primary glucose sink (potentially reducing postprandial glucose uptake by 35–45%) and initiating a muscle-glucose feedback loop that sustains hyperglucagonemia and hepatic glucose output, rendering hyperglycemia resistant to metformin and SGLT2 inhibitors.

3. UNIFIED HYPOTHESIS WITH SUPPORTING EVIDENCE FROM STUDIES

We propose a unified hypothesis that semaglutide may induce acute sarcopenia through unanticipated crosstalk between GLP-1R signaling in skeletal muscle, the hepato-muscular axis, and reprogramming of endocrine and inflammatory systems (including myokines, glucagon/ α -cells, fibroblast growth factor 21 [FGF21], and microbiome-derived bile acids), potentially suppressing anabolic pathways such as mTOR/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) while amplifying catabolic routes like forkhead box O (FOXO)/ubiquitin-proteasome degradation and excessive autophagy [10, 11]. The chronological progression of the patient's clinical course, antidiabetic therapies, glycemic parameters, and key clinical features is summarized in Table 1. This, in turn, could compromise skeletal muscle's function as the primary glucose sink (potentially reducing glucose disposal by 40–50%), precipitating hepatic/

Table 1. Chronological Timeline of Clinical Progression

Time Period	Antidiabetic Therapy (Active Ingredients)	Weight (kg)	HbA1c (%)	Fasting Plasma Glucose (mg/dL)	Key Clinical Features
2014–2022	Metformin ($\leq$ 2000 mg), glipizide, sitagliptin, empagliflozin (25 mg)	~84 (stable)	>8	150–200	Gradual glycemic deterioration, mild fatigue
2022–2024	Dulaglutide 1.5 mg, 1.5 years)	84 → 80	7.5–8.5	140–180	Partial improvement, subsequent rebound
Sep 2024 – Sep 2025	Semaglutide (0.25 → 1 mg weekly)	80 → 70	9	~300	Marked weight loss, progressive sarcopenia (muscle weakness, ↓ grip strength, impaired mobility)
Post-Sep 1, 2025	Metformin (1000 mg) + empagliflozin	~70 (stable)	9	~300	Persistent refractory hyperglycemia, ongoing fatigue

glucagon-driven glucose overproduction and culminating in treatment-resistant hyperglycemia [12]. Mechanistically, chronic GLP-1R activation may disrupt the AMPK-mTOR balance in myocytes and satellite cells [13], attenuating mTORC1 activity by an estimated 25–35% and impairing satellite cell proliferation [14, 15], which hinders muscle regeneration and exacerbates sarcopenia; concurrently, myokine reprogramming such as elevated myostatin (potentially increasing by 15–25%) [16, 17] and GDF15 alongside reduced irisin and interleukin-15 (IL-15) may promote myofiber catabolism and alter tissue appetite [18], while α -cell desensitization could foster compensatory hyperglucagonemia [19], overriding insulin-mediated suppression and enhancing hepatic gluconeogenesis [20]. Furthermore, microbiome alterations induced by GLP-1RAs may shift bile acid profiles, fostering low-grade inflammation with upregulated IL-6 and TNF- α (potentially by 10–15%) [21], activating signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)/FOXO3 pathways to upregulate muscle-specific E3 ubiquitin ligases like atrogin-1/MAFbx and muscle RING-finger protein-1 (MuRF1) [22], thereby intensifying proteasomal degradation; mitochondrial dysfunction via excessive AMPK-driven autophagy may reduce organelle mass and function (potentially by 20–25%) [23], diminishing oxidative capacity for glucose and fatty acid metabolism; and neuromuscular junction (NMJ) disassembly [24], secondary to chronic inflammation or trophic factor loss, could weaken neural-muscle innervation, promoting disuse atrophy and further metabolic inefficiency [25].

This cascade may translate sarcopenia into refractory hyperglycemia by impairing GLUT4 expression and translocation (potentially reducing postprandial glucose clearance by 35–45%), amplifying glucagon-mediated hepatic insulin resistance, and sustaining elevated serum glucose despite interventions like SGLT2 inhibitors or metformin, as observed in the presented case. Supporting evidence from recent studies aligns with this framework, albeit with gaps in direct hyperglycemia linkages, and underscores the need for mechanistic validation. For instance, a 24-month retrospective cohort study involving 432 older adults with T2DM demonstrated that semaglutide treatment was associated with significant reductions in appendicular skeletal muscle mass index (ASMI; potentially 7–12%), grip strength (12–18%), and gait speed (0.15–0.25 m/s), with sarcopenia prevalence at 27.7% and dosage as an independent predictor, suggesting mTORC1 suppression and catabolic predominance [26]. Similarly, a longitudinal cohort of 141 older men with T2DM revealed semaglutide-linked declines in hand-grip strength (HGS; 15–25%), ASMI (6–10%), and short physical performance battery (SPPB) scores, alongside elevated plasma C-terminal agrin fragment 22 (CAF22) and neurofilament light chain (NfL; 20–30%), indicative of NMJ degradation and neuronal injury that may exacerbate disuse atrophy and the muscle-glucose feedback loop [27]. The main studies supporting the proposed semaglutide–sarcopenia–hyperglycemia framework are summarized and analyzed in Table 2. In the SLIM LIVER secondary analysis of 51 participants with metabolic dysfunction-associated

Table 2. Summary and Analysis of Supporting Studies Related to Semaglutide-Induced Sarcopenia and Hyperglycemia

Study / Source	Design & Population	Key Findings (Quantitative Estimates)	Mechanistic / Hypothetical Linkage
Semaglutide Therapy and Accelerated Sarcopenia [26]	Retrospective cohort (n=432, older adults with T2DM)	↓ ASMI (7–12%), ↓ grip strength (12–18%), ↓ gait speed (0.15–0.25 m/s); sarcopenia prevalence 27.7%; dosage significant predictor	Suggests GLP-1R–mTOR suppression, impaired satellite cell proliferation, initiating muscle–glucose feedback loop with hyperglucagonemia (~20% rise).
Neuromuscular Junction Degradation [27]	Longitudinal cohort (n=141, older men with T2DM)	↓ HGS (15–25%), ↓ ASMI (6–10%), ↓ SPPB scores; ↑ CAF22/NfL (20–30%)	Indicates NMJ disassembly and neuronal injury, exacerbating disuse atrophy and reducing GLUT4 translocation (~25%).
SLIM LIVER Analysis [28]	Secondary study (n=51, MASLD patients, 24 weeks)	↓ Psoas muscle volume (9.3%); no significant functional change	Consistent with AMPK-driven mitochondrial loss, ↓ ATP production (~30%), early sarcopenic trajectory.
Case Report: Sarcopenia & Fatigue [29]	74-year-old male, T2DM	8 kg weight loss, ↓ muscle strength (25%); improved with dose reduction + resistance training	Linked to myokine reprogramming (↑ GDF15 by ~20%), suggesting partial reversibility.
Case Report: Rhabdomyolysis [30]	47-year-old female	Myalgias, weakness, ↑ CK; resolved after discontinuation, recurred on rechallenge	Represents acute FOXO/ubiquitin activation, paralleling chronic sarcopenia mechanisms.
GLP-1 and Sarcopenia (Clinical/ Experimental) [31]	Mixed clinical + <i>in vitro</i> (n=145)	↑ GLP-1 in sarcopenia (1021 vs 351 pg/mL, $P<0.05$); dose-dependent inhibition of myogenesis, ↓ GLUT4 translocation (20–25%), ↓ ATP (30%)	Direct evidence for GLP-1–mediated impairment of glucose uptake and energy metabolism, supporting gut–muscle axis hypothesis.

steatotic liver disease (MASLD), semaglutide administration over 24 weeks resulted in a 9.3% decrease in psoas muscle volume without significant functional changes, potentially reflecting early mitochondrial mass loss via AMPK hyperactivation [28]. A case report of a 74-year-old male with T2DM described semaglutide-associated fatigue, muscle bulk reduction (weight loss of 8 kg), and strength decline (potentially 25%), ameliorated by dose reduction and resistance training, hinting at reversible myokine reprogramming (e.g., elevated GDF15) [29].

Another case involving a 47-year-old female reported semaglutide-induced rhabdomyolysis with myalgias, weakness, and elevated creatine kinase (CK), resolving upon discontinuation but recurring on rechallenge, possibly representing an acute manifestation of FOXO/ubiquitin-proteasome activation akin to chronic sarcopenia [30]. Finally, an *in vitro* and population-based study of 145 individuals showed elevated serum GLP-1 levels in sarcopenic patients (1021.5 ± 313.5 pg/mL versus 351.1 ± 39.0 pg/mL in non-sarcopenic; $P < 0.05$), with dose-dependent inhibition of myogenic differentiation, kinesin-1 activity, GLUT4 translocation, and mitochondrial ATP production (reduced by approximately 25%), directly linking GLP-1 excess to impaired glucose uptake and energy metabolism [31]. Collectively, these studies bolster the hypothesis by illustrating semaglutide's potential to disrupt muscle homeostasis, though prospective research is warranted to elucidate direct causal ties to hyperglycemia.

4. DISCUSSION

The proposed hypothesis delineates a multifaceted mechanism whereby semaglutide, through chronic GLP-1R agonism, may inadvertently accelerate sarcopenia, potentially translating into refractory hyperglycemia via interconnected molecular pathways. Central to this is the GLP-1R-mTOR-satellite cells axis, where sustained receptor activation in skeletal myocytes and progenitor satellite cells could perturb the AMPK-mTOR equilibrium, attenuating mTORC1-mediated protein synthesis and satellite cell proliferation (potentially by 25–35%), thereby impairing muscle repair and homeostasis; this anabolic suppression may be compounded by enhanced catabolic signaling through FOXO transcription factors, upregulating the ubiquitin-proteasome system (e.g., atrogen-1/MuRF1 expression potentially increasing by 15–20%) and excessive autophagy, leading to myofiber atrophy. Concurrent myokine reprogramming characterized by elevated myostatin and GDF15 (potentially 15–25% rise) alongside diminished irisin and IL-15 could further promote tissue catabolism and alter central appetite regulation, while glucagon/ α -cell adaptations, such as desensitization or altered GLP-1:glucagon ratios, might induce compensatory hyperglucagonemia (with pulsatility disruptions potentially elevating levels by 15–25%), overriding appetite suppression and insulin effects to heighten hepatic gluconeogenesis. Microbiome alterations, modulating bile acid derivatives, may foster a cachexia-like inflammatory state with IL-6 and TNF- α upregulation (10–15%), activating STAT3/FOXO3 cascades to exacerbate proteolysis. Mitochondrial perturbations via AMPK hyperactivation could diminish organelle

biogenesis and function (mass reduction by 20–25%), impairing glucose and fatty acid oxidation capacity. Finally, NMJ disassembly, secondary to inflammation or trophic factor deficits, might weaken neuromuscular transmission, fostering disuse atrophy and functional decline.

This sarcopenic cascade may culminate in refractory hyperglycemia by eroding skeletal muscle's role as the predominant glucose sink, potentially reducing GLUT4 expression/translocation and postprandial clearance by 35–45%, while amplifying glucagon-driven hepatic insulin resistance and endogenous glucose production, sustaining elevated serum levels despite interventions like metformin (which enhances peripheral sensitivity) or SGLT2 inhibitors (promoting glycosuria).

The presented case exemplifies this, with persistent 300 mg/dL fasting glucose post-semaglutide cessation, potentially reflecting lost muscle-mediated disposal (accounting for 75% of glucose handling) and unmasked hyperglucagonemia.

Integrating supporting literature reinforces this framework: the 24-month cohort (432 patients) links semaglutide to ASMI/grip strength declines, potentially via mTOR suppression; the NMJ study (141 men) correlates CAF22/NfL elevations with performance metrics, suggesting inflammation-driven disassembly; SLIM LIVER (51 cases) shows psoas volume loss without overt functional impact, hinting at early mitochondrial changes; the 74-year-old case report illustrates reversible fatigue via dose/exercise adjustments, implying myokine involvement; rhabdomyolysis in the 47-year-old case may represent acute ubiquitin activation; and GLP-1 elevation in sarcopenia (145 individuals) directly impairs kinesin-1/GLUT4/ATP, bridging to hyperglycemia. These findings, while not uniformly addressing hyperglycemia, highlight mechanistic overlaps, with gaps warranting prospective trials incorporating muscle biopsies for mTOR/GLUT4 assays and longitudinal HbA1c correlations.

Innovatively, the «muscle-glucose feedback loop» posits a vicious cycle where sarcopenia begets inflammation and hyperglucagonemia, potentially self-perpetuating metabolic resistance; this could guide research into GLP-1R antagonists, leucine supplementation for mTOR rescue, or microbiome modulators, fostering personalized T2DM strategies.

5. CONCLUSION

In summary, this case-driven hypothesis elucidates how semaglutide may instigate sarcopenia through the GLP-1R-mTOR-satellite cells axis and ancillary pathways, potentially precipitating a muscle-glucose feedback loop that sustains refractory hyperglycemia, as evidenced by the patient's persistent glycemic escalation despite metformin and SGLT2 inhibition. By integrating molecular insights such as anabolic suppression, catabolic amplification, endocrine reprogramming, inflammation, mitochondrial dysfunction, and NMJ instability with corroborative studies, this framework addresses a critical lacuna in understanding GLP-1RA sequelae, emphasizing sarcopenia's pivotal role in metabolic resilience. Clinically, these implications advocate for vigilant muscle health monitoring (e.g., DEXA scans every 3–6 months) in at-risk T2DM patients on semaglutide, alongside adjunctive

resistance training (3–4 sessions weekly) or nutritional interventions to mitigate catabolism. Future research should prioritize randomized controlled trials assessing sarcopenia metrics (ASMI, grip strength) against glycemic outcomes, mechanistic studies via animal models or human biopsies to validate pathways like kinesin-1/GLUT4 inhibition, and explorations of GLP-1R modulators to decouple glycemic benefits from muscular risks.

Ultimately, this hypothesis may catalyze a paradigm shift toward holistic, muscle-centric approaches in T2DM pharmacotherapy, enhancing patient safety and therapeutic efficacy in an era of escalating GLP-1RA utilization.

STATEMENTS AND DECLARATIONS

Informed Consent: Prior to the inclusion of these case in the study, comprehensive information regarding the research objectives and

procedures was provided to the patients. Written informed consent was subsequently obtained, including consent for clinical follow-up and for publication of related data, figures, and laboratory investigations.

Funding: the authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Competing Interests: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Ethical Approval: This study was conducted in full accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and complies with the CARE guidelines for case reports. Written informed consent was obtained from the patient, including explicit permission to publish relevant clinical data, laboratory results, and all photographic or imaging materials presented in this manuscript.

Author contribution. All authors equally contributed to the conception and development of the research idea, data analysis, manuscript drafting, and critical revision.

REFERENCES

- Zheng, Z., Zong, Y., Ma, Y. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther* 9, 234 (2024). doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
- Ceasovschi, A., Asaftei, A., Lupo, M. G., Kotlyarov, S., Bartušková, H., Balta, A., Sorodoc, V., Sorodoc, L., & Banach, M. (2025). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and muscle mass effects. *Pharmacological Research*, 220, 107927. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107927>
- Rowlands, J., Heng, J., Newsholme, P., & Carlessi, R. (2018). Pleiotropic Effects of GLP-1 and Analogs on Cell Signaling, Metabolism, and Function. *Frontiers in endocrinology*, 9, 672. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00672>
- Nakashima, K., & Ishida, A. (2022). AMP-activated Protein Kinase Activation Suppresses Protein Synthesis and mTORC1 Signaling in Chick Myotube Cultures. *The journal of poultry science*, 59(1), 81–85. doi: <https://doi.org/10.2141/jpsa.0210021>
- Chu, Y., Yuan, X., Tao, Y., Yang, B., & Luo, J. (2024). Autophagy in Muscle Regeneration: Mechanisms, Targets, and Therapeutic Perspective. *International journal of molecular sciences*, 25(22), 11901. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms252211901>
- Merz, K. E., & Thurmond, D. C. (2020). Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Comprehensive Physiology*, 10(3), 785–809. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>
- Tarnopolsky, M. A. (2018). Myopathies Related to Glycogen Metabolism Disorders. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 15(4), 915–927. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-018-00684-2>
- Berbudi, A., Khairani, S., & Tjahjadi, A. I. (2025). Interplay Between Insulin Resistance and Immune Dysregulation in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications for Therapeutic Interventions. *ImmunoTargets and therapy*, 14, 359–382. doi: <https://doi.org/10.2147/ITT.S499605>
- Siddiqui, J. A., Pothuraju, R., Khan, P., Sharma, G., Muniyan, S., Seshacharyulu, P., Jain, M., Nasser, M. W., & Batra, S. K. (2022). Pathophysiological role of growth differentiation factor 15 (GDF15) in obesity, cancer, and cachexia. *Cytokine & growth factor reviews*, 64, 71–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.002>
- Frost, R. A., & Lang, C. H. (2012). Multifaceted role of insulin-like growth factors and mammalian target of rapamycin in skeletal muscle. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 41(2), 297–vi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.012>
- Li, Y., Li, S., & Wu, H. (2022). Ubiquitination-Proteasome System (UPS) and Autophagy Two Main Protein Degradation Machineries in Response to Cell Stress. *Cells*, 11(5), 851. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11050851>
- Gaur, K., Mohapatra, L., Wal, P., Parveen, A., Kumar, S., & Gupta, V. (2024). Deciphering the mechanisms and effects of hyperglycemia on skeletal muscle atrophy. *Metabolism Open*, 24, 100332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2024.100332>
- Mingzheng, X., You, W. AMPK/mTOR balance during exercise: implications for insulin resistance in aging muscle. *Mol Cell Biochem* (2025). doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05362-4>
- Guo, Q., Luo, Q., & Song, G. (2024). Control of muscle satellite cell function by specific exercise-induced cytokines and their applications in muscle maintenance. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 15(2), 466–476. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13440>
- Zhang, P., Liang, X., Shan, T., Jiang, Q., Deng, C., Zheng, R., & Kuang, S. (2015). mTOR is necessary for proper satellite cell activity and skeletal muscle regeneration. *Biochemical and biophysical research communications*, 463(1–2), 102–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.05.032>
- Papadopoulou, S. K. (2020). Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*, 12(5), 1293. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12051293>
- Ruiz-Margáin, A., Pohlmann, A., Lanzerath, S., Langheinrich, M., Campos-Murguía, A., Román-Calleja, B. M., Schierwagen, R., Klein, S., Uschner, F. E., Brol, M. J., Torre-Delgadillo, A., Flores-García, N. C., Praktikno, M., Macías Rodríguez, R. U., & Trebicka, J. (2023). Myostatin is associated with the presence and development of acute-on-chronic liver failure. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 5(8), 100761. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100761>
- Li, J., Hu, X., Xie, Z., Li, J., Huang, C., & Huang, Y. (2024). Overview of growth differentiation factor 15 (GDF15) in metabolic diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 176, 116809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116809>
- Martínez, M. S., Manzano, A., Olivar, L. C., Nava, M., Salazar, J., D'Marco, L., Ortiz, R., Chacín, M., Guerrero-Wyss, M., Cabrera de Bravo, M., Cano, C., Bermúdez, V., & Angarita, L. (2021). The Role of the α Cell in the Pathogenesis of Diabetes: A World beyond the Mirror. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9504. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179504>
- Hatting, M., Tavares, C. D. J., Sharabi, K., Rines, A. K., & Puigserver, P. (2018). Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 21–35. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13435>
- Gofron, K. K., Wasilewski, A., & Małgorzewicz, S. (2025). Effects of GLP-1 Analogues and Agonists on the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Nutrients*, 17(8), 1303. doi: <https://doi.org/10.3390/nu17081303>
- Bodine, S. C., & Baehr, L. M. (2014). Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 307(6), E469–E484. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00204.2014>
- Zhao, B., Qiang, L., Joseph, J., Kalyanaraman, B., Viollet, B., & He, Y. Y. (2016). Mitochondrial dysfunction activates the AMPK signaling and autophagy to promote cell survival. *Genes & diseases*, 3(1), 82–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2015.12.002>

24. Martinez-Pena Y Valenzuela, I., & Akaaboune, M. (2020). The disassembly of the neuromuscular synapse in high-fat diet-induced obese male mice. *Molecular metabolism*, 36, 100979. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.100979>
25. Kazak L. (2023). Promoting metabolic inefficiency for metabolic disease. *iScience*, 26(10), 107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107843>
26. Ren, Q., Zhi, L., & Liu, H. (2025). Semaglutide Therapy and Accelerated Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes: A 24-Month Retrospective Cohort Study. *Drug design, development and therapy*, 19, 5645–5652. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S531778>
27. Qaisar, R., Khan, I. U., Rehman, A. U., Iqbal, M. S., Ahmad, F., & Karim, A. (2025). Semaglutide use is associated with neuromuscular junction degradation in older adults with type II diabetes mellitus. *British journal of clinical pharmacology*, 10.1002/bcp.70253. Advance online publication. doi: <https://doi.org/10.1002/bcp.70253>
28. Ditzenberger, G. L., Lake, J. E., Kitch, D. W., Kantor, A., Muthupillai, R., Moser, C., Belaunzaran-Zamudio, P. F., Brown, T. T., Corey, K., Landay, A. L., Avihingsanon, A., Sattler, F. R., & Erlandson, K. M. (2025). Effects of Semaglutide on Muscle Structure and Function in the SLIM LIVER Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 80(2), 389–396. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae384>
29. Mohamad A. A. (2025). A case report of semaglutide induced sarcopenia: causes of fatigue in older adults. *Korean journal of family medicine*, 46(4), 288–291. doi: <https://doi.org/10.4082/kjfm.25.0008>
30. Billings, S. A., Felix, H. M., Prier, C. C., & Hedges, M. S. (2023). Rhabdomyolysis Associated With Semaglutide Therapy: A Case Report. *Cureus*, 15(12), e50227. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.50227>
31. Huang, H. H., Wang, Y. J., Jiang, H. Y., Yu, H. W., Chen, Y. Q., Chiou, A., & Kuo, J. C. (2024). Sarcopenia-related changes in serum GLP-1 level affect myogenic differentiation. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 15(5), 1708–1721. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13524>

Manuscript received: 16.09.2025. Approved for publication: 19.10.2025. Published online: 30.06.2026.

AUTHORS INFO

***Amr Ahmed, Physician**, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health, Saudi Arabia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3477-236X>; e-mail: drmedahmed@gmail.com

Sharifa Rodini, Nurse Technician, Ministry of Health, Saudi Arabia

Fahad Ibrahim Alrubyey, Public Health Specialist, The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster, Ministry of Health, Saudi Arabia; e-mail: firr123@gmail.com

Maher Monir Akl, MD Candidate, Faculty of Medicine, Novosibirsk State University, Russia; B.Sc. in Chemistry, Faculty of Science, Mansoura University, Egypt; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5480-1688>; e-mail: maherakl555@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Amr Ahmed, Sharifa Rodini, Fahad Alrubyey, Maher Akl Semaglutide-Induced Sarcopenia via GLP-1R-mTOR-Satellite Cells Axis and Muscle-Glucose Feedback Loop Potentially Leading to Refractory Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Case-Driven Hypothesis. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):60-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13660>

РЕЗИСТЕНТНЫЙ К РАДИОЙОДТЕРАПИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© К.Ю. Слащук¹, М.В. Рейнберг^{1*}, П.О. Румянцев², П.А. Никифорович¹, А.П. Кононыхина³, А.П. Першина-Милюткина¹, А.В. Аредов¹, М.С. Шеремета¹, М.В. Дегтярев¹, А.А. Трухин¹, О.А. Чиклаева¹, Е.В. Нагаева¹, Д.Н. Бровин¹, Р.А. Черников⁴, О.Б. Безлепкина¹, В.А. Петеркова¹, Н.Г. Мокрышева¹, И.И. Дедов¹

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

²Мой Медицинский Центр «Высокие технологии», Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный университет» Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) у детей — редкое заболевание, характеризующееся склонностью к регионарному и отдаленному метастазированию, однако при этом имеющее благоприятный долгосрочный прогноз в большинстве случаев. Радиойодрезистентные (РЙР) формы заболевания представляют собой особую клиническую проблему, которая может составлять 10–30% всех случаев ДРЩЖ и требует углубленного изучения клинического течения, факторов прогноза и возможностей терапии данной подгруппы. Цель данного исследования — комплексная оценка исходов лечения у детей, получивших комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ (операция и радиойодтерапия (РЙТ)), с акцентом на распространенные и РЙР формы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Ретроспективно проанализированы медицинские данные 278 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, перенесших первичное хирургическое лечение в период с 2008 по 2022 гг. и получивших один или несколько курсов РЙТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с декабря 2015 по март 2024 гг. В исследование включены пациенты с распространенным заболеванием (высокий риск рецидива на момент диагностики) и соответствующие одному из критериев РЙР, с медианой наблюдения 48,0 месяцев [21,5; 62,0].

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 278 пациентов у 39 (14%) выявлено распространенное заболевание, среди них 4 пациента достигли ремиссии, 29 — стабилизации, 6 — биохимического/структурного прогрессирования. Выживаемость без прогрессирования в группе РЙР пациентов составила 85%, 5-летняя общая выживаемость — 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам исследования предложена новая классификация, основанная на исходной способности метастазов накапливать ¹³¹I и динамической оценке ответа на лечение после РЙТ (прогрессирование или стабилизация). Эта система направлена на оптимизацию алгоритмов лечения и наблюдения. Стратегия ведения детей с РЙР ДРЩЖ должна быть сбалансированной: с одной стороны — избегать избыточной терапии при стабильном течении заболевания, с другой — своевременно применять современные системные подходы при наличии факторов риска прогрессирования заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы; дети; подростки; терапия радиоактивным йодом; резистентность к радиойодтерапии; таргетная терапия.

RADIOIODINE-REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

© Konstantin Yu. Slaschuk¹, Maria V. Reinberg^{1*}, Pavel O. Rumyantsev², Petr A. Nikiforovich¹, Anastasia P. Konokikhina³, Anastasia P. Pershina-Milyutina¹, Alexey V. Aredov¹, Marina S. Sheremeta¹, Mikhail V. Degtyarev¹, Alexey A. Trukhin¹, Olga A. Chikulaeva¹, Elena V. Nagaeva¹, Dmitriy N. Brovin¹, Roman A. Chernikov⁴, Olga B. Bezlepina¹, Valentina A. Peterkova¹, Natalya G. Mokrysheva¹, Ivan I. Dedov¹

¹National Medical Research Center for Endocrinology named after Academician I.I. Dedov, Moscow, Russia

²My Medical Center High Technologies, Moscow, Russia

³N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

BACKGROUND: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) in children is a rare malignancy characterized by a high propensity for regional and distant metastases yet generally associated with a favorable long-term prognosis. Radioiodine-refractory (RAIR) disease represents a distinct clinical challenge, accounting for approximately 10–30% of pediatric DTC cases, and warrants comprehensive investigation of its clinical course, prognostic factors, and therapeutic options. This study aimed to perform an integrated assessment of treatment outcomes in children undergoing combined therapy for DTC (surgery and radioiodine therapy, RAI), with a particular focus on advanced and RAIR disease.

MATERIALS AND METHODS: We retrospectively analyzed medical records of 278 patients aged 5–18 years who underwent primary surgical treatment between 2008 and 2022, followed by one or more courses of RAI at the Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia) from December 2015 to March 2024. The study included patients with advanced disease (high risk of recurrence at diagnosis) fulfilling at least one RAIR criterion, with a median follow-up of 48.0 months [21.5; 62.0].

RESULTS: Among 278 patients, 39 (14%) were diagnosed with advanced disease. Of these, 4 achieved remissions, 29 had stable disease, and 6 experienced biochemical and/or structural progression. Progression-free survival in the RAIR cohort was 85%, while the 5-year overall survival reached 100%.

CONCLUSION: Based on study findings, we propose a novel classification system integrating both the baseline ability of metastases to accumulate ^{131}I and the dynamic response to RAI (progression vs. stabilization). This framework is designed to optimize treatment and follow-up algorithms. The management of RAIR pediatric DTC should remain balanced: avoiding overtreatment in stable disease, while ensuring timely initiation of modern systemic therapies in patients with risk factors for progression.

KEYWORDS: *differentiated thyroid carcinoma; children; adolescents; radioiodine therapy; radioiodine-refractory disease; targeted therapy.*

ОБОСНОВАНИЕ

ДРЩЖ у детей и подростков встречается значительно реже чем у взрослых, но является одной из наиболее частых солидных опухолей в педиатрической популяции. Распространенность ДРЩЖ в структуре всех злокачественных опухолей может составлять до 3% от общего количества и до 15% злокачественных солидных опухолей головы и шеи в детском возрасте [1]. По данным на 2021 год, в России абсолютное число заболеваемости среди детей в возрасте 0–4, 5–9, 10–14 и 15–19 лет составляет 2, 8, 49, 138 случаев соответственно [2]. Чаще заболевают девочки (соотношение мальчик/девочка 1:5) [1, 2, 14].

Наиболее распространенной гистологической формой у детей является папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), на долю которого приходится 70–99% всех случаев, в то время как фолликулярный рак (ФРЩЖ) встречается значительно реже [3]. Как правило, оба варианта демонстрируют более благоприятное течение по сравнению с аналогичными опухолями у взрослых, несмотря на более высокий процент регионарного и отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза. Среди генетических изменений при ДРЩЖ выявляются соматические перестройки генов *RET/PTC*, онкогенные слияния *NTRK* и точечные мутации в *BRAF* [4–6].

Однако несмотря на часто распространенные формы заболевания, нередко сопровождающегося множественным поражением лимфатических узлов шеи, и высокий процент отдаленных метастазов (чаще в легкие — мелкоочаговой, микронодулярной формы, до 30% случаев), общий прогноз у таких детей остается хорошим, ожидаемая 10-летняя выживаемость при любой распространенности заболевания превышает 95–98% [7–10]. Смертность в России на 2021 год составила 0% [2]. Считается, что ДРЩЖ в детском возрасте возникает спорадически из-за соматических генетических изменений, которые приводят к онкогенезу, глав-

ным образом изменяя сигнальные пути, активируемые митоген-активируемой протеинкиназой и фосфоинозитол-3-киназой [11]. Ряд авторов отмечает более высокую чувствительность данной когорты пациентов к лечению радиоактивным йодом, что как правило должно приводить к полному терапевтическому ответу отдаленных метастазов после одного или нескольких курсов терапии радиоактивным йодом [9, 12, 13]. Таким образом, считается, что агрессивные случаи ДРЩЖ у детей, которые требуют системной терапии, помимо стандартного применения радиоактивного йода и супрессивной гормональной терапии, выявляются редко.

Клинические рекомендации по диагностике, ведению и оценке клинического риска рецидива ДРЩЖ в педиатрической популяции были основаны на клинических руководствах для взрослых. Недостаток информации об эффективности терапии у детей требует выделения специфических групп пациентов и углубленного анализа отдаленных результатов лечения и наблюдения. Актуальными вопросами остаются: определение оптимального объема хирургического лечения, показания и расчет активности ^{131}I , сроки проведения РИТ, а также уточнение критериев РИР, которые по-прежнему четко не определены, периодичность динамического наблюдения и обоснование целесообразности системной терапии у пациентов с длительно стабилизированным течением болезни [14].

Многие международные гайдлайны рекомендуют проведение адъювантной РИТ ^{131}I при высокой и, избирательно, в промежуточной послеоперационной группе риска рецидива ДРЩЖ с целью абляции остаточной тиреоидной ткани, а также для выявления и лечения отдаленных метастазов. Терапевтические цели данного лечения заключаются в достижении биохимической ремиссии (неопределяемого уровня тиреоглобулина (ТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) в крови), а также структурной ремиссии (отсутствия визуализируемых очагов опухоли) [14]. Стандартно, с целью лечебного воздействия на очаги, захватывающие ^{131}I , могут

проводиться повторные курсы РИТ с интервалами 3–12 месяцев, до полного исчезновения очагов накопления ^{131}I и достижения неопределяемого или стабильно-низкого уровня ТГ в сыворотке крови.

По данным разных авторов в 10–30% случаев ДРЩЖ в педиатрической группе, получавших терапию ^{131}I , демонстрируются неполный терапевтический эффект РИТ, что позволяет отнести их к категории РЙР пациентов [14, 15]. Молекулярные механизмы резистентности к РИТ связаны с генетическими и эпигенетическими изменениями, нарушающими работу натрий-йодидного симпортера (НИС, кодируется геном *SLC5A5*), вероятно, включая: снижение/потерю экспрессии НИС, аномальный посттрансляционный процессинг, нарушение внутриклеточного транспорта.

Благодаря достижениям в области молекулярной генетики и таргетной терапии появились новые возможности для пациентов с резистентным к РИТ раком щитовидной железы. Пациентам с ДРЩЖ с наличием йод-негативных метастазов, которым невозможно провести хирургическое лечение, может быть назначена таргетная терапия препаратами из группы тирозинкиназных ингибиторов (ТКИ). Говоря о молекулярно-генетическом ландшафте опухолей, в серии исследований de Sousa и соавт., генетические альтерации были выявлены в 85% случаев ДРЩЖ у детей [16]. Наиболее частыми были мутации *RET*, *NTRK1*, *NTRK3*, реже — *ALK*, *MET*. В отличие от взрослых, *BRAF*-мутация встречается реже [16, 17]. До сих пор неоднозначным является вопрос о том, является ли наличие мутации в гене *DICER1* предиктором развития РЩЖ у детей. По некоторым данным, при фолликулярных опухолях данная мутация наиболее распространена [18, 19], но также встречается с определенной частотой в ПРЩЖ, низкодифференцированных карциномах [20, 21] и доброкачественных новообразованиях [20].

Препаратами, зарегистрированными в России для лечения прогрессирующего, распространенного ДРЩЖ резистентного к РИТ у взрослых пациентов, являются Сорафениб и Ленватиниб.

Сорафениб является первым одобренным в мире ТКИ, на основании исследования DECISION, для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим РЙР ДРЩЖ. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании 3 фазы было показано увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе Сорафениба почти в 2 раза по сравнению с плацебо [22]. Сорафениб подавляет на молекулярном уровне активность *BRAF* и *CRAF*, что ведет к снижению сигнальной активности по каскаду *MAPK* (*RAF*–*MEK*–*ERK*). Он также ингибирует рецепторы *VEGFR-1/2/3*, *PDGFR- β* , *c-KIT* и в меньшей степени — *RET*, воздействуя как на пролиферацию, так и на ангиогенез опухоли.

Ленватиниб — это селективный ингибитор рецепторных тирозинкиназ, действующий на множественные мишени (*VEGFR-1–3*, *FGFR-1–4*, *PDGFR- α* , *c-KIT* и неселективно *RET*), что также обуславливает противоопухолевую и антиангиогенную активность. Препарат одобрен FDA для лечения взрослых с местнораспространенным или метастатическим, прогрессирующим РЙР ДРЩЖ. В 2018 г. впервые опублико-

вано наблюдение успешного лечения Ленватинибом 3 детей с РЙР ДРЩЖ и метастатическим поражением легких. У двоих из трех пациентов отмечалась стабилизация заболевания через 23 месяца и 11 месяцев после начала терапии соответственно. В третьем случае было обнаружено слияние гена *NTRK* и пациент был переведен на терапию *NTRK*-ингибитором [23]. Ленватиниб также продемонстрировал эффективность у пациентов с прогрессированием заболевания после терапии другим ингибиторами тирозинкиназ, возможно, потому что ингибировал сразу нескольких путей, участвующих в ангиогенезе и опухолевой пролиферации. Таким образом, применение Ленватиниба можно рассматривать в качестве опции лечения педиатрических пациентов с прогрессирующим РЙР ДРЩЖ.

Доказательная база в отношении способности Сорафениба и Ленватиниба усиливать захват ^{131}I остается ограниченной, и в настоящее время такие эффекты не подтверждены.

Учитывая гетерогенную мутационную характеристику ДРЩЖ у педиатрических пациентов, при прогрессирующем течении заболевания возможно рассмотреть и опухоль-специфичную, агностическую таргетную терапию при верифицированных мутациях (например, *NTRK*, *RET*, *BRAF*, *MEK*): вемурафениб/дабрафениб [24], селуметиниб [25], ларотректиниб [26], энтректиниб [27], селперкантиниб [28], пралсетиниб [29].

Агностическая терапия в онкологии — это подход к лечению рака, при котором выбор терапии определяется не локализацией опухоли, а наличием определенных мутаций в опухолевых клетках.

Ларотректиниб является ингибитором тропомиозинкиназ с ингибированием *RAF*–*MEK*–*ERK* или *PI3K*–*AKT* сигнальных путей, показал единичных клинических случаях высокую эффективность.

Селуметиниб (ингибитор *MAPK*-киназы *MEK 1, 2*) восстанавливает чувствительность к РИТ у пациентов, у которых раннее опухоль не поглощала ^{131}I . Предварительное лечение Селуметинибом увеличивало захват йода у 12 из 20 пациентов (у 4 из 9 пациентов с мутациями *BRAF* и у 5 из 5 пациентов с мутациями *NRAS*) [25].

Вемурафениб (ингибитор *BRAF*) применялся у 17 взрослых пациентов с РЙР ДРЩЖ. Частичный ответ наблюдался у 47% пациентов, стабилизация заболевания — более чем у 50% [24]. Полный перечень препаратов, используемых для таргетной терапии ДРЩЖ в детском возрасте, перечислены в таблице 1.

Исходя из вышеописанных данных, ТКИ способны приводить к достижению клинического эффекта и рентгенологического ответа опухоли на терапию, а также «редифференцировать» опухоль, потенциально восстанавливая/улучшая способность накапливать ^{131}I . Однако требуется больше исследований для оценки эффективности и безопасности применения ТКИ у детей, а также анализ отдаленных результатов лечения. Так как системная терапия ассоциирована с риском развития различных нежелательных явлений, ее применение не должно рассматриваться у пациентов с резистентностью к РИТ, но стабильным, или медленно-прогрессирующим течением заболевания.

Таблица 1. Агностическая таргетная терапия ДРЩЖ в мировой практике, включая детскую группу

Исследование	Препарат	Точка приложения	Кол-во детей в исследовании	% ответа на терапию	Показания к применению, возраст
Steven GW и др., 2022 [29]	Ларотректиниб	<i>NTRK 1; NTRK 3</i>	2	ПО — 1 ЧО — 1	при <i>NTRK</i> fusion-мутациях, для детей с 1 месяца
Desai AV и др., 2022 [27]	Энтректиниб	<i>ROS1 fusion NTRK 1/2/3 ALK fusion</i>	43 (26 были доступны для оценки исходов)	ПО — 7 (26,9%) ЧО — 8 (30,8%) С — 7 (26,9%) П — 2 (7,7%)	при <i>NTRK</i> fusion-мутациях, для детей с 12 лет
Wirth LJ и др., 2020 [28]	Селперкантиниб	<i>RET</i>	162 (общая выборка, включая детей)	ПО — 16 (10%) ЧО — 101 (62,3%) С — 38 (23,5%) П — 3 (1,9%)	при <i>RET</i> fusion-мутациях, для детей с 12 лет
Vivek Subbiah и др., 2021 [29]	Пралсетиниб	<i>RET</i>	N (единичные случаи применения у детей)	Ответ на терапию получен у 56 — 91% пациентов	при <i>RET</i> fusion-мутациях, для детей с 12 лет
Mahajan P и др., 2018 [23]	Ленватиниб	<i>VEGFR-1–3, FGFR-1–4, PDGFR-α, c-KIT, RET</i>	3	ЧО — 2 С — 1	для детей с 18 лет
Alan L. Ho и др., 2013 [25]	Селуметиниб	<i>BRAFV600, NRAS</i>	8*	ЧО — 5 С — 3	для детей с 2-х лет
Mark W Kiera и др. [30]	Дабрафениб	<i>BRAF V600E</i>	27	ЧО — 14 П — 10 С — 1	при <i>BRAF</i> мутации, для детей с 6 лет

*Прошедшие комбинированное лечение (таргетная терапия + радиойодтерапия в контексте редифференцировки опухоли)

ПО — полный ответ

ЧО — частичный ответ

С — стабилизация

П — прогрессирование

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты динамического наблюдения и персонализировать подходы к ведению пациентов с резистентным к радиойодтерапии ДРЩЖ после комбинированного лечения в педиатрической группе на базе одного центра — на базе одного центра — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы медицинские данные 278 пациентов младше 18 лет с ДРЩЖ, перенесших хирургическое лечение в период с 2008 по 2022 гг. и получивших один или несколько курсов РЙТ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России с декабря 2015 по март 2024 гг.

Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия с различным объемом удаления лимфатических узлов шеи. В послеоперационном периоде пациенты получали супрессивную терапию левотироксином натрия (ЛТ4) с контролем уровня ТТГ и свободного Т4 (свТ4) (целевой уровень ТТГ < 0,1 мМЕ/л, свТ4 в пределах референсного интервала лаборатории).

Во всех случаях метастазы в легкие были подтверждены клинически на основании сцинтиграфии всего тела и данных компьютерной томографии, с морфологической верификацией очагов в двух случаях.

Стадирование по системе pTNM основывалось на 8-м издании классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC 8th edition) [31].

Патоморфологический диагноз соответствовал 4-му изданию классификации ВОЗ [32].

Определение резистентности к радиойодтерапии проводилось по следующим критериям:

- отсутствие накопления ¹³¹I в опухолевых очагах вне ложа щитовидной железы (в т.ч. при сохранении накопления ¹³¹I в других очагах) по данным сцинтиграфии всего тела после РЙТ;
- утрата способности опухолевой ткани накапливать ¹³¹I (при исключении использования йод-содержащих контрастных веществ) после ранее подтвержденного захвата ¹³¹I;
- прогрессирование метастатического заболевания по критериям RECIST 1.1. [33] в течение ≤ 12 месяцев после РЙТ, несмотря на значительное накопление изотопа;
- биохимические признаки рецидива (повышение уровня ТГ и/или АТ к ТГ) после одного или нескольких курсов РЙТ;

- сохранение метастатических очагов при суммарной активности ^{131}I >22,2 ГБк (600 мКи) за все курсы РИТ.

Обследования, включая лабораторные (ТТГ, свТ4, ТГ, АТ к ТГ) и инструментальные методы (УЗИ ложа щитовидной железы и лимфатических узлов шеи, КТ органов грудной клетки; по показаниям — диагностическая сцинтиграфия всего тела (дСВТ) с ^{123}I или ^{131}I , ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой), выполнялись каждые 3–6 месяцев.

В ходе анализа данных пациенты дополнительно были разделены на 2 клинические группы: с ^{131}I -позитивными отдаленными метастазами и ^{131}I -негативными, при этом критерием включения в последнюю группу было отсутствие накопления ^{131}I на посттерапевтических диагностических снимках после однократно проведенной радиойодтерапии, при наличии клинических данных за отдаленное метастазирование

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием языка программирования Python (v. 3.11) и программного пакета Statistica v.13 (TIBCO Inc., США). Описательная статистика количественных показателей представлена медианами, 1-м и 3-м квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных показателей — абсолютными и относительными частотами в виде n (%). Сравнение трех независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а качественных — при помощи критерия Фримена-Холтона. Был проведен корреляционный анализ при помощи критерия Фримена-Холтона и post-hoc анализа. Анализ выживаемости был выполнен с помощью логарифмического рангового теста и построения графиков Каплана-Мейера. Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение двух

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

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; выписка из протокола №19 заседания локального этического комитета от 3.10.2025г. Заключение: научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 39 пациентов (что составило 14% от всех пролеченных больных) относились к группе высокого послеоперационного риска рецидива (согласно ATA 2015) и получили от 1 до 15 курсов РИТ. Суммарная активность введенного ^{131}I варьировала от 2,32 до 42,8 ГБк. После проведенного курса РИТ всем пациентам выполнялась посттерапевтическая сцинтиграфия всего тела (птСВТ) и ОФЭКТ/КТ, а опухоли классифицировались как резистентные к РИТ согласно указанным критериям. Полная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2. Характеристика исследуемой группы пациентов, наблюдавшихся в период с 2015 по 2024 гг.

№	Возраст на момент диагноза	Пол	Объем операции	Кол-во РИТ	Суммарная активность, ГБк	Гистологический тип ПРЩЖ	pTNM	Локализация метастазов
1	16	м	ТЭ+БЛАЭ1+ЦЛАЭ	3	10,3	классический	T4aN1bM1	легкие, л/у
2	17	м	ТЭ+БЛАЭ1+ЦЛАЭ	5	23,2	фолликулярный вариант	T2N1aM1	легкие, л/у
3	12	ж	ТЭ+БЛАЭ1	7	42,8	классический	T3bN1bM1	легкие
4	10	м	ТЭ+БЛАЭ1	5	22,5	фолликулярный вариант	T3bN1bM1	легкие
5	13	м	ТЭ+БЛАЭ1	2	6,2	диффузно-склерозирующий	T3bN1bM1	легкие
6	5	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	3	5,07	классический + фолликулярный варианты	T4aN1bM1	легкие
7	6	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	3	9,75	фолликулярный вариант	T4aN1bM1	легкие
8	10	ж	ТЭ+ЦЛАЭ	3	12,4	широкоинвазивный, светлоклеточный	T3bN1aM1	легкие
9	7	м	ТЭ+БЛАЭ1+ЦЛАЭ+СЛАЭ	3	14,68	классический	T4aN1bM1	легкие

Продолжение таблицы 2

№	Возраст на момент диагноза	Пол	Объем операции	Кол-во РИТ	Суммарная активность, ГБк	Гистологический тип ПРЩЖ	pTNM	Локализация метастазов
10	16	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ1	2	6,5	фолликулярный вариант	T2N1aM1	легкие
11	14	ж	ТЭ	2	7,5	фолликулярный вариант	T2N0M1	легкие
12	14	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ1	3	14	классический	T3bN1aM1	легкие
13	13	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	8,9	классический	T3bN1bM1	легкие, л/у
14	8	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	15	35,5	фолликулярный вариант	T4aN1bM1	легкие
15	11	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	11	30	классический	T4aN1bM1	легкие
16	7	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	15	33,3	фолликулярный вариант	T3bN1bM1	легкие
17	14	ж	ТЭ	1	4,4	классический	T2NxM1	легкие
18	10	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	4	20,2	классический	T4bN1bM1	легкие
19	11	м	ТЭ+БЛАЭ1	6	29,18	классический	T3bN1bM1	легкие
20	9	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	9,2	классический	T3bN1bM1	легкие
21	6	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	2,32	классический	T3aN1bM1	легкие
22	15	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2+СЛАЭ	1	5,58	классический	T4aN1bN1	легкие
23	13	ж	ТЭ+ЦЛАЭ	2	9,28	фолликулярный вариант	T3bN1aM1	легкие
24	11	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	1	3,5	классический	T1bN1bM1	легкие
25	12	м	ТЭ+БЛАЭ2	2	9,6	классический	T2(m)N1bM1	легкие, л/у
26	11	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	4	19,62	фолликулярный вариант	T2N1bM1	легкие
27	9	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	1	1,91	фолликулярный вариант	T1bN1bM1	легкие
28	6	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	5	13,4	классический	T3b(m)N1bM1	легкие
29	12	м	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	2	6,2	классический	T1b(m)N1bM1	легкие
30	16	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ2	3	15,72	классический	T1b(m)N1bM1	легкие, печень
31	17	ж	ТЭ+ЦЛАЭ+БЛАЭ1	1	4,2	классический	T2N1bM1	легкие
32	15	ж	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	4	19,2	классический	pT4aN1bM1	легкие
33	5	ж	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	3	5,17	классический	T2N1bM1	легкие
34	16	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	9,43	высококлеточный	T1bN1bcM1	легкие
35	17	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	9,13	фолликулярный вариант	T1bN1bM1	легкие
36	8	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	3	6,35	классический	T3bN1bM1	легкие
37	7	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	6,5	классический	T3b(m)N1bM1	легкие
38	8	м	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	2	3,77	фолликулярный вариант	T4aN1bM0	R2
39	12	ж	ТЭ+БЛАЭ+ЦЛАЭ	1	3,74	фолликулярный вариант	T4bN1bM1	легкие, R2

ТЭ — тиреоидэктомия

ЦЛАЭ — центральная лимфаденэктомия

БЛАЭ — боковая лимфаденэктомия (БЛАЭ1 — с одной стороны; БЛАЭ2 — с двух сторон)

СЛАЭ — селективная лимфаденэктомия (повторная)

R2 — остаточная опухоль (не радикальная операция)

л/у — лимфатические узлы

Длительность наблюдения составила 48 месяцев [21,5; 62,0] (4,0 года [1,79; 5,17]).

В структуре 39 пациентов: 16 мальчиков, 23 девочки, Ме [Q1; Q3] — 11 [8, 14]. Из них у 4 пациентов (10%) со временем была достигнута полная биохимическая и структурная ремиссия, у 29 пациентов (74%) — стабилизация, и 6 пациентов (15%) прогрессировали. В одном случае из шести наблюдалось агрессивное течение ДРЩЖ у пациентки 8 лет (с положительной мутацией *BRAF V600E*) — в виде рентгенологического прогрессирования и роста уровня ТГ. Несмотря на высокодозную РИТ, отмечался непрерывный рост метастатических очагов в легких, что послужило основанием для назначения Ленватиниба. На фоне терапии был достигнут частичный ответ, сохраняющийся все время наблюдения. Выживаемость без прогрессирования составила 85% при общей

5-летней выживаемости 100%. Медиана безрецидивной выживаемости составила 54 месяца.

Медиана наблюдения за пациентами до прогрессирования составила 29,5 месяца, что акцентирует внимание на целесообразности активного наблюдения в течение первых 2–3 лет с момента постановки диагноза. По истечении данного периода наблюдения большинство пациентов оставались стабильными и демонстрировали благоприятный ответ на лечение. По истечении медианы в 58 месяцев наблюдения повторных случаев прогрессирования и/или рецидива не наблюдалось в нашей выборке, что позволяет сделать вывод о возможности снижения интенсивности динамического наблюдения пациентов педиатрической группы спустя 4–5 лет (рис. 1). Взаимосвязь исходов заболевания и средней продолжительности наблюдения указана в таблице 3.

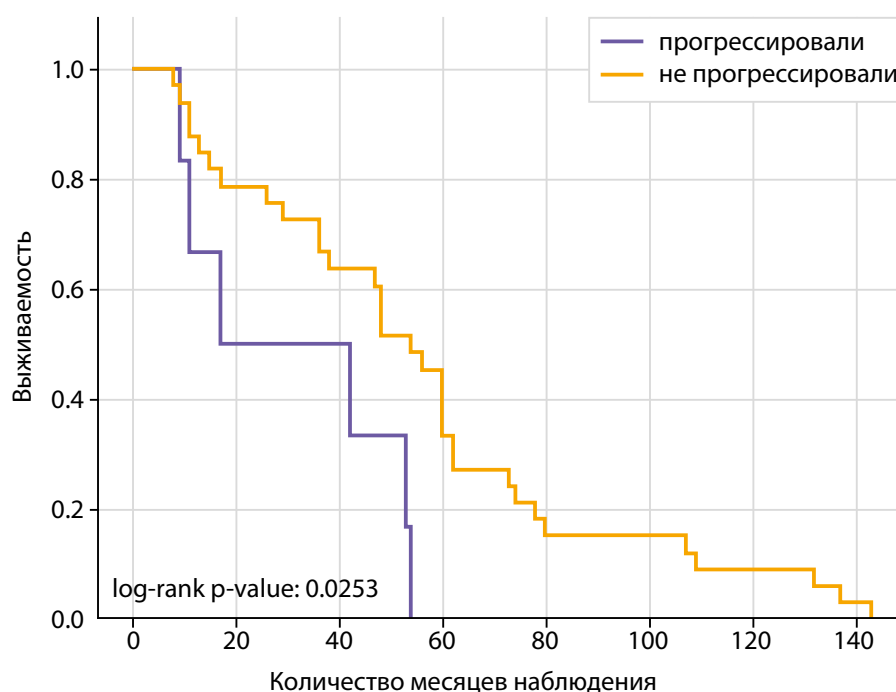


Рисунок 1. График сравнения продолжительности наблюдения пациентов в группах без прогрессирования и с прогрессированием заболевания.

Таблица 3. Взаимосвязь исходов заболевания (прогрессирование/стабилизация/ремиссия) и средней продолжительности наблюдения пациентов, с коррекцией на пол и возраст

Признак		Стабилизация		Ремиссия		Прогрессирование		p
		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	
Пол	М	29	13 (45%)	4	0 (0%)	6	2 (33%)	0,271 ¹
	Ж		16 (55%)		4 (100%)		4 (67%)	
Возраст 1	младше 14 лет	29	22 (76%)	4	1 (25%)	6	2 (33%)	0,033 ¹
	14 лет и старше		7 (24%)		3 (75%)		4 (66%)	
Возраст 2	младше 8 лет	29	5 (17%)	4	1 (25%)	6	2 (33%)	0,102 ¹
	от 8 до 14 лет		17 (59%)		0 (0%)		2 (33%)	
	14 лет и старше		7 (24%)		3 (75%)		2 (33%)	
Продолжительность наблюдения (месяцы)		29	48 [26; 73]	4	58 [52; 65]	6	29,5 [12,5; 50,3]	0,168 ²

¹ — критерий Фримена-Холтона

² — критерий Краскела-Уоллиса

Поправка Бонферрони: $p_0=0,05/4=0,0125$

Пациенты с прогрессированием и стабилизацией/ремиссией не различались по возрасту и полу. Размер первичной опухоли, количество и величина метастазов, гистологический тип, стадия TNM и суммарная активность ^{131}I не влияли на исход заболевания.

Тиреоглобулин как высокочувствительный онкомаркер в нашем исследовании достоверно коррелировал с исходом заболевания (уровень стимулированного ТГ колебался от 4,59 до 21310 нг/мл):

- рост ТГ был значимым маркером прогрессирования ($p=0,020$);
- снижение ТГ положительно коррелировало с выживаемостью без прогрессирования ($p=0,002$) (табл. 4).

В процессе наблюдения у 29 пациентов уровень ТГ оставался стабильно повышенными без значимой тенденции к росту, по данным дСВТ накопления ^{131}I в ранее выявленных очагах не отмечалось, отсутствовала отрицательная динамика в плане увеличения их размеров по данным КТ (табл. 5).

Изменения уровня АТ к ТГ на нашей выборке пациентов не коррелировали с исходом заболевания. Всего в исследовании было 11 пациентов с повышенным уровнем АТ к ТГ, исходно от 3-кратного до 75-кратного повышения относительно верхней границы референсного интервала. У 6 пациентов АТ к ТГ снизились в процессе

динамического наблюдения, но полностью нормализовались лишь у 3 из них. Был отмечен рост уровня АТ к ТГ у 4 пациентов максимально до 566-кратного превышения относительно верхней границы референсного интервала. У одного пациента на протяжении 53 месяцев сохранялся стабильно 3-кратно повышенный уровень АТ к ТГ.

Были выявлены различия между пациентами в части накопления ^{131}I метастатическими очагами: в одной группе отмечались признаки ^{131}I -позитивной рефрактерности, при которой очаги накапливали ^{131}I , но структурно не уменьшались. В этой подгруппе РИТ была эффективнее (чаще наступала стабилизация/ремиссия), чем в исходно ^{131}I -негативной группе ($p<0,001$) (табл. 6). Текущие данные дают основания для постановки гипотезы о необходимости выделения дополнительной группы «с неполным ответом на РИТ», ввиду наличия слабopоложительного ответа на РИТ. В других случаях метастазы были ^{131}I -негативными уже после первого курса, с сохранением структурных изменений по данным КТ в дальнейшем, и высоким уровнем ТГ.

В однофакторном анализе частота достижения ремиссии у пациентов с ^{131}I -позитивными метастазами оказалась выше: ремиссия была достигнута у 17,4% пациентов данной группы, тогда как в ^{131}I -негативной группе

Таблица 4. Взаимосвязь уровня ТГ (повышение/снижение/стабилизация) и исходов заболевания (прогрессирование/стабилизация/ремиссия)

Признак		Снижение		Без изменений		Увеличение		p
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Прогрессирование	да	23	0 (0%)	14	4 (28,6%)	2	2 (100%)	p₁₋₂=0,016²
	нет		23 (100%)		10 (71,4%)		0 (0%)	
Стабилизация		23	19 (82,6%)	10	10 (100%)	0	-	p ₁₋₂ =0,289 ²
Ремиссия			4 (17,4%)		0 (0%)		-	
Прогрессирование		23	0 (0%)	14	4 (29%)	2	2 (100%)	p₁₋₂=0,040¹
Стабилизация			19 (83%)		10 (71%)		0 (0%)	
Ремиссия			4 (17%)		0 (0%)		0 (0%)	

¹ — критерий Фримена-Холтона

² — ТКФ (Точный критерий Фишера)

Таблица 5. Взаимосвязь уровня ТГ (повышение/снижение/стабилизация) и исходов заболевания (прогрессирование/стабилизация/ремиссия)

Признак		Снижение		Без изменений		Увеличение		p, критерий Фримена-Холтона
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Прогрессирование заболевания	да	5	0 (0%)	32	4 (12,5%)	2	2 (100%)	p ₁₋₂ =0,820 ²
	нет		5 (100%)		28 (87,5%)		0 (0%)	
Стабилизация		5	5 (100%)	28	24 (85,7%)	0	-	p ₁₋₂ =0,744 ²
Ремиссия			0 (0%)		4 (14,3%)		-	
Прогрессирование		5	0 (0%)	32	4 (13%)	2	2 (100%)	p ₁₋₂ =0,907 ¹
Стабилизация			5 (100%)		24 (74%)		0 (0%)	
Ремиссия			0 (0%)		4 (13%)		0 (0%)	

¹ — критерий Фримена-Холтона

² — ТКФ (точный критерий Фишера)

Таблица 6. Сравнение ^{131}I -позитивных и ^{131}I -негативных групп пациентов

Признак		^{131}I -позитивные		^{131}I -негативные		p
		N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	N	Me [Q1; Q3]/ n (%)	
Суммарная активность ^{131}I		23	14,7 [9,5; 22,9]	16	6,2 [4,1; 9,2]	<0,001 ¹
Исход заболевания	Стабилизация	23	17 (73,9%)	16	12 (75%)	0,134 ³
	Ремиссия		4 (17,4%)		0 (0%)	
	Прогрессирование		2 (8,7%)		4 (25%)	
Исход: стабилизация		23	17 (73,9%)	16	12 (75%)	0,946 ²
Исход: ремиссия		23	4 (17,4%)	16	0 (0%)	0,478 ²
Исход: прогрессирование		23	2 (8,7%)	16	4 (25%)	0,295 ²
Первый стимулированный ТГ до РЙТ		23	11,0 [0,4; 67,7] Min: 0 Max: >5000	16	6,4 [1,0; 21,1] Min: 0 Max: 347	0,577 ¹
Изменение ТГ	Снижение	23	17 (73,9%)	16	6 (37,5%)	0,579 ³
	Без изменений		5 (21,7%)		9 (56,2%)	
	Повышение		1 (4,3%)		1 (6,3%)	

¹ — критерий Манна-Уитни² — точный двусторонний критерий Фишера³ — критерий Фримена-ХолтонаПоправка Бонферрони: $p_0=0,05/7=0,007$

ремиссия не была зарегистрирована ни у одного пациента. Тем не менее данное различие не достигло статистической значимости ($p=0,478$), что может быть связано с ограниченным объемом выборки.

При этом клинически прогрессирование заболевания также наблюдалось реже в ^{131}I -позитивной группе — 8,7% против 25% во второй группе ($p=0,295$), без достижения статистической значимости, ввиду ограничения размера выборки.

Помимо различий в клинических исходах, между группами наблюдались выраженные отличия по параметрам, отражающим интенсивность лечения. Так, суммарная активность ^{131}I , примененная в ходе терапии, была значительно выше в ^{131}I -позитивной группе: медиана составила 14,7 Гбк [9,5; 22,9] против 6,2 Гбк [4,1; 9,2] во второй группе ($p<0,001$), что объясняется фактом накопления ^{131}I в очагах, оправдывающим повторную терапию. Динамика уровня ТГ, являющегося маркером остаточной или рецидивной опухолевой ткани, также демонстрировала определенные тенденции. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,579$), снижение или отсутствие роста, ТГ чаще отмечались в ^{131}I -позитивной группе: у 73,9% пациентов зафиксировано снижение, у 21,7% — стабилизация уровня, тогда как в ^{131}I -негативной группе пациентов эти показатели составили 37,5% и 56,2% соответственно.

Дополнительно можно отметить, что уровень ТГ после первой РЙТ также не отличался статистически значимо между группами ($p=0,577$), однако максимальные значения в ^{131}I -позитивной группе достигали 21 310 нг/мл, в то время как в ^{131}I -негативной лишь 347 нг/мл, что может быть связано с различной степенью дифференцировки опухоли, отражающейся на способности экспрессировать тиреоидные факторы, включая тиреоидспецифичные белки.

Для упрощения классификации в клинической практике мы разделили пациентов на подгруппы по динамике ответа на лечение и предлагаем следующую систему, учитывающую как начальный характер накопления ^{131}I , так и динамику ответа на терапию. Эта система может служить основой для стратификации риска и выбора дальнейшей тактики лечения и наблюдения (рис. 2).

Предложенная классификация пациентов с РЙР ДРЩЖ, разделяющая их на группы по ответу на терапию, была клинически обоснована, но, вероятно, из-за небольшого объема выборки не получила статистически значимых различий. Полученные данные о более агрессивном течении заболевания с ^{131}I -негативными метастазами коррелируют с данными международных исследований, что обосновывает их выделение в отдельную подгруппу [34–40]. Между исследуемыми группами были выявлены важные различия, отражающие различную клиническую динамику и ответ на терапию. Так, распределение исходов заболевания достоверно различалось между ^{131}I -позитивной и ^{131}I -негативной группами ($p=0,003$), учитывая, что основные различия приходились на ремиссию и прогрессирование заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным показанием к проведению РЙТ у детей являются лечение отдаленных метастазов ДРЩЖ, а также — при определяемом уровне ТГ и/или АТ к ТГ — абляция остаточной ткани щитовидной железы после хирургического лечения с диагностической и лечебной целью. Абляция ^{131}I остаточной, нормальной, тиреоидной ткани может способствовать ранней диагностике рецидива (на основании динамического определения уровня ТГ и АТ к ТГ в сыворотке крови и выполнения диагностической скинтиграфии всего тела с радиоiodом). При

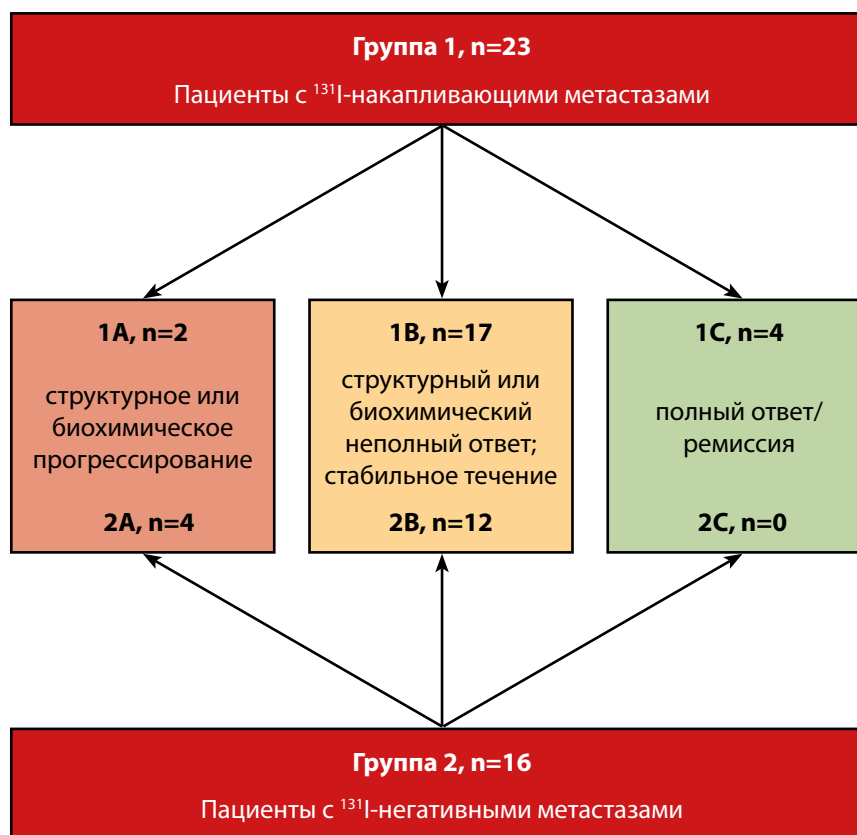


Рисунок 2. Классификация пациентов высокой группы риска на основании динамической стратификации, после комбинированного лечения.

Группа 1 — пациенты с накоплением ^{131}I в метастатических очагах (^{131}I -позитивные); Группа 2 — пациенты без накопления ^{131}I в метастатических очагах (^{131}I -негативные); A, B, C (дополнительные индексы, присваиваемые каждой группе) — динамические показатели структурного и/или биохимического ответа

выявлении йод-накапливающих очагов опухоли большинство экспертов рекомендует проведение повторных курсов радиойодтерапии до полного отсутствия накопления ^{131}I в очагах, их структурной элиминации, а также достижения неопределяемого уровня ТГ и/или АТ к ТГ. В случае ^{131}I -негативных метастазов ДРЩЖ и невозможности проведения хирургического лечения, при выявлении прогрессирования заболевания в виде увеличения имеющихся очагов и/или появлении новых очагов может рассматриваться лекарственная терапия ТКИ. Объективную оценку ответа на лечение опухолевых очагов, как правило, проводят в процессе наблюдения согласно международной системе RECIST 1.1.

Определение тактики лечения должно осуществляться в специализированных центрах по решению консилиума мультидисциплинарной командой специалистов, имеющих опыт ведения данной категории больных.

В рамках настоящего исследования дети и подростки, у которых после одного или нескольких курсов РИТ отсутствовали признаки патологического накопления ^{131}I по данным ПТСВТ, но имелись лабораторные (повышение уровней ТГ и/или АТ к ТГ) и структурные (визуализируемые очаговые образования) признаки рецидива, были отнесены к категории резистентных к РИТ, без морфологической верификации очагов ввиду инвазивности процедуры и тяжести ее выполнения в большинстве случаев.

Было отмечено, что пациенты с ^{131}I -позитивными метастазами, которые в дальнейшем не достигли ремиссии и были классифицированы как РИР, получили большую

суммарную активность ^{131}I . В нескольких крупных исследованиях РИТ повышала риск вторичной онкологии на 50–60% в группе пациентов молодого возраста, хотя абсолютный риск данных событий остается низким [41, 42]. При 20-летнем наблюдении 1 из 150 пациентов может приобрести вторичную опухолевую трансформацию органов риска. Вероятно, с течением лет процент вторичной малигнизации может увеличиться [41]. Несмотря на высокую кумулятивную активность, по данным зарубежных исследователей, полный ответ на терапию (не определяемый уровень ТГ и АТ к ТГ, отсутствие структурных изменений) будет наблюдаться лишь у части детей с распространенными формами заболевания (до 22%), при этом общий прогноз остается также благоприятным [43]. При отсутствии признаков быстрого прогрессирования метастатические очаги могут рассцениваться как хроническое состояние, не требующее активного повторного лечения.

В данный момент алгоритм наблюдения пациентов детской возрастной группы, которым проведено комбинированное лечение по поводу ДРЩЖ, в своей сущности не отличается от такового у взрослых. Также и критерии резистентности к РИТ у детей заимствованы из рекомендаций по лечению ДРЩЖ у взрослых.

Учитывая различную, чаще меньшую, чем у взрослых, активность ^{131}I , используемую как с абляционной, так и с терапевтической целью, критерий суммарной терапевтической активности ^{131}I должен быть пересмотрен в сторону уменьшения в детской когорте. При

биохимическом рецидиве ДРЩЖ пациентам рекомендовано динамическое наблюдение с оценкой уровней ТГ и АТ к ТГ и времени их удвоения. При выявлении структурного рецидива на шее возможно проведение хирургического вмешательства при наличии показаний (отсутствии отдаленных метастазов/рисках инвазии органов шеи). В случае отдаленного метастазирования рекомендовано рассмотрение морфологической верификации выявленных образований с целью определения дальнейшей тактики, которая может заключаться в продолжении динамического наблюдения, назначении РИТ или таргетной терапии. Распространение заболевания может быть косвенно подтверждено клинически, с учетом лабораторных маркеров, структурных (рентгенологических) характеристик образований, а также на основании накопления ^{18}F -ФДГ при ПЭТ/КТ.

При внедрении предложенной классификации тактики ведения пациентов в группах будет различаться.

Группа 1 (^{131}I -позитивные метастазы):

- акцент на определение терапевтических дозировок ^{131}I и оптимальных сроков повторной РИТ, что связано с более высокой суммарной дозой ^{131}I и увеличенным риском побочных эффектов;
- потенциал применения стратегии редифференцировки опухоли в ходе последующих курсов РИТ при недостаточном терапевтическом эффекте.

Группа 2 (^{131}I -негативные метастазы):

- приоритет в проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, своевременном молекулярно-генетическом тестировании, морфологической верификации очагов, пролонгированном активном наблюдении.

Ограничения настоящего исследования:

- относительно малая выборка пациентов;
- генетическое тестирование, ПЭТ/КТ и морфологическая верификация отдаленных метастазов выполнены у ограниченного числа пациентов;
- недостаток данных о динамике некоторых параметров из-за прохождения этапов лечения и наблюдения в разных медицинских учреждениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные во многом подтверждают международные: ДРЩЖ в педиатрической группе пациентов отличают распространенные формы заболевания [28, 29, 41] с более частым регионарным и отдаленным метастазированием, но при этом высокой общей выживаемостью пациентов. По некоторым данным, 30-летняя выживаемость пациентов с ДРЩЖ достигает 99% [44, 45].

В настоящее время в ряде зарубежных работ демонстрируется, что РИР ДРЩЖ встречается у 1/3 детей с отдаленным метастазированием и более распространен в возрасте до 15 лет [15, 44], что может быть связано с доминированием онкогенных фьюжн-белков [45]. РИР ДРЩЖ у детей может иметь различное течение в зависимости от исходной способности метастазов накапливать радиоактивный йод (^{131}I -позитивные и ^{131}I -негативные). В большинстве случаев заболевание протекает без прогрессирования в течение многих лет. Принимая во внимание повышенный риск возникновения вторичной онкологии, в частности хронического или острого

миелобластного лейкоза и иных осложнений при повышении кумулятивной активности ^{131}I , а также благоприятный профиль болезнь-специфической и безрецидивной выживаемости в длительной перспективе, можно прийти к следующим выводам:

- пациенты с установленным РИР ДРЩЖ, при отсутствии подтвержденного структурного ответа на РИТ, не требуют проведения повторных курсов; в пользу рекомендации свидетельствуют данные исследования Cong Shi и соавт. [46];
- периодичность лабораторных и инструментальных обследований у пациентов с ДРЩЖ в большинстве случаев может быть увеличена с 3 до 6–12 месяцев;
- у пациентов с наличием отдаленных метастазов, при отсутствии торпидного течения заболевания/жизнеугрожающих состояний, можно увеличить сроки между курсами РИТ при наличии показаний к ее повторному проведению;
- активное наблюдение в течение 5 лет, с постепенным снижением частоты лабораторных и инструментальных исследований при стабилизации/ремиссии заболевания, или тенденции к ней; в пользу рекомендации свидетельствуют также данные исследования Seejore K. и соавт. [47];
- возможно рассмотреть изменение критериев резистентности к РИТ в детской возрастной группе, в частности в отношении кумулятивной активности ^{131}I 22 Гбк и прогрессирование опухолевого процесса на фоне проведения РИТ активностью ^{131}I 3,7 Гбк в сторону их уменьшения;
- длительность супрессивной терапии Л-Т4 после достижения стабилизации/ремиссии требует уточнения, так как нет убедительных данных о влиянии на исходы заболевания, в том числе в ходе наблюдения за пациентами, достигшими ремиссии/стабилизации в нашем исследовании.

На сегодняшний день, требуют обсуждения следующие аспекты ведения детей и подростков с ДРЩЖ: хирургическое лечение, терапия радиоактивным йодом (показания, активность ^{131}I), критерии резистентности к РИТ, периодичность и структура динамического наблюдения, назначение и коррекция терапии левотироксин-натрия, а также таргетная терапия (показания, режимы и продолжительность).

Важно учитывать, что дети — не просто «уменьшенные копии» взрослых, а особая группа пациентов с уникальными характеристиками опухоли, молекулярными профилями и генетическими особенностями. Изучение вопросов патогенеза и тактики ведения ДРЩЖ у детей, в том числе резистентных к РИТ, является актуальной современной проблемой.

На наш взгляд, существенным и необоснованным ограничением прогресса в изучении и совершенствовании тактики ведения РИР ДРЩЖ у детей является критерий включения в клинические исследования пациентов старше 18 лет. Во-первых, РИР ДРЩЖ, как показывает наш опыт, не такое уж редкое явление. Во-вторых, это блокирует возможность применения современных противоопухолевых препаратов в детской группе. В-третьих, терапевтический потенциал таргетных противоопухолевых препаратов, направленных на редифференцировку очагов опухоли и восстановление йод-накопительной

способности, в детской когорте РЙР ДРЩЖ является еще более актуальным, чем во взрослой когорте.

Необходимо проведение проспективных мультицентровых исследований и создание единого регистра РЙР ДРЩЖ у детей в РФ, направленных на выработку более четких алгоритмов диагностики, лечения и наблюдения РЙР рака щитовидной железы. Возможными направлениями для поиска причин распространенного течения заболевания может являться изучение клональной гетерогенности опухоли между ^{131}I -позитивными и ^{131}I -негативными очагами, а также использование омиксных технологий, включая воксельную дозиметрию и углубленный молекулярный анализ. Эти данные помогут в выборе тактики ведения пациентов и принятии клинических решений между наблюдением или более активным лечебным вмешательством.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы 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. Детская онкология. Национальное руководство / под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012 [Detskaya onkologiya. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. MD Alieva, VG Polyakova, GL Mentkevicha, SA Mayakovo. M.: Izdatel'skaya gruppа RONC. Prakticheskaya medicina, 2012 (In Russ.)]
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shahzadovoj. Moskva: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIЦ radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (In Russ.)]
3. Waguespack S, Wells S, Ross J, Bleyer A. Thyroid Cancer. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2006
4. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7:569–580
5. Alzahrani AS, Murugan AK, Qasem E, Alswailem M, Al-Hindi H, Shi Y. Single Point Mutations in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017 Feb;27(2):189-196. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0339>
6. Prasad, M.L., Vyas, M., Horne, M.J., et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122:1097-1107. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29887>
7. Vassilopoulou-Sellin R, Goepfert H, Raney B, Schultz PN. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents: clinical outcome and mortality after long-term follow-up. *Head Neck*. 1998;20(6):549-55. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199809\)20:6<549::aid-hed10>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199809)20:6<549::aid-hed10>3.0.co;2-r)
8. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS, McConahey WM. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery*. 1988;104(6):1157-66
9. Brink JS, van Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Zimmerman D, Hay ID. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery*. 2000;128(6):881-6; discussion 886-7. doi: <https://doi.org/10.1067/msy.2000.109728>
10. Prasad PK, Mahajan P, Hawkins DS, Mostoufi-Moab S, Venkatramani R. Management of pediatric differentiated thyroid cancer: An overview for the pediatric oncologist. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(6):e28141. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.28141>
11. Stosic A, Fuligni F, Anderson ND, et al. Diverse oncogenic fusions and distinct gene expression patterns define the genomic landscape of pediatric papillary thyroid carcinoma. *Cancer Research*. 2021;81(22):5625e37
12. Penko K, Livezey J, Fenton C, et al. BRAF mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients. *Thyroid*. 2005;15:320–325
13. Rosenbaum E, Hosler G, Zahurak M, Cohen Y, Sidransky D, Westra WH. Mutational activation of BRAF is not a major event in sporadic childhood papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2005;18(7):898-902. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800252>
14. Van Nostrand D. Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Time to Update the Classifications. *Thyroid*. 2018;28(9):1083-1093. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0048>
15. Tian T, Shuhui H., Hongyuan D., Mengfang Q., Bin L., Rui H., Radioactive Iodine-Refractory Pulmonary Metastases of Papillary Thyroid Cancer in Children, Adolescents, and Young Adults. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023. Vol. 108, Iss. 2. P. 306–314 doi:10.1210/clinem/dgac600
16. de Sousa MSA, Nunes IN, Christiano YP, Sisdelli L, Cerutti JM. Genetic alterations landscape in pediatric thyroid tumours and/or differentiated thyroid cancer: Systematic review. *Review Endocrinology Metabolism Disorders*. 2023
17. Christine EC, et al. Pediatric thyroid cancer: Recent developments. *Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;37(1):101715
18. Gallant J.N., Chen S.C., Ortega C.A., et al. Evaluation of the molecular landscape of pediatric thyroid nodules and use of a multigene genomic classifier in children. // *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1323-1327. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1655
19. Hess JR, Newbern DK, Beebe KL, et al. High prevalence of gene fusions and copy number alterations in pediatric radiation therapy-induced papillary and follicular thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2022;32(4):411e20
20. Wasserman JD, Sabbaghian N, Fahiminiya S, et al. DICER1 mutations are frequent in adolescent-onset papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(5):2009e15
21. Chernock RD, Rivera B, Borrelli N, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations. *Modern Pathology*. 2020;33(7):1264e74
22. Marcia SB, Christopher N, Barbara J, Rossella E, Salvatore S, Lars B. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *Lancet*. 2014;26(384(9940):319-28
23. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to Lenvatinib in Children with Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(11):1450-1454
24. Dadu R, Shah K, Busaidy NL, et al. Efficacy and tolerability of vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-positive papillary thyroid cancer: M.D. Anderson Cancer Center off-label experience. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(1):77
25. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R., et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(7):623-632
26. Steven GW, Alexander D, Jessica JL, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology*. 2022;186(Iss.6):631–643
27. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). *Neuro-Oncology*. 2022;24(10):1776-1789
28. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825e35

29. Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, et al. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study [published correction appears in *Thyroid*. 2024 Apr 16. doi: 10.1089/thy.2023.0363.correx.]. *Thyroid*. 2024;34(1):26-40. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0363>
30. Kieran MW, Georger B, Dunkel IJ, Broniscer A, Hargrave D, Hingorani P, Aerts I, et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Patients with Recurrent or Refractory BRAF V600 Mutation-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7294-7302. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3572>
31. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, Shah J, Sosa JA, Rohren E, Subramaniam RM, Hunt JL & Perrier ND 2017b Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma (Chapter 73). In *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition
32. Kakudo K, Bychkov A, Bai Y, Li Y, Liu Z, Jung CK. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives. *Pathol Int*. 2018;68:641-664. doi: <https://doi.org/10.1111/pin.12737>
33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2009;45(2):228-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
34. Tamer F, Güven M, Oral A, Yazici B, Akgün A. Which factors affect treatment success/prognosis in thyroid cancers with pulmonary metastases and what is/how should be the effective cumulative cure/dose as a current approach; a retrospective study. *Ann Nucl Med*. Published online May 19, 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s12149-025-02060-5>
35. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2892-2899. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
36. Marotta V, Rocco D, Crocco A, et al. Survival Predictors of Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Treated With Lenvatinib in Real Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):2541-2552. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae181>
37. Nakanishi K, Kikumori T, Miyajima N, et al. Impact of Patient Age and Histological Type on Radioactive Iodine Avidity of Recurrent Lesions of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018;43(7):482-485. doi: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002078>
38. Lang BH, Wong KP, Cheung CY, Wan KY, Lo CY. Evaluating the prognostic factors associated with cancer-specific survival of differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1329-1335. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2711-x>
39. Tsai HC, Ho KC, Chen SH, Tseng JR, Yang LY, Lin KJ, Cheng JC, Liou MJ. Feasibility of Recombinant Human TSH as a Preparation for Radioiodine Therapy in Patients with Distant Metastases from Papillary Thyroid Cancer: Comparison of Long-Term Survival Outcomes with Thyroid Hormone Withdrawal. *Diagnostics*. 2022;12(1):221. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010221>
40. Zhuanzhuan Mu, Xin Zhang, Di Sun, Yuqing Sun, Cong Shi, Gaoda Ju, et al. Characterizing Genetic Alterations Related to Radioiodine Avidity in Metastatic Thyroid Cancer, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(5):1231-1240. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad697>
41. Seo GH, Kong KA, Kim BS, et al. Radioactive iodine treatment for children and young adults with thyroid cancer in South Korea: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(7):e2580e8
42. Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies. *The Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(13):1439e49
43. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Distant metastasis in pediatric and adolescent differentiated thyroid cancer: clinical outcomes and risk factor Analyses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105:11
44. Klein HMS, Nies M, Bocca G, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in The Netherlands: a nationwide follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(5):2031e9
45. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, et al. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in children and adults: comparison of initial presentation and long-term postoperative outcome in 4432 patients consecutively treated at the mayo clinic during eight decades (1936-2015). *World Journal of Surgery*. 2018;42(2):329e42
46. Shi C, Sun D, Sun YQ, et al. Less is more: once vs. multiple radioactive iodine (RAI) therapy in patients with RAI-avid pulmonary micrometastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Published online May 26, 2025. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07339-3>
47. Seejore K, Mulla O, Gerrard GE, et al. Outcomes of 756 patients with differentiated thyroid cancer and excellent response to treatment: An evidence-based paradigm for long-term surveillance strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(3):395-401. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14549>

Рукопись получена: 06.08.2025. Одобрена к публикации: 01.12.2025. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [Konstantin Yu. Slashchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; SPIN-код: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Румянцев Павел Олегович, профессор, д.м.н. [Pavel O. Romyantsev, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com

Никифорович Петр Алексеевич, к.м.н. [Petr A. Nikiforovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-5050>; SPIN-код: 7305-5232; e-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

Кононыхина Анастасия Павловна [Anastasia P. Kononykhina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6043-3575>; SPIN-код: 7604-6927; e-mail: akononykhina1@gmail.com

Першина-Милутина Анастасия Павловна [Anastasiia P. Pershina-Miliutina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; SPIN-код: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Аредов Алексей Вячеславович [Aleksy V. Aredov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1336-4152>; SPIN-код: 8129-8853; e-mail: aredov.aleksey@endocrincentr.ru

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

Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>; SPIN-код: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru

Трухин Алексей Андреевич, к.т.н. [Alexey A. Trukhin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>;

SPIN-код: 4398-9536; e-mail: Alexey.trukhin12@gmail.com

Чикулаева Ольга Александровна, к.м.н. [Olga A. Chikulaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4743-4661>;

SPIN-код: 6813-5061; e-mail: chikulaeva.olga@gmail.com

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>;

SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.ev@mail.ru

Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [Dmitriy N. Brovin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3734-6510>;

SPIN-код: 2518-9054; e-mail: brovin-dn@yandex.ru

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

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

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olga.bezlepina@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

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

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

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Слащук К.Ю., Рейнберг М.В., Румянцев П.О., Никифорович П.А., Кононыхина А.П., Першина-Милютин А.П., Аредов А.В., Шеремета М.С., Дегтярев М.В., Трухин А.А., Чикулаева О.А., Нагаева Е.В., Бровин Д.Н., Черников Р.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Резистентный к радиойодтерапии дифференцированный рак щитовидной железы у детей и подростков. Ретроспективное исследование // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 66-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13649>

TO CITE THIS ARTICLE:

Slaschuk KYu, Reinberg MV, Rumyantsev PO, Nikiforovich PA, Konokikhina AP, Pershina-Milyutina AP, Aredov AV, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Trukhin AA, Chikulaeva OA, Nagaeva EV, Brovin DN, Chernikov RA, Bezlepina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG, Dedov II. Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents: A Retrospective Study. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):66-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13649>

МИКРОЦЕФАЛИЧЕСКАЯ ОСТЕОДИСПЛАСТИЧЕСКАЯ ПЕРВИЧНАЯ КАРЛИКОВСТЬ II ТИПА С ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ У 16-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА



© В.В. Платонов¹, Е.Д. Носкова^{1,2*}, Ю.Л. Скородок², Е.В. Плотникова², Е.Н. Суспицын², Т.В. Яковлева¹, Ф.З. Цораева¹,
М.А. Полянская¹, Ш.А. Джамиева¹

¹Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Микроцефалическая остеодиспластическая первичная карликовость II типа (MOPDII) представляет собой одну из форм примордиального нанизма, которая характеризуется экстремально низким ростом, микроцефалией, специфическим фенотипом, челюстно-лицевыми дисморфиями, скелетной дисплазией, нарушениями углеводного обмена, нейроваскулярными аномалиями. В данной статье описан пациент с фенотипом синдрома Секкеля, имеющий аневризмы левой внутренней сонной артерии с внутримозговыми кровоизлияниями, тромбоцитоз, артериальную гипертензию и сахарный диабет вследствие инсулинорезистентности, подтвержденной низким индексом Matsuda. На терапии метформином удалось достичь целевых показателей углеводного обмена. Клиническое секвенирование экзома выявило два редких гетерозиготных варианта в гене *PCNT*: c.6220C>T (p.Gln2074*) и c.4564-12T>A. Сопоставление результатов молекулярно-генетического исследования и фенотипа пациента позволило верифицировать диагноз: MOPDII. Гипергонадотропный гипогонадизм описан впервые при данном синдроме.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулинорезистентность; сахарный диабет; MOPDII; *PCNT*; мутация; гипогонадизм.

MICROCEPHALIC OSTEODYSPLASTIC PRIMARY DWARFISM TYPE II WITH HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM IN A 16-YEAR-OLD PATIENT

© Vadim V. Platonov¹, Elizaveta D. Noskova^{1,2*}, Yulia L. Skorodok², Elena V. Plotnikova², Evgeny N. Suspitsin²,
Tatyana V. Yakovleva¹, Fatima Z. Tsoraeva¹, Maria A. Polanskaya¹, Shuainat A. Jamiyeva¹

¹Children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology named after K.A. Rauhfus, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Microcephalic osteodysplastic primary dwarfism type II (MOPDII) is a form of primordial nanism characterized by extreme short stature, microcephaly, specific phenotype, maxillofacial dysmorphisms, skeletal dysplasia, disorders of carbohydrate metabolism, and neurovascular abnormalities. This article describes a patient with a Seckel syndrome phenotype presenting with left internal carotid artery aneurysms with intracerebral hemorrhages, thrombocytosis, arterial hypertension, and diabetes mellitus due to insulin resistance confirmed by a low Matsuda index. Target carbohydrate metabolism values were achieved on metformin therapy. Clinical exome sequencing revealed two rare heterozygous variants in the *PCNT* gene: c.6220C>T (p.Gln2074*) and c.4564-12T>A. Comparison of the results of the molecular genetic study and the patient's phenotype allowed us to verify the diagnosis of MOPDII. Hypergonadotropic hypogonadism was described for the first time in this syndrome.

KEYWORDS: insulin resistance; diabetes mellitus; MOPDII; *PCNT*; mutation; hypogonadism.

Микроцефалическая остеодиспластическая первичная карликовость II типа (MOPDII) представляет собой одну из форм примордиального нанизма с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание орфанное, популяционная частота не установлена, описано около 150 случаев подтвержденного MOPDII [1].

Majewski F. et al (1982 г.) впервые описали пациентов с MOPDII, фенотипически схожих с синдромом Секкеля, но имеющих специфические изменения костей: непропорционально короткие конечности, брахимезофалан-

гия, брахиметакарпия, V-образное расширение дистальных метафизов бедренных костей, высокий и узкий таз, эпифизиолиз проксимальных эпифизов бедренных костей и варусная деформация тазобедренного сустава [2]. Rauch A. et al (2008 г.) опубликовали данные о генетических механизмах MOPDII. Ген *PCNT* (21q22.3) кодирует синтез белка перицентрина, участвующего в формировании веретена деления при митозе. Мутации, приводящие к потере функции перицентрина, вызывают нарушение пролиферации клеток, что объясняет уменьшение

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

врожденный порок сердца (ВПС): дефект межпредсердной перегородки (ДМПП, гемодинамически значимый, НК I ст.), стеноз легочной артерии (ЛА). В 4 года при катеризации бедренной артерии (подготовка к хирургическому лечению ВПС) развился острый тромбоз бедренной артерии справа. В 9 лет закрытый перелом средней трети правой бедренной кости со смещением. Наблюдался у эндокринолога с диагнозом «синдром Секкеля» (МГИ не проводили), а также у невролога (гипоксическое поражение ЦНС, синдром двигательных нарушений, темповая задержка психоречевого развития, микроцефалия), ортопеда (плосковальгусная постановка стоп, кифоз, сгибательные контрактуры локтевых суставов, укорочение правой конечности), офтальмолога (миопия слабой степени, двусторонний хориоретинит). Наследственный анамнез неизвестен.

В 16 лет 1 месяц (рис. 1) рост — 97 см (SDS -9,81), вес — 15,05 кг, ИМТ — 16,0 кг/м² (SDS -2,37). Подкожно-жировая клетчатка истончена, распределена равномерно. Кифоз, сколиоз, бочкообразная грудная клетка. Сгибательные контрактуры локтевых суставов. Укорочение правой конечности. Плоско-вальгусная деформация стоп, синдактилия IV–V пальцев правой стопы, аплазия III пальца левой стопы. Выраженные множественные черепно-лицевые дисморфии: уплощенный затылок, микроцефалия, клювовидный нос, микрогнатия, дисплазия и непра-



Рисунок 1. Пациент 16 лет 1 месяц с микроцефалической остеодиспластической первичной карликовостью II типа.

вильное расположение зубов, низко расположенные ушные раковины, короткая широкая шея. Признаки ИР: черный гиперкератоз шеи, аксиллярных областей, «вельветовая» кожа. Диспигментация кожи: чередуются участки гипо- и гиперпигментации (пятна цвета кофе с молоком) неправильной формы, различной величины. АД 127/65 мм рт.ст. Мышечная гипотония. Половое развитие по Tanner PII, правая тестикула в паховом канале, низводится в мошонку ~2–3 мл, левая тестикула в мошонке и паховом канале не пальпируется, половой член 5×1,3 см, синехии крайней плоти.

Выявлены анемия (гемоглобин 69–116 г/л; норма 130–160), эритропения ($2,12\text{--}3,8 \times 10^{12}/\text{л}$; норма $4,00\text{--}5,10$), тромбоцитоз ($711\text{--}371 \times 10^9/\text{л}$; норма 150–400), дислипидемия (триглицериды — 2,34 ммоль/л; норма 0,42–1,67, ЛПВП — 0,81 ммоль/л; норма ≥ 1), повышенный HbA_{1c} (6,7%; норма $\leq 6,0\%$, диагностический для СД $\geq 6,5\%$).

Функция щитовидной железы и надпочечников не нарушена (ТТГ — 1,16 мМЕ/л; норма 0,4–4,0, свТ4 — 18,73 пмоль/л; норма 10–23, АКТГ — 3,4 пмоль/л; норма 0–9,2, кортизол — 365,7 нмоль/л; норма 83–580). Повышены уровни гонадотропных гормонов (ФСГ — 20,0 МЕ/л; норма 1,53–15,4, ЛГ — 19,25 МЕ/л; норма 0,56–7,8) при допубертатном — общего тестостерона (3,43 нмоль/л; норма 3,64–18,91). УЗИ мошонки: правое яичко в нижней трети пахового канала, эхогенность обычная, структура неоднородная, с точечными гиперэхогенными включениями, контуры четкие, ровные, объем — 0,8 см³; придаток достоверно не визуализируется. Левое яичко в малом тазу при входе в паховый канал, эхогенность обычная, структура неоднородная, с точечными гиперэхогенными включениями, контуры четкие, ровные, объем: 1,3 см³; придаток достоверно не визуализируется. **Заключение:** объем яичек значительно уменьшен. УЗ-картина тестикулярного микролитиаза с обеих сторон. Гипергонадо-тропинемия у пациента с крипторхизмом и уменьшенным объемом тестикул позволили заподозрить гипергонадо-тропный гипогонадизм. Концентрация ИФР-1 211,6 нг/мл (SDS -1,78 для возраста и пола).

На основании хронической гипергликемии и диабетического HbA_{1c} диагностирован СД, потребовавший инсулинотерапии (ИТ) внутривенно микроструйно в дозе 0,1–0,2 ЕД/кг/час с последующим переводом на подкожное введение инсулина: Гларгин 10 ЕД перед сном и Аспарт 5–7 ЕД перед основными приемами пищи с дальнейшей коррекцией.

Динамика гликемии на фоне внутривенного и подкожного введения инсулина представлена на рис. 2 и 3.

Как видно из рис. 2, 3, ИТ была неэффективна (отмечалась стойкая гипергликемия 10–24 ммоль/л) независимо от пути введения препарата и несмотря на суточную дозу до 4 ЕД/кг. Учитывая неэффективность ИТ у пациента с клиническими признаками ИР, инсулин был отменен и на «чистом» фоне определен уровень инсулина натощак (70 мкЕд/мл; норма 2,6–24,9) и в ходе 3-часового перорального глюкозотолерантного теста, рассчитан индекс Mastuda, который составил 0,56 (норма $\geq 2,6$). Назначен метформин в начальной дозе 500 мг/сут с последующей титрацией до 2000 мг/сут.

Динамика гликемии на фоне терапии метформином представлена на рис. 4.

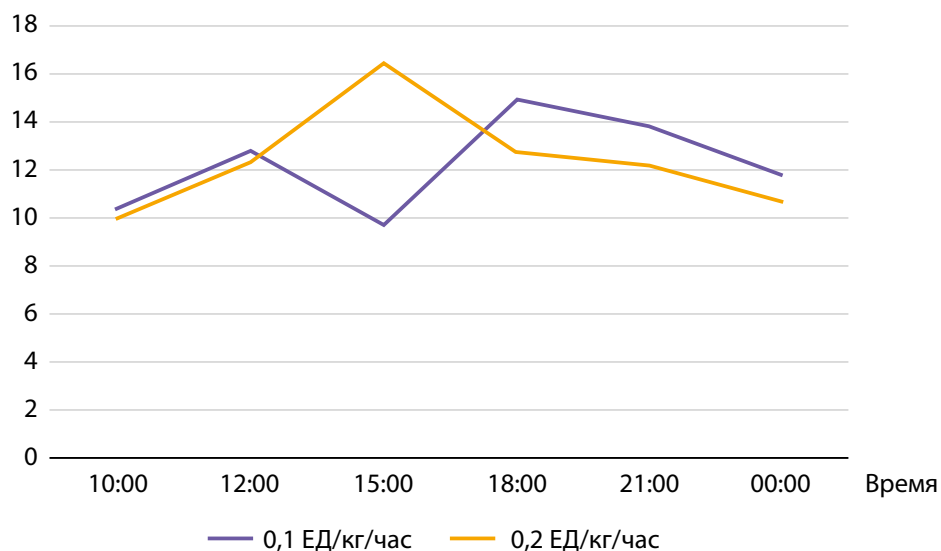


Рисунок 2. Динамика гликемии на фоне внутривенного введения инсулина.

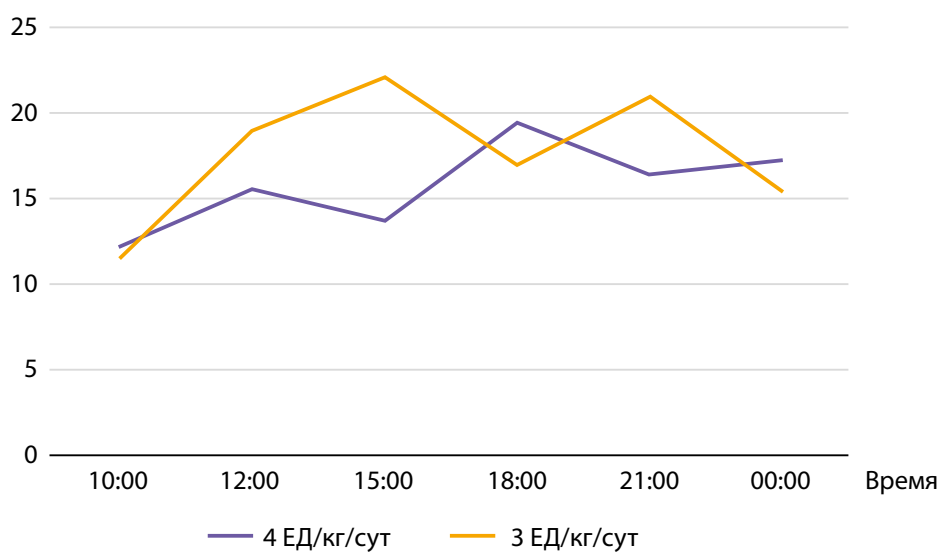


Рисунок 3. Динамика гликемии на фоне подкожного введения инсулина.

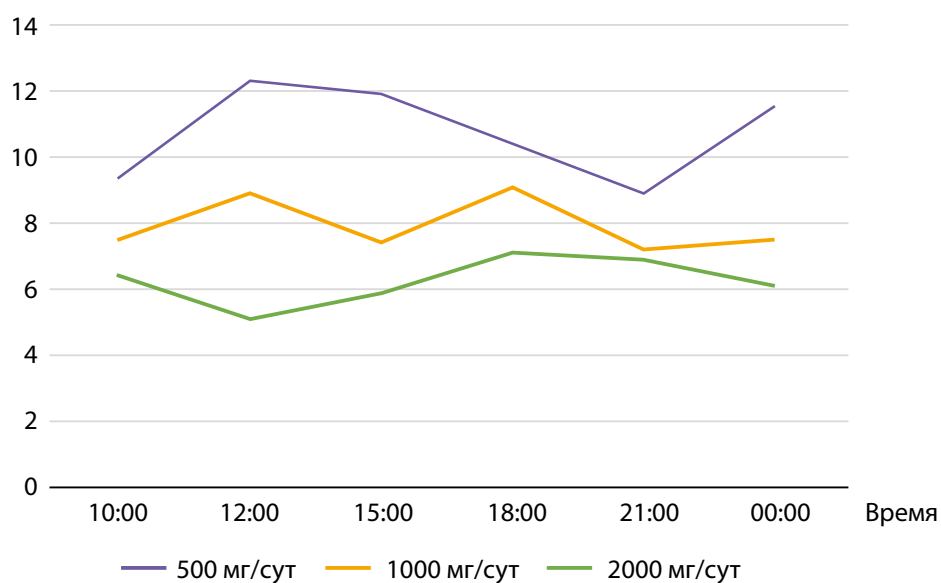


Рисунок 4. Динамика гликемии на фоне терапии метформином.

Как видно из рис. 4, на дозе метформина 500 мг/сут, отмечалась умеренная гипергликемия 9–12,2 ммоль/л. При увеличении дозы до 1000 мг/сут уровни глюкозы снизились до 7,5–9 ммоль/л. На дозе 2000 мг/сут удалось достичь целевой гликемии 5–7 ммоль/л.

На Эхо-КГ подтвержден ДМПП в средней трети 5,3 мм. Данных за стеноз ЛА не получено. При КТ головного мозга с контрастом определяются мешотчатые аневризмы диаметром 0,3 см и 0,5 см ЛВСА.

В возрасте 16 лет 5 месяцев на дозе метформина 1000 мг/сут уровень глюкозы крови натощак 4,97 ммоль/л (целевой 3,6–5,6), HbA_{1c} 5,4% (целевой ≤6,5%), инсулин 8,65 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9). Сохраняется гипергонадотропинемия (ФСГ 32,8 МЕ/л; норма 1,53–15,4 ЛГ 16,46 МЕ/л; норма 0,56–7,8) при сниженном уровне общего тестостерона (3,56 нмоль/л; норма 3,64–18,91), что подтверждает наличие гипергонадотропного гипогонадизма.

Учитывая характерный фенотип, включая крайне тяжелую первичную низкорослость с микроцефалией и дисплазией скелета, признаки ИР, аневризмы ЛВСА, тромбоцитоз, артериальную гипертензию (АГ), заподозрена синдромальная форма примордиального нанизма, отличная от синдрома Секкея (MOPDII?). Клиническое секвенирование экзона (TruSight One Sequencing Panel, Illumina) позволило выявить два редких гетерозиготных варианта гена *PCNT* (транскрипт NM_006031.6) в комплаунде: с.6220C>T (p.Gln2074*) и с.4564-12T>A. Первый из них расценивается согласно критериям ACMG как вероятно патогенный, второй, ранее не описанный — как вариант с неизвестным клиническим значением.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента с фенотипом синдрома Секкея отмечались нейроваскулярная патология (аневризмы ЛВСА), СД на фоне выраженной ИР, тромбоцитоз, АГ. Данные клинические проявления ранее описаны другими авторами у пациентов с генетически подтвержденным синдромом MOPDII. Так, нейроваскулярная патология отличает MOPDII от других форм синдромальной низкорослости. Duker A.L. et al (2021) на основании анализа медицинской документации 47 пациентов выявили у 22 (47%) в возрасте 6 месяцев–24 лет прогрессирующее заболевание внутренних сонных артерий с сужением просвета вплоть до полной окклюзии (болезнь Муатоуа), у 25 (53%) — аневризмы головного мозга [7]. В описанном случае у пациента выявлены мешотчатые аневризмы диаметром 0,3 см и 0,5 см ЛВСА, которые привели к множественным внутримозговым кровоизлияниям, потребовавшим хирургического лечения. Данных за болезнь Муатоуа не получено.

АД у представленного пациента (127/65 мм рт.ст.) превышало 95 перцентиль для роста (106/66) [8], что позволило диагностировать АГ, характерную для синдрома MOPDII, и назначить антигипертензивную терапию. Исследователи предполагают наличие связи между АГ при MOPDII и нейроваскулярной и/или реноваскулярной патологией, взаимно отягощающих друг друга [7].

У пациента гипергликемию впервые выявили в 16 лет 1 месяц на фоне хирургического лечения множественных внутримозговых кровоизлияний. Отсут-

ствие эффекта от инсулина и клинические эквиваленты ИР вынудили прервать ИТ и, после лабораторного подтверждения ИР (индекса Mastuda 0,56), назначить метформин. Литературные данные указывают на связь ИР с MOPDII, хотя генез ИР остается неясен. Так, Huang-Doran I et al., (2011) среди 21 пациента с генетически подтвержденным MOPDII у 18 (85%) выявили клинические и/или лабораторные признаки ИР, у 10 (47%) в возрасте 5–28 лет — СД. При этом у 2 пациентов клинические и/или лабораторные маркеры ИР впервые обнаружены на фоне терапии препаратами рекомбинантного гормона роста, в связи с чем их применение при MOPDII не рекомендуется [6].

У представленного пациента выявлен тромбоцитоз, который, вероятно, присутствовал давно, учитывая эпизод острого тромбоза бедренной артерии справа при ее катетеризации в возрасте 4 лет. Это согласуется с литературными данными о связи тромбоцитоза при синдроме MOPDII и подобными осложнениями при инвазивных манипуляциях [7]. Кроме того, для MOPDII характерна гиперхолестеринемия [9], которой у нашего пациента не было, но наличие гипертриглицеридемии и снижения ЛПВП свидетельствует о дислипидемии как дополнительном факторе риска декомпенсации сосудистых заболеваний.

В описанном нами случае MOPDII у пациента с крипторхизмом и допубертатными размерами тестикул гипергонадотропинемия указывала на наличие гипергонадотропного гипогонадизма. По литературным данным, крипторхизм встречается почти у половины пациентов, однако сведений об уровнях гонадотропных и половых гормонов при данном синдроме не найдено.

Учитывая клинические симптомы, не характерные для синдрома Секкея, у пациента была заподозрена MOPDII. Для уточнения диагноза проведено клиническое секвенирование экзона, в результате которого выявлено два редких варианта *PCNT* в гетерозиготном состоянии (компаунд-гетерозигота): вероятно патогенный и имеющий неизвестное клиническое значение (VUS). Сопоставление результатов МГИ с фенотипом пациента позволяет считать диагноз MOPDII подтвержденным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациента с сочетанием фенотипа синдрома Секкея и нейроваскулярных аномалий (аневризмы сосудов головного мозга), сахарного диабета вследствие инсулинорезистентности, тромбоцитоза, артериальной гипертензии молекулярно-генетическое исследование подтвердило диагноз микроцефалической остеодиспластической первичной карликовости II типа идентификацией биаллельной мутации в гене *PCNT*. Терапия метформином позволила достичь целевых показателей углеводного обмена. Особенностью представленного случая стало наличие гипергонадотропного гипогонадизма, ранее не описанного при данном синдроме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ № 24-45-00067.

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 аспек-

ты 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bober MB, Jackson AP. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type II: a clinical review. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15:61–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0348-1>
2. Majewski F, Goecke T. Studies of microcephalic primordial dwarfism I: approach to delineation of the Seckel syndrome. *Am J Med Genet.* 1982;12:7–21. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320120103>
3. Rauch A, Thiel CT, Schindler D, et al. Mutations in the Pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism. *Science.* 2008;319:816–819. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1151174>
4. Гамисония А.М. Синдром Секкеля // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2021. [Gamisoniya AM. Sindrom Sekkelya // GENOKARTA Geneticheskaya enciklopediya. 2021. (In Russ.)]
5. Pachajoa H, Ruiz-Botero F, Isaza C. A new mutation of the PCNT gene in a Colombian patient with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:191. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-191>
6. Huang-Doran I, Bicknell LS, Finucane FM, et al. Genetic defects in human pericentrin are associated with severe insulin resistance and diabetes. *Diabetes.* 2011;60(3):925–35. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1334>
7. Duker AL, Kinderman D, Jordan C et al. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II is associated with global vascular disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:231 doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01852-y>
8. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. // *Системные гипертензии.* — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 7-35. [Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension.* 2020;17(2):7-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>
9. Bober MB, Niller T, Duker AL et al. Growth in individuals with Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II caused by pericentrin mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:2719–25. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35447>

Рукопись получена: 14.01.2025. Одобрена к публикации: 28.02.2025. Опубликовано online: 30.04.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Носкова Елизавета Дмитриевна [Elizaveta D. Noskova, MD];** адрес: Россия, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8 [address: 8 Ligovsky prospekt, 191036, Saint-Peterburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5166-7166>; SPIN-код: 6177-2408; e-mail: lutsevich.liza@mail.ru

Платонов Вадим Валерьевич, к.м.н. [Vadim V. Platonov, PhD, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0923-6223>; SPIN-код: 3396-0885; e-mail: v_platonov@mail.ru

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

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

Суспицын Евгений Николаевич, д.м.н. [Evgeny N. Suspitsin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>; Scopus Author ID: 6603370186; SPIN-код: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Яковлева Татьяна Владимировна [Tatyana V. Yakovleva, MD]; e-mail: kuznetsova-tatyana91@mail.ru

Цораева Фатима Заурбековна [Fatima Z. Tsoraeva, MD]

Полянская Мария Александровна [Maria A. Polanskaya, MD]

Джамиева Шуайнат Аюбовна [Shuainat A. Jamiyeva, MD]

ЦИТИРОВАТЬ:

Платонов В.В., Носкова Е.Д., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., Суспицын Е.Н., Яковлева Т.В., Цораева Ф.З., Полянская М.А., Джамиева Ш.А. Микроцефалическая остеодиспластическая первичная карликовость II типа с гипергонадотропным гипогонадизмом у 16-летнего пациента // *Проблемы эндокринологии.* — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 80-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13554>

TO CITE THIS ARTICLE:

Platonov VV, Noskova ED, Skorodok YL, Plotnikova EV, Suspitsin EN, Yakovleva TV, Tsoraeva FZ, Polanskaya MA, Jamiyeva SA. Microcephalic osteodysplastic primary dwarfism type II with hypergonadotropic hypogonadism in a 16-year-old patient. *Problems of endocrinology.* 2026;72(3):80-85. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13554>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ» С КОММЕНТАРИЯМИ



© И.С. Чугунов¹, И.В. Копылова^{1*}, А.А. Колодкина¹, Н.Ю. Калинин¹, М.В. Воронцова^{1,2}, О.Б. Безлепкина¹, В.А. Петеркова¹, Н.Г. Мокрышева¹

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

²Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

В клинических рекомендациях по врожденной дисфункции коры надпочечников у детей кратко и структурировано изложены основные сведения по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, методам диагностики всех форм заболевания. Представлены схемы заместительной терапии глюкокортикоидными и минералокортикоидными препаратами и протоколы наблюдения за пациентами разных возрастных категорий. Настоящие клинические рекомендации разработаны и одобрены экспертным сообществом детских эндокринологов Российской ассоциации эндокринологов и утверждены советом Министерства здравоохранения РФ. В основу клинических рекомендаций включены систематические обзоры, мета-анализы, оригинальные статьи и научные работы по данной патологии в Российской Федерации и других странах. В статье обновлены комментарии и разъяснения авторов по наиболее важным аспектам диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников в детском возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; адреногенитальный синдром; дефицит 21-гидроксилазы; дети; CYP21A2; неонатальный скрининг; клинические рекомендации.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES "CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN CHILDREN" WITH COMMENTS

© Igor S. Chugunov¹, Irina V. Kopylova^{1*}, Anna A. Kolodkina¹, Nataliya Yu. Kalinchenko¹, Maria V. Vorontsova², Olga B. Bezlepkin¹, Valentina A. Peterkova¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University

The clinical practice guidelines for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in children clearly and systematically present the key information on the epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnostic methods for all forms of the disease. Protocols for glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy, as well as follow-up regimens for patients in different age groups, are provided. These clinical guidelines were developed and approved by the expert community of pediatric endocrinologists from the Russian Association of Endocrinologists and endorsed by the council of the Russian Federation Ministry of Health. The guidelines are based on systematic reviews, meta-analyses, original articles, and scientific studies on this pathology conducted in the Russian Federation and other countries. This article provides updated author comments and clarifications on the most critical aspects of the diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in childhood.

KEYWORDS: congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; children; CYP21A2; neonatal newborn screening; Clinical Practice Guidelines.



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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АГ — артериальная гипертензия
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
АГС — адреногенитальный синдром
21-ДОК — 21-дезоксикортизол
ТМС — тандемная масс-спектрометрия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЧСС — частота сердечных сокращений

МК — минералокортикоиды
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
11-ДОК — 11-дезоксикортизол
17ОНР — 17-гидроксипрогестерон
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ДГЭАс — дегидроэпиандростерона сульфат
SD — коэффициент стандартного отклонения
ПС — половые стероиды
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Received: 20.03.2026. Accepted: 26.03.2026.

Проблемы эндокринологии 2026;72(3):86-106

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13767>

Problems of Endocrinology. 2026;72(3):86-106



ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная гиперплазия надпочечников) — 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

Преждевременное адренархе — изолированное появление лобкового оволосения у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет.

Гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие — появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, обусловленное преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы.

Определение спектра стероидов методом ТМС — количественное определение основных стероидных гормонов и их метаболитов в сыворотке крови методом тандемной хромато-масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации

Сложившаяся клиническая практика — (англ. good practice point, GPP) используется для тезисов-рекомендаций, относящихся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующих организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса) в случае, если отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора клинических исследований.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) — 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.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе всех форм ВДКН лежат патологические варианты замены в генах, отвечающих за синтез ферментов или коферментов стероидогенеза, а также гена STAR, кодирующего белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий [1–8]. Для всех форм ВДКН доказан аутосомно-рецессивный

тип наследования, т.е. для проявления заболевания необходимо наличие мутаций на обоих аллелях. Также при всех формах заболевания имеется генотип-фенотипическая корреляция, при которой выраженность клинических проявлений напрямую зависит от степени нарушения функции фермента. Таким образом, описаны классические формы заболевания с дебютом клинической картины в ранний неонатальный период, и неклассические стертые формы заболевания, когда клиническая картина развивается в более позднем детском возрасте, в период пубертата или даже у молодых взрослых [5, 9, 10]. При наличии компаунд-гетерозиготных мутаций, клиническую картину определяет менее «тяжелая» мутация.

При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКГГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке, и избытком предшественников.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90% больных, является дефицит 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных [11]. В России по данным неонатального скрининга частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 случай на 9638 живых новорожденных [12]. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы в мире составляет 0,1–0,2%, среди евреев-ашкенази данная форма встречается значительно чаще — 1–2%. Минимальная распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы, рассчитанная на основании определения гетерозиготного носительства двух наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 по формуле Харди-Вайнберга на примере Московской области, составила 1 случай на 2206 новорожденных [13].

Второй по распространенности формой ВДКН является дефицит 11β-гидроксилазы. В мире данная форма ВДКН встречается в 10 раз реже, чем классические формы дефицита 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 11β-гидроксилазы в России не изучена. Остальные формы ВДКН встречаются значительно реже. Для некоторых редких форм ВДКН характерна высокая частота встречаемости в отдельных популяциях, что объясняется как частотой близкородственных браков, так и эффектом основателя. Так описана высокая распространенность дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, которая составляет 1 случай на 22 679 живых новорожденных в Республике Осетия [14].

Учитывая подавляющее преобладание дефицита 21-гидроксилазы среди всех форм ВДКН, основная часть клинических рекомендаций относится к диагностике и лечению именно этой формы.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- E25 Аденогенитальные расстройства
- E25.0 Врожденные аденогенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов
- E25.8 Другие аденогенитальные нарушения
- E25.9 Аденогенитальное нарушение неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- Липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутация гена, кодирующего белок StAR);
- Дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы);
- Дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- Дефицит 21-гидроксилазы;
- Дефицит 11 β -гидроксилазы;
- Дефицит оксидоредуктазы.

Внутри каждой формы выделяют классические и неклассические варианты, в зависимости от тяжести и сроков клинических проявлений. Деление на классическую и неклассическую форму обусловлено разной степенью снижения активности фермента, что определяется конкретной мутацией.

При дефиците 21-гидроксилазы выделяют 3 клинические формы: две классические — сольтеряющую, вирильную и неклассическую форму заболевания. При нулевой активности фермента определяется тотальный дефицит глюко- и минералокортикоидов, что приводит к сольтеряющему состоянию в период новорожденности и различной степени выраженности вирилизации наружных гениталий у девочек. При остаточной активности фермента от 1 до 5% развивается вирильная форма заболевания без нарушения минералокортикоидной функции, но приводящая к внутриутробной вирилизации плода. При активности фермента более 5% вирилизация проявляется только после рождения в виде преждевременного адrenaрхе в 4–5 лет, ускорения роста и костного возраста [12, 15, 16].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Характерный для всех форм ВДКН дефицит кортизола проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно выраженной у грудных детей и в стрессовых ситуациях. Специфическим симптомом дефицита кортизола является гиперпигментация кожи вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его производных.

В зависимости от уровня ферментативного блока все формы ВДКН можно разделить на 2 группы: при дефиците фермента на начальных этапах стероидогенеза (дефицит 11 α -гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 17 α -гидроксилазы) имеется блок на пути синтеза андрогенов как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к недостаточной маскулинизации наружных половых органов у плодов с кариотипом 46XY; при дефиците ферментов на более поздних этапах стероидогенеза, протекающих только в надпочечниках (дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы), происходит

накопление надпочечниковых андрогенов, что приводит к внутриутробной вирилизации плодов с кариотипом 46XX. При дефиците 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы при рождении отмечается неправильное строение наружных половых органов как при кариотипе 46XX, так и при кариотипе 46XY, поскольку имеется блок на пути синтеза тестостерона, что приводит к недостаточной маскулинизации у мальчиков, но накапливается в избытке слабые андрогены (ДГЭА), что вызывает небольшую вирилизацию у девочек. Также, неправильное строение наружных гениталий как у мальчиков, так и у девочек может наблюдаться при дефиците оксидоредуктазы.

В постнатальном периоде формы, сопровождающиеся избытком надпочечниковых андрогенов, проявляются ускорением роста, ускорением костного возраста и преждевременным адrenaрхе. Наоборот, при формах ВДКН с нарушением синтеза половых стероидов, в подростковом возрасте развивается гипергонадотропный гипогонадизм как у мальчиков, так и у девочек.

В отношении нарушения минералокортикоидной функции надпочечников все формы ВДКН также можно разделить на 2 группы: протекающие с дефицитом минералокортикоидов (дефицит 11 α -гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы), протекающие с избытком минералокортикоидов (дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы). Клиническими проявлениями дефицита минералокортикоидов являются признаки синдрома потери соли: тошнота, неукротимая рвота, снижение АД, потеря веса, жидкий стул и обезвоженность организма. Для дефицита минералокортикоидов характерны электролитные изменения в виде гиперкалиемии и гипонатриемии, гормональным маркером является повышение уровня ренина в крови. Избыток минералокортикоидов ведет к формированию стойкой артериальной гипертензии, сопровождающейся выраженной гипокалиемией с характерными симптомами мышечной слабости, полиурии и полидипсии, гормональным маркером является сниженный уровень ренина плазмы. Клиническая картина всех форм ВДКН представлена в таблице 1.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Для различных форм ВДКН характерно разнообразие клинических проявлений. Симптомы заболевания определяются дефицитом одних и избытком других классов стероидов, обусловленных конкретным ферментативным блоком. Основным лабораторный метод диагностики всех форм ВДКН — это определение различных кортикостероидов в сыворотке крови. При классических вариантах заболевания стероидные соединения, предшествующие ферментативному блоку, повышены в десятки раз, что не вызывает затруднений в постановке диагноза. Следует помнить, что все стероидные соединения имеют схожую химическую структуру, что обуславливает значительный перекрест между ними при определении их концентрации иммуноферментным или радиоиммунологическим методом. В настоящее время

максимальной информативностью обладает метод мультистероидного анализа с предшествующим разделением всех стероидов с помощью хроматографии или масс-спектрометрии. При использовании данного метода можно не только определить точную концентрацию стероидных соединений, но и оценить соотношение предшественников и продуктов различных ферментов. В таблице 1 представлены клинические особенности и гормональные маркеры каждой из форм ВДКН.

2.1 Жалобы и анамнез

При классических формах заболевания дебют клинической картины, как правило, происходит в неонатальный период в виде неправильного строения наружных гениталий и сольтерющего синдрома. Исключение составляют гипертонические формы ВДКН, при которых повышение артериального давления, как правило, начинается в раннем детстве.

При неклассических (стертых) формах ВДКН клинические проявления могут дебютировать как в периоде детства, так и в пубертатном возрасте, а иногда диагноз устанавливается уже во взрослом состоянии.

• **Рекомендуется** всем детям с неправильным строением наружных половых органов или с несоответстви-

ем наружных половых органов кариотипу исключать врожденную дисфункцию коры надпочечников [17–19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• **Рекомендуется** всем детям с неправильным строением наружных половых органов уточнять результаты неонатального скрининга с целью исключения ВДКН [17, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** всем детям с признаками преждевременного адrenaрхе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек или до 9 лет у мальчиков) проводить диагностику для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** всем девочкам с признаками гиперандрогении (гирсутизм, упорная угревая сыпь, увеличение клитора) проводить диагностику для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [21, 22].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Таблица 1. Клинико-гормональные характеристики различных форм ВДКН.

Форма ВДКН	ген	МК	ПС	Клиническая картина			Гормональный маркер
				Синдром потери соли/АГ	46XY Строение гениталий/половое развитие	46XX Строение гениталий/половое развитие	
Дефект StAR протеина (липоидная гиперплазия надпочечников)	STAR 8p11.2	↓	↓	Синдром потери соли	Женское/гипогонадизм	женское / гипогонадизм	нет
Дефицит 11α-гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы)	CYP11A1 15q23-q24	↓	↓	Синдром потери соли	Женское/гипогонадизм	женское / гипогонадизм	нет
Дефект 17 α-гидроксилазы/17,20-лиазы	CYP17 10q24.3	↑	↓	АГ	Промежуточное, ближе к женскому/гипогонадизм	женское/гипогонадизм	Дезоксикортикостерон, кортикостерон
Дефект 3β-гидроксистероиддегидрогеназы	HSD3B2 1p13.1	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточное с андрогенизацией в пубертате	Промежуточное ближе к женскому	A5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегненолон, ДГЭА
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21A2 6p21.3	↓ или норма	↑	Синдром потери соли/N	мужское	промежуточное	17ОНР
Дефицит 11β-гидроксилазы	CYP11B1 8q21	↑	↑	АГ	мужское	промежуточное	11-ДОК, 11-дезоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	POR 7q11.2	↓ или норма	↓	нет	промежуточное	промежуточное	17ОНР, прогестерон, 17ОН-прегненолон

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование новорожденных в первую очередь подразумевает оценку строения наружных гениталий по шкале Прадера и выявление признаков сольтеряющего синдрома: обезвоживание, снижение веса, срыгивания, упорная рвота.

Осмотр детей должен включать в себя оценку общего состояния, полового статуса и анализ антропометрических данных (измерение роста и массы тела с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм).

• **Рекомендуется** всем новорожденным с неправильным строением наружных половых органов проводить оценку строения гениталий по шкале Прадера с целью оценки степени вирилизации половых органов [4, 16, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: шкала Прадера представлена в приложении (Рисунок 3).

• **Рекомендуется** всем новорожденным с неправильным строением наружных половых органов проводить оценку общего состояния, цвета кожных покровов, состояния тургора тканей, уровня артериального давления и динамику веса для своевременного выявления признаков сольтеряющего синдрома [4, 10, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: клинические проявления синдрома потери соли в виде срыгиваний, потери веса, жидкого стула, снижения артериального давления и признаков экзикоза возникают чаще на 10–20 день жизни, но могут наблюдаться и значительно раньше. Электролитные изменения в виде гиперкалиемии и гипонатриемии выявляются еще на доклинической стадии и могут фиксироваться в первые дни жизни.

Комментарии авторов: умеренные электролитные нарушения могут отмечаться у новорожденных с классическими формами врожденной дисфункцией коры надпочечников с первых дней жизни. Выраженная гипонатриемия (натрий <130 ммоль/л) и гиперкалиемия (калий >6 ммоль/л) обычно наблюдаются на второй неделе жизни [25].

• **Рекомендуется** всем детям с признаками преждевременного адренархе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек или до 9 лет у мальчиков) проводить антропометрические исследования (измерение роста и массы тела) с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм с целью раннего выявления клинических признаков врожденной дисфункции коры надпочечников [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: одной из отличительных черт врожденной дисфункции коры надпочечников от идиопатического преждевременного адренархе является ускорение роста более 2 SD и опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного.

• **Рекомендуется** всем детям с признаками преждевременного адренархе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) проводить оценку по шкале Таннер с целью определения стадии полового развития [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: диссоциация между стадией полового развития и допубертатным размером яичек может свидетельствовать в пользу избытка андрогенов надпочечникового генеза.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Диагностика дефицита 21-гидроксилазы в рамках неонатального скрининга

• **Рекомендуется** всем новорожденным проведение тотального неонатального скрининга с определением 17-гидроксипрогестерона специальными наборами, стандартизированными для неонатального скрининга, для исключения дефицита 21-гидроксилазы [11, 26–29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: в России неонатальный скрининг проводится с середины 2006 г., что привело более чем к двукратному увеличению выявляемости данного заболевания. Первоначально процедура скрининга предусматривала забор крови у доношенных новорожденных на 4-е сутки жизни, у недоношенных — на 7–10-е сутки, с последующим определением уровня 17-ОНП с использованием специализированных тест-систем. В 2023 г. были внесены изменения в программу: для неонатального и расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания образцы крови из пятки новорожденного берут через 3 часа после кормления в возрасте 24–48 часов у доношенных и на 7-е сутки (144–168 часов) жизни у недоношенных детей.

Пороговые значения зависят от массы тела при рождении и устанавливаются отдельно для каждой лаборатории [11]. При положительном результате первичного скрининга информация направляется в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего проводится повторный забор крови для ретестирования.

По данным литературы, у недоношенных новорожденных более информативной считается грация диагностических уровней 17-ОНП с учетом гестационного возраста, а не массы тела при рождении [30].

• **Рекомендуется** пациентам с положительными результатами первого этапа неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников на втором этапе (ретестирование) выполнять определение уровня 17-ОНП (B03.032.001). При наличии технической возможности предпочтительно использовать комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии с последующим расчётом соотношения стероидов (сумма 17-ОНП и 21-дезоксикортизола)/кортизол. Такой подход позволяет повысить специфичность верификации диагноза и снизить число ложноположительных результатов первичного скрининга [31–35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: положительная предсказательная ценность первого этапа неонатального скрининга составляет от 1 до 5%, т. е. среди всех положительных результатов только от 1 до 5 детей из 100 положительных образцов действительно имеют ВДКН, в остальных случаях это ложноположительные результаты. Учитывая большие экономические и эмоциональные затраты,

в связи с большим количеством ложноположительных случаев было предложено проводить повторное тестирование с использованием тандемной масс-спектрометрии (ТМС). По данным немецких авторов, использование ТМС и определение расчетного показателя (сумма уровней 17ОН-прогестерона и 21-дезоксикортизола, деленная на уровень кортизола) повышает положительную предсказательную ценность до 100% [36]. У детей без дефицита 21-гидроксилазы данное соотношение $<0,07$, напротив, у детей с дефицитом 21-гидроксилазы $>0,53$. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы, ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН [37].

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога всем новорожденным с положительным результатом ретестирования по данным неонатального скрининга и детям с неправильным строением наружных половых органов и положительным результатам первого этапа скрининга для решения вопроса о назначении терапии [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: учитывая возможность ложноположительных результатов неонатального скрининга, а также тот факт, что неонатальный скрининг позволяет выявить небольшой процент детей с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы, которым не требуется назначение лечения, всем детям с положительным результатом неонатального скрининга необходим осмотр врача-детского эндокринолога. Неправильное строение наружных половых органов в сочетании с положительным результатом скрининга однозначно позволяет установить диагноз у девочек и назначить терапию. В то же время всем мальчикам и девочкам с правильным строением наружных гениталий может потребоваться дополнительное обследование.

• **Рекомендуется** исследование электролитов крови (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови) всем детям с положительным результатом неонатального скрининга для возможного выявления сольтеряющей формы заболевания [31, 38–41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: выявление гипонатриемии в сочетании с гиперкалиемией позволяет заподозрить сольтеряющую форму дефицита 21-гидроксилазы. Необходимо отметить, что одной из целей неонатального скрининга является диагностика заболевания до развития клинической картины сольтеряющего синдрома, которая как правило дебютирует на 2–3 неделях жизни. К моменту получения результатов скрининга (10–14 сутки жизни ребенка) даже при отсутствии клинической картины синдрома потери соли у пациента уже имеются электролитные нарушения.

Комментарии авторов: несмотря на то, что дефект биосинтеза альдостерона клинически проявляется только при сольтеряющей форме, субклинический дефицит альдостерона присутствует при всех формах дефицита 21-гидроксилазы. Умеренные электролитные нарушения могут наблюдаться в раннем неонатальном периоде и у детей с виральной формой ВДКН [42].

• **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетических исследований для уточнения формы заболевания и генетического консультирования семьи при необходимости [12, 43–45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: при пограничных значениях 17ОНР («серая зона») в рамках неонатального скрининга и при последующем гормональном обследовании по данным зарубежной литературы рекомендуется проводить стимулирующий тест с препаратами из АТХ-группы АКГГ (H01AA), что является «золотым стандартом» диагностики ВДКН. При сомнительных результатах пробы или невозможности ее проведения рекомендуется молекулярно-генетическое исследование гена CYP21A2.

Дефект 21-гидроксилазы обусловлен многочисленными мутациями гена CYP21A2, кодирующего данный фермент. Ген расположен на коротком плече 6-й хромосомы рядом с главным комплексом гистосовместимости (HLA). В непосредственной близости с геном CYP21A2 расположен псевдоген CYP21P. Эти гены высокогомологичны, однако, участвует в транскрипции 21-гидроксилазы только CYP21A2, имеющий в своей структуре 10 транскрибируемых экзонов и 9 интронов, а CYP21P является псевдогеном, т.к. содержит ряд мутаций, из-за которых кодируемый им белок полностью лишен активности. Тандемная организация высокогомологичных генов создает предпосылки к частым рекомбинациям между ними в виде замещения большого фрагмента гена CYP21A2 аналогичным фрагментом псевдогена или переноса маленьких фрагментов псевдогена в активный ген (генная конверсия). Подобные мутации могут приводить к полной или частичной потере ферментативной активности 21-гидроксилазы. В настоящее время описаны более трехсот мутаций CYP21A2, приводящих к дефекту 21-гидроксилазы, но 85% всех случаев приходится на 12 частых мутаций, перешедших из псевдогена. Имеется генотип-фенотипическая корреляция между видом мутации и клиническим вариантом течения заболевания [3].

На первом этапе молекулярно-генетической диагностики рекомендуется проводить поиск частых мутаций в гене CYP21A2. Выявление гомозиготной мутации или двух гетерозиготных мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной гетерозиготной мутации или при отсутствии частых мутаций проводится полное секвенирование гена CYP21A2 [3].

2.3.2. Диагностика дефицита 21-гидроксилазы вне процедуры неонатального скрининга

• **Рекомендуется** для детей, не прошедших процедуру неонатального скрининга, для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в утреннее время в следующих случаях:

1. При неправильном строении наружных половых органов и отсутствии пальпируемых гонад или кариотипе 46XX;
2. При клинической картине синдрома потери соли (срыгивание, неукротимая рвота, потеря веса, развитие экзикоза, снижение АД);

3. При появлении полового оволосения у детей до 8 лет;
4. У девочек с симптомами гиперандрогении [4, 5, 10, 15, 16, 23, 31, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: основным критерием гормональной диагностики недостаточности 21-гидроксилазы является повышение уровня 17-ОНР в сыворотке крови. Содержание 17-ОНР при классических формах заболевания более чем в 10 раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели.

Комментарии авторов: при неклассической форме ВДКН обычно отмечается умеренное повышение 17-ОНР. При базальных показателях 17ОНР более 30 нмоль/л (10 нг/мл), диагноз ВДКН считается подтвержденным [20].

- При подозрении на врожденную дисфункцию коры надпочечников целесообразно комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: следует помнить, что все стероидные соединения имеют схожую химическую структуру, что обуславливает значительный перекрест между ними при определении их концентрации. В настоящее время максимальной информативностью обладает метод мультистероидного анализа с предшествующим разделением всех стероидов с помощью хроматографии или масс-спектрометрии. При использовании данного метода можно не только определить точную концентрацию стероидных соединений, но и оценить соотношение предшественников и продуктов различных ферментов. Выявление в пробе крови повышенного уровня 21-дезоксикортизола является специфическим маркером дефицита 21-гидроксилазы.

- **Рекомендуется** детям с преждевременным adrenархе в сомнительных случаях проведение молекулярно-генетического исследования гена CYP21A2 для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы [1, 5, 10, 21, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: на первом этапе осуществляется поиск частых мутаций в гене CYP21A2. Выявление гомозиготной мутации или двух гетерозиготных мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной гетерозиготной мутации или при отсутствии частых мутаций проводится полное секвенирование гена CYP21A2.

- **Рекомендуется** детям с преждевременным adrenархе и быстро прогрессирующей вирилизацией для дифференциальной диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников и гормонально активных образований надпочечников проведение пробы с дексаметазоном** [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при врожденной дисфункции коры надпочечников высокие дозы дексаметазона** приводят к значимому снижению уровня андрогенов, тогда как при андрогенпродуцирующей опухоли уровень андрогенов не меняется на фоне введения дексаметазона**. Прото-

кол проведения пробы идентичен малой дексаметазоновой пробе, используемой при диагностике гиперкортицизма: до пробы берется анализ крови для определения андрогенов (исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, общего тестостерона в крови) и кортизола, затем в течение 2 суток принимается дексаметазон** в дозе по 0,5 мг х 4 раза в сутки (4 мг на пробу) и на третий день утром берется анализ крови на содержание андрогенов (исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, общего тестостерона в крови) и исследование уровня кортизола крови.

- **Рекомендуется** всем детям старше 3 месяцев с подозрением на дефицит 21-гидроксилазы или с установленным диагнозом дефицита 21-гидроксилазы определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови для подтверждения/исключения дефицита минералокортикоидов [42, 48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

2.3.3 Диагностика редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников

- **Рекомендуется** проводить цитогенетическое исследование (кариотип) у всех новорожденных с неправильным строением наружных гениталий с целью выявления несоответствия строения наружных половых органов кариотипу [19, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: для липоидной гиперплазии коры надпочечников, для дефицита 11 α -гидроксилазы, для дефицита 17 α -гидроксилазы, дефицита 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и для дефицита оксидоредуктазы характерно неправильное или женское строение наружных гениталий при кариотипе 46 XY, и наоборот для дефицита 11 β -гидроксилазы характерно неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46XX, для дефицита 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и для дефицита оксидоредуктазы при кариотипе 46XX возможна небольшая вирилизация наружных половых органов.

- **Рекомендуется** при наличии возможности проведение комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии у новорожденных при несоответствии строения наружных половых органов кариотипу с целью выявления врожденной дисфункции коры надпочечников [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: проведение мультистероидного анализа у детей с нарушением формирования пола позволяет диагностировать все классические варианты нарушений стероидогенеза. Для каждой формы ВДКН характерно повышение определенных стероидов, которые указаны в таблице 1.

- **Рекомендуется** исследование электролитов крови (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови) у новорожденных при несоответствии строения наружных половых органов кариотипу с целью выявления минералокортикоидной недостаточности [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: развитие сольтеряющего синдрома у новорожденных может привести к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода, поэтому всем новорожденным с неправильным строением половых органов, причиной чего могут быть редкие формы врожденной дисфункции коры надпочечников, необходимо исследовать уровень калия и натрия в крови. Гиперкалиемию в сочетании с гипонатриемией являются признаками дефицита минералокортикоидов и требуют немедленного назначения терапии.

• **Рекомендуется** исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови, исследование уровня общего кортизола в крови, исследование уровня ренина в крови или определение рениновой активности плазмы крови, исследование уровня альдостерона в крови у новорожденных с несоответствием строения наружных половых органов кариотипу для подтверждения/исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [19, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: повышение уровня АКТГ у новорожденного с неправильным строением наружных гениталий позволяет диагностировать один из вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников. Повышение уровня ренина крови в сочетании с низким уровнем альдостерона отмечаются при формах ВДКН, протекающих с дефицитом минералокортикоидов (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы), дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы).

• **Рекомендуется** исследование широкого спектра стероидов (исследование уровня андростендиона в крови, исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня кортикостерона в крови, исследование уровня 11-дезоксикортикостерона в крови, исследование уровня общего кортизола в крови, исследование уровня альдостерона в крови или комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии) при наличии артериальной гипертензии у девочек с симптомами гиперандрогении или у мальчиков с симптомами ложного преждевременного полового развития для исключения дефицита 11 β -гидроксилазы [2, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: наличие низкорениновой артериальной гипертензии в сочетании с симптомами гиперандрогении являются характерными для дефицита 11 β -гидроксилазы, что подтверждается высоким уровнем 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в сочетании с высокими надпочечниковыми андрогенами.

• **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетической диагностики для подтверждения редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников в сомнительных случаях или с целью семейной генетической консультации [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

• **Рекомендуется** детям с преждевременным adrenarche проведение рентгенографии кисти для определения костного возраста [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** детям с преждевременным adrenarche при выраженных признаках гиперандрогении и быстро прогрессирующей вирилизации с целью дифференциальной диагностики между врожденной дисфункцией коры надпочечников и объемными образованиями надпочечников проведение визуализации надпочечников с помощью ультразвукового исследования надпочечников, компьютерной томографии надпочечников, магнитно-резонансной томографии надпочечников [53–55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** девочкам подросткового возраста с симптомами гиперандрогении проведение УЗИ органов малого таза с целью исключения овариального генеза гиперандрогении [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: у девочек с нарушениями менструального цикла на фоне аменореи может определяться умеренно повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона. Выявление на УЗИ увеличенных яичников (более 12 мл) может являться одним из свидетельств в пользу овариального генеза гиперандрогении.

Комментарии авторов: синдром поликистозных яичников имеет схожую клиническую картину с неклассической формой врожденной дисфункцией коры надпочечников. Наоборот, у пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников, преимущественно с классическими формами и при неудовлетворительной компенсации заболевания, может формироваться синдром поликистозных яичников. В патогенезе формирования поликистозных яичников при ВДКН участвуют инсулинорезистентность, ожирение и избыточная секреция андрогенов [57].

• **Рекомендуется** проведение УЗИ органов малого таза и паховых каналов у новорожденных с неправильным или женским строением наружных половых органов при кариотипе 46XY для уточнения расположения тестикул [19, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: отсутствие матки у новорожденного с кариотипом 46XY при неправильном или женском типе строения наружных гениталий может наблюдаться при врожденной дисфункции коры надпочечников (при липоидной гиперплазии надпочечников, при дефиците 11 α -гидроксилазы, дефиците 17 α -гидроксилазы, дефиците 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы).

2.5 Иные диагностические исследования

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога и/или врача-акушера-гинеколога для всех детей с неправильным строением наружных половых органов при врожденной

дисфункции коры надпочечников с целью планирования хирургической коррекции [58–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Консервативное лечение

Основой терапии при всех формах ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют заместить дефицит кортизола и тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые в избытке синтезируются при данном ферментативном блоке.

- **Рекомендуется** всем детям с установленным диагнозом классической формы врожденной дисфункции коры надпочечников назначение гидрокортизона** в таблетированной форме [20, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Не рекомендуется** у детей в период активного роста использовать глюкокортикоиды (преднизолон**, метилпреднизолон**, дексаметазон** и т.п.) пролонгированного действия [64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: гидрокортизон**, преднизолон**, кортизон, дексаметазон**. Синтетические глюкокортикоиды пролонгированного действия (преднизолон**, дексаметазон**) оказывают негативное влияние на процессы роста. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные формы гидрокортизона**. Первоначальная суточная доза гидрокортизона**, необходимая для подавления избыточной секреции АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м². У детей старше года суточная доза гидрокортизона** в среднем должна составлять 10–15 мг/м². Препарат дается три раза в сутки в равных дозах каждые 8 часов.

Комментарии авторов: В течение первых месяцев жизни, когда уровень надпочечниковых андрогенов достигает целевого диапазона, следует снижать дозировку гидрокортизона** до стандартной заместительной (10–15 мг/м²/сут) [65]. Необходимо помнить, что попытки полностью нормализовать уровень 17ОНР чаще приводят к клинической картине передозировки глюкокортикоидами.

В последнее время в зарубежной литературе появились сведения о возможном преимуществе 4-х кратного приема гидрокортизона** у детей с ВДКН [66]. Метаболизм кортизола вариабелен у различных людей, в связи с особенностями распределения и клиренса этого гормона. Авторы исследований отмечают, что 4-кратный прием гидрокортизона** лучше имитирует циркадный ритм кортизола и позволяет избежать его сверхфизиологических концентраций с последующими длительными

ми периодами гипокортизолемии [67]. Работы по сравнению режимов дозирования выполнены на небольших когортах пациентов, и в настоящее время рекомендации по 4-х кратному приему гидрокортизона** не имеют достаточной доказательной базы. Тем не менее, в отдельных случаях возможно увеличение частоты приема препарата [68].

- **Рекомендуется** при невозможности компенсации заболевания на фоне приема гидрокортизона** у детей подросткового возраста с закрытыми или близкими к закрытию зонами роста использование глюкокортикоидов (код АТХ Н02АВ) (преднизолон** или дексаметазон**) с пролонгируемым действием [64, 69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: у детей, достигших конечного роста и/или с зонами роста, близкими к закрытию, возможно применение глюкокортикоидов пролонгированного действия, оказывающих более выраженный АКТГ-подавляющий эффект. Суточная доза этих препаратов должна соответствовать эквивалентной дозе гидрокортизона** 10–15 мг/м² в день (преднизолон** 5–7,5 мг/сут в 2 приема, дексаметазон** 0,25–0,5 мг/сут в 1–2 приема). Для максимального подавления секреции АКТГ 1/3 суточной дозы назначается в утренние часы (в 07:00) и 2/3 дозы — перед сном (в 23:00).

- **Рекомендуется** всем детям с сольтеряющей формой ВДКН назначение флудрокортизона**, детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли 2.2 ммоль/кг/день [42, 48, 49, 71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: при сольтеряющей форме ВДКН необходима терапия минералокортикоидом флудрокортизоном**, который назначается в дозе 0,05–0,15 мг/сут в 1–2 приема (в 06:00–07:00 и в 16:00–17:00). У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг/сут (суточную дозу рекомендуется разделить на 2–3 приема). У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение флудрокортизона**. Детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли в количестве 0,1–0,2 г на кг веса.

Комментарии авторов: для расчета количества поваренной соли и перевода из миллимоль в граммы следует использовать формулу: $G = \text{ммоль} \cdot M(\text{г/моль}) / 1000$, где:

- G — масса в граммах
- ммоль — заданное количество в миллимолях
- M — молярная масса вещества (M поваренной соли (хлорид натрия) = 58,5 г/моль).

Дополнительная дотация поваренной соли может не требоваться при использовании больших доз флудрокортизона**. Значимое повышение ренина плазмы (более 10 нг/мл/час для активности ренина плазмы или более 100 мкМЕ/мл для прямого ренина) у детей старше 3 месяцев без клинических проявлений синдрома потери соли может указывать на субклинический дефицит минералокортикоидов.

3.2 Хирургическое лечение

• **Рекомендуется** всем девочкам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы и дефицита 11β-гидроксилазы с вирилизацией наружных гениталий проводить феминизирующую пластику наружных гениталий [52, 58–61, 72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии авторов: в настоящее время при хирургической коррекции наружных половых органов у девочек с различной степенью вирилизации описаны два основных подхода: одноэтапная и двухэтапная феминизирующая пластика. Одноэтапное вмешательство предполагает одновременное выполнение операции на клиторе с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластики. Двухэтапный подход предусматривает выполнение клиторопластики и, при необходимости, рассечения урогенитального синуса в раннем возрасте с последующей интроитопластикой в пубертатном возрасте. Вопросы оптимальных сроков и объема хирургической коррекции, а также отдаленных косметических и функциональных результатов остаются предметом дальнейших исследований.

• **Рекомендуется** всем детям с врожденной дисфункцией коры надпочечников с неправильным строением наружных гениталий проводить хирургическую пластику наружных гениталий в соответствии с выбранным полом воспитания (феминизирующая пластика наружных гениталий для девочек и маскулинизирующая пластика наружных гениталий для мальчиков) [18, 19, 60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.3 Иное лечение

Одним из осложнений длительной декомпенсации тех форм ВДКН, которые протекают с избыточным синтезом надпочечниковых андрогенов (дефицит 21-гидроксилазы и дефицит 11β-гидроксилазы) является прогрессия костного возраста. При достижении пубертатных показателей костного возраста у детей может развиваться гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Для подтверждения преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы проводится проба с аналогами гонадотропинрилизинг гормона. В случае неудовлетворительного ростового прогноза (предполагаемый конечный рост менее 150 см у женщин и менее 160 см у мужчин) возможно назначение аналогов гонадотропинрилизинг гормона (код АТХ L02AE) по стандартной схеме [74]. На фоне блокирования полового развития у детей, как правило, снижается скорость роста. В таких случаях возможно дополнительное применение препаратов гормона роста с целью улучшения ростового прогноза [12, 75].

• **Рекомендуется** назначение дополнительных методов лечения, таких как препараты соматотропного гормона (код АТХ H01AC01), аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (код АТХ L02AE) пациентам с врожденной дисфункцией коры надпочечников по показаниям с целью улучшения ростового прогноза в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения комитета по этике [74–77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (код АТХ L02AE) (*трипторелин*** в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25 мг в/м 1 раз в 12 недель, *лейпро-релин*** в дозе 7,5 мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25 мг в/м 1 раз в 12 недель — лечение осуществляется в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями «Преждевременное половое развитие» [78]. Препараты гормона роста (соматропин** в дозе 0,035 мг на кг/сут п/к в вечерние часы ежедневно) также могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (предполагаемый конечный рост менее 150 см у женщин и менее 160 см у мужчин).

• **Рекомендуется** назначение антигипертензивных средств пациентам с гипертоническими формами ВДКН (дефицит 17α-гидроксилазы, дефицит 11β-гидроксилазы) при недостаточной компенсации артериальной гипертензии на фоне базовой терапии глюкокортикоидами [2, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при сохраняющейся артериальной гипертензии на фоне терапии глюкокортикоидами при гипертонических формах ВДКН показано назначение дополнительной гипотензивной терапии в случае невозможности эскалации дозы глюкокортикоидов [79, 80]. Предпочтение отдается антагонистам минералокортикоидных рецепторов, как патогенетически обоснованным средствам при минералокортикоидном избытке, при необходимости в комбинации с блокаторами кальциевых каналов и другими препаратами, применяемыми для лечения артериальной гипертензии.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

• **Рекомендуется** всем семьям с новорожденными с ВДКН и детям с ВДКН, особенно в пубертатном возрасте, прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, знакомого с данным заболеванием с целью оказания психологической поддержки и психотерапии [20, 81–83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: рождение ребенка с неправильным строением наружных гениталий, т.е. с неопределенностью пола, часто является стрессом для семьи, что требует квалифицированной помощи психолога. Потребность в пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидными препаратами и угроза развития острых состояний в виде кризов острой надпочечниковой недостаточности вызывают обеспокоенность как самих детей, так и их родителей. Психологическое сопровождение пациентов и членов их семей не только улучшает качество жизни пациентов, но и повышает приверженность к лечению.

В подростковом возрасте у многих пациентов с ВДКН, перенесших пластическую хирургию на наружных гениталиях, возникают вопросы о половой принадлежности и о перспективах половой жизни и фертильности, что подчас требует занятий с психологом для принятия заболевания.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 Профилактика острых состояний

Профилактика при врожденной дисфункции коры надпочечников направлена на предотвращение кризов острой надпочечниковой недостаточности.

- **Рекомендуется** увеличение дозы глюкокортикоидов детям с классическими формами ВДКН при присоединении интеркуррентных заболеваний с температурой тела выше 38°C, при гастроэнтеритах с обезвоживанием, при хирургическом лечении и при серьезных травмах с целью предупреждения криза острой надпочечниковой недостаточности [84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Не рекомендуется** увеличение дозы глюкокортикоидов у детей с классическими формами ВДКН при хронических психоэмоциональных и физических нагрузках [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: дети с классическими формами ВДКН имеют хроническую надпочечниковую недостаточность, следовательно, выброс достаточного количества глюкокортикоидов как реакция на стресс у них невозможен. Это диктует необходимость повышения дозы глюкокортикоидов в таких случаях, как оперативное лечение, лихорадка, обезвоживание или тяжелая травма. При интеркуррентных заболеваниях доза глюкокортикоидов увеличивается в 2–3 раза. При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение глюкокортикоидов.

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на криз острой надпочечниковой недостаточности незамедлительное парентеральное введение гидрокортизона** в дозе 2 мг/кг (максимально 100 мг) (детям до 28 дней жизни — 4 мг/кг) с последующим продолжением введения гидрокортизона** и парентеральным восполнением жидкости с целью купирования криза и нормализации состояния [87–90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: произвести парентеральное болюсное введение гидрокортизона** 50–100 мг/м² или из расчета 2–4 мг/кг. Расчет доз также возможен в зависимости от возраста пациента: в/м или в/в болюсно до 2 лет (<15 кг) — 25 мг, с 2 до 6 лет (15–25 кг) — 50 мг, с 6 лет и старше (>25 кг) — 100 мг гидрокортизона**. Далее продолжить введение гидрокортизона** в дозе 50–75–100 мг/м²/сут в зависимости от состояния либо в виде непрерывной инфузии, либо в виде четырех разделенных доз, вводимых каждые 6 часов внутривенно или внутримышечно.

Парентеральное восполнение жидкости:

- при шоке или средней/тяжелой дегидратации ввести в/в 0,9% раствор натрия хлорида** в дозе 10–20 мл/кг
- начать последующую поддерживающую инфузионную терапию: 0,9% раствор натрия хлорида ** или 5% раствор декстрозы**
- при уровне глюкозы крови менее 3,5 ммоль/л — ввести в/в болюсно 10% раствор декстрозы** в дозе 2–5 мл/кг

Каждые 2 часа — исследование уровня калия, натрия, глюкозы в крови, а также измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердечбиения.

При нормализации уровней калия, натрия — переход на в/м введение раствора гидрокортизона** с постепенным снижением дозы (1 мг/кг 1 раз в 6 часов) и последующим переходом на пероральные препараты. Флудрокортизон** назначают после перехода на пероральный прием при дозе гидрокортизона** <50 мг/м²/сут [89, 90].

- **Рекомендуется** пациентам с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников при необходимости проведения хирургических вмешательств под общей анестезией переходить на парентеральные формы гидрокортизона** или введение стрессовых доз гидрокортизона** с целью предотвращения развития криза острой надпочечниковой недостаточности [87, 88, 90–92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии авторов: при хирургических операциях с общей анестезией, тяжелых травмах, родах и заболеваниях требующих интенсивной терапии: непосредственно перед анестезией необходимо болюсное введение гидрокортизона** в дозе 2 мг/кг (максимально 100 мг) в/в или в/м (для недоношенных детей и детей младше 28 суток жизни в дозе 4 мг/кг) с последующим продолженным введением гидрокортизона** в/в капельно со скоростью введения из расчета:

- при массе тела менее 10 кг: 25 мг за 24 часа
- при массе тела 10–20 кг: 50 мг за 24 часа
- при массе тела более 20 кг: у допубертатных детей — 100 мг за 24 часа, у детей пубертатного возраста — 150 мг за 24 часа.

После завершения операции рекомендуется парентеральное введение гидрокортизона** в течение 12–24 часов в/в капельно в указанных выше дозах или с переходом на болюсное в/в или в/м введение гидрокортизона из расчета 1–2 мг/кг (максимально 50 мг) каждые 6 часов. На следующий день после оперативного лечения при стабилизации состояния, удовлетворительных показателях артериального давления и электролитов предпочтительно переходить на пероральный прием гидрокортизона** в стрессовых дозах (увеличить стандартную суточную дозу в 2 раза в течение 48 часов (из расчета до 30 мг/м²/сут) с последующим постепенным снижением дозы до обычной терапевтической дозы [90]. При переходе на пероральный прием гидрокортизона** и наличии у пациента минералокортикоидной недостаточности, рекомендовано назначить флудрокортизон** в стандартной дозе, получаемой пациентом до оперативного вмешательства.

5.2 Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) при дефиците 21-гидроксилазы

Целью терапии при ВДКН является подбор минимальной эффективной дозы глюкокортикоидов. Динамическое наблюдение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком глюкокортикоидов, приводящим к развитию медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД, и недостатком глюкокортикоидов, приводящим к развитию гиперандрогении с ускорением роста, опережением костного возраста и проявлением симптомов вирилизации.

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы первого года жизни не реже 1 раз в 1–3 мес. с целью оценки компенсации по следующему протоколу:

1. исследование уровня калия и натрия в крови;
2. динамика веса и измерение артериального давления на периферических артериях;
3. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови [10, 12, 20, 93, 94].
4. определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови (для исключения передозировки минералокортикоидов).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: дети первого года жизни должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 1–3 мес. Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей в первую очередь является кривая набора веса. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. Ежемесячно определяют уровни электролитов крови, по которым подбирается доза флудрокортизона**. Для активности ренина плазмы у детей младше 3 мес жизни не существует четких критериев, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами сложно. Уровень 17ОНП определяют каждые 3 мес для подбора дозы гидрокортизона**. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы допубертатного возраста старше 1 года жизни с целью оценки компенсации не реже 1 раза в 4–6 месяцев по следующему протоколу:

1. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях, оценка стадии полового развития по Таннеру;
2. рентгенография кисти — определение костного возраста (1 раз в год);
3. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови, общего тестостерона в крови, определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;

4. проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона при подозрении на гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие;

5. ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков старше 5 лет (1 раз в 2 года);

6. ультразвуковое исследование надпочечников (при длительной декомпенсации) [10, 12, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: детей старше года детский эндокринолог должен осматривать 1 раз в 3–6 мес. Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17ОНП является верхняя граница нормы или несколько выше. У детей до начала пубертата и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОНП при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона**.

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы пубертатного возраста не реже 1 раз в 3–6 мес. с целью оценки компенсации по следующему протоколу:

1. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях;
2. оценка динамики полового развития;
3. рентгенография кисти — определение костного возраста (1 раз в год);
4. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови, общего тестостерона в крови (для девочек), определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;
5. ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек (по показаниям);
6. ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков (1 раз в 1–2 года)
7. ультразвуковое исследование надпочечников (при длительной декомпенсации) [10, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: особого внимания требуют подростки с ВДКН, поскольку в этот возрастной период определяется будущая фертильность и реализуется ростовой потенциал. Передозировка глюкокортикоидов в это время приводит к конечной низкорослости пациентов. В связи с особенностями метаболизма кортизола в период пубертата очень сложно добиться адекватного подавления гиперандрогении, не вызывая при этом симптомов передозировки. Поэтому наблюдать за подростками с ВДКН необходимо 1 раз в 3–6 мес. В данной возрастной группе возможен переход на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия при условии наличия близких

к закрытию зон роста и достижения конечного роста. Критериями адекватности терапии служат динамика роста и веса, а также скорость прогрессии полового развития. Как гиперандрогения, так и ятрогенный гиперкортицизм приводят к задержке полового развития.

В случае длительной декомпенсации заболевания необходимы дополнительные методы обследования. Чтобы исключить развитие вторичных аденом, проводится УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводится ультразвуковое исследование органов мошонки с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани в яичках. Наличие вторичных аденом в надпочечниках или объемных образований в яичках требует ужесточения контроля гиперандрогении. В таких случаях или повышается доза гидрокортизона**, или пациент переводится с гидрокортизона** на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия.

Периоды длительной передозировки глюкокортикоидов могут вызывать осложнения, к которым относятся ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В детском и подростковом возрасте данные осложнения не требуют дополнительного обследования, а при лечении, помимо коррекции глюкокортикоидной терапии, применяются диетотерапия и физические нагрузки.

Во все возрастные периоды, кроме грудного возраста, для коррекции минералокортикоидной терапии используется уровень активности ренина плазмы или уровень прямого ренина, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы.

Длительная передозировка минералокортикоидов приводит к стойкой артериальной гипертензии и снижению уровня ренина. В таких случаях снижение дозы флудрокортизона** нужно проводить под контролем активности ренина плазмы или прямого ренина, т.к. нормализация артериального давления может происходить медленно и даже потребовать временного назначения гипотензивной терапии (используются блокаторы кальциевых каналов).

Повышение активности ренина плазмы даже при отсутствии электролитных изменений диктует необходимость увеличения дозы минералокортикоидов.

5.3. Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) у детей с редкими формами ВДКН

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с редкими формами ВДКН с целью оценки компенсации с частотой 1 раз в 3–6 месяцев по следующему протоколу:

1. исследование уровня калия и натрия в крови;
2. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях;
3. определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;
4. определение широкого спектра стероидов (для каждой формы ВДКН требуется определение своих маркеров — согласно таблице 1);
5. рентгенография кистей с определением костного возраста 1 раз в год при дефиците 11 β -гидроксилазы, для других форм ВДКН по показаниям;

6. ультразвуковое исследование органов малого таза при кариотипе 46XX начиная с пубертатного возраста при липоидной гиперплазии надпочечников для своевременного выявления фолликулярных кист;
7. определение уровней гонадотропинов крови (исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови) для форм ВДКН, протекающих с дефицитом половых стероидов, с начала пубертатного возраста для определения сроков начала терапии половыми стероидами;
8. наблюдение кардиолога с проведением электрокардиограммы, эхокардиографии и суточного мониторирования артериального давления по показаниям у детей с гипертоническими формами врожденной дисфункции коры надпочечников [6, 24, 31, 35, 46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Госпитализация в стационар или дневной стационар детей с неправильным строением наружных половых органов с целью уточнения причины заболевания и выбора половой принадлежности;
2. Экстренная госпитализация детей в стационар с признаками синдрома потери соли для уточнения диагноза и проведения экстренных мероприятий по купированию криза надпочечниковой недостаточности;
3. Экстренная госпитализация детей в стационар с установленным диагнозом врожденная дисфункция коры надпочечников при возникновении криза острой надпочечниковой недостаточности;
4. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников при отсутствии возможности проведения первичного обследования в полном объеме амбулаторно;
5. Плановая госпитализация в специализированный стационар или дневной стационар детей с подозрением на преждевременное половое развитие при отсутствии возможности уточнения диагноза и определения тактики ведения в условиях госпитализации в текущей медицинской организации;
6. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников при отсутствии возможности амбулаторного обследования в полном объеме;
7. Плановая госпитализация детей в стационар для проведения хирургического лечения (пластика наружных гениталий).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. При госпитализации новорожденного с нарушением формирования пола выписка его возможна после определения тактики в отношении выбора половой принадлежности и лечения;

2. В случае экстренной госпитализации ребенка с кризом надпочечниковой недостаточности выписка из стационара осуществляется после купирования криза надпочечниковой недостаточности и перевода ребенка на прием таблетированных препаратов;
3. В случае госпитализации ребенка с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников выписка пациента из стационара или дневного стационара осуществляется после уточнения диагноза и определения тактики лечения;
4. В случае госпитализации ребенка с установленным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников для динамического обследования и коррекции терапии пациент может быть выписан после завершения предусмотренного клиническими рекомендациями объема обследования и коррекции получаемой терапии.
5. В случае госпитализации пациента с ВДКН для проведения хирургического лечения пациент может быть выписан домой по окончании данного этапа оперативного лечения при условии удовлетворительного самочувствия и отсутствия признаков надпочечниковой недостаточности.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Как для любого моногенного заболевания, для всех форм врожденной дисфункции коры надпочечников возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики в семьях, уже имеющих детей с данной патологией.

• **Рекомендуется** рассматривать пренатальную и преимплантационную диагностику с целью рождения здорового ребенка как необязательную процедуру, которая проводится только по желанию родителей в семьях, имеющих больного ребенка, и только при условии, что родители будут прерывать беременность больным плодом [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: для проведения пренатальной диагностики необходимо знать генотип обоих родителей. Диагностика проводится на 9–10-й неделях гестации путем получения ДНК из ворсин хориона и определения наличия мутаций гена, ответственного за развитие данной формы ВДКН.

Для ВДКН возможно проведение предимплантационной диагностики. Предимплантационное генетическое тестирование может проводиться только при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интраплазматической инъекцией сперматозоидов.

• **Не рекомендуется** проводить пренатальную терапию врожденной дисфункции коры надпочечников, она должна рассматриваться как экспериментальная, проводимая в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение комитета по этике [96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: пренатальная терапия проводится с целью избежать или снизить степень вирилизации наружных половых органов у плода женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы. Для терапии применяется дексаметазон**, который не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой и проникает к плоду. Поскольку терапия должна начинаться с момента установления беременности, когда уровень кортизола у плода очень низкий, то в определенные периоды уровень глюкокортикоидов будет значительно превышать физиологический. Пренатальная терапия не позволяет избежать в дальнейшем пожизненной терапии и не является профилактикой сольтеряющих состояний в послеродовом периоде. Терапия показана только плодам женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и в семье, имеющей больного ребенка, вероятность беременности больной девочкой составляет 12,5%. Поскольку пренатальная диагностика возможна только на 10-й неделе беременности, то в 87,5% случаев плод будет напрасно получать высокие дозы глюкокортикоидов с 4–6-й до 10-й недели гестации. Известны отрицательные последствия воздействия дексаметазона** на мать во время беременности: патологический набор веса, нарушения углеводного обмена и риск развития артериальной гипертензии. Не до конца изучены возможные эффекты воздействия высоких доз дексаметазона** на плод на ранних сроках гестации. Вследствие всего вышеизложенного пренатальная терапия не может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику. Требуется дальнейшие исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках темы госзадания «Персонализированная комплексная терапия задержки роста и полового развития у детей с врожденными орфанными эндокринопатиями», номер 126022417900-6

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.

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.

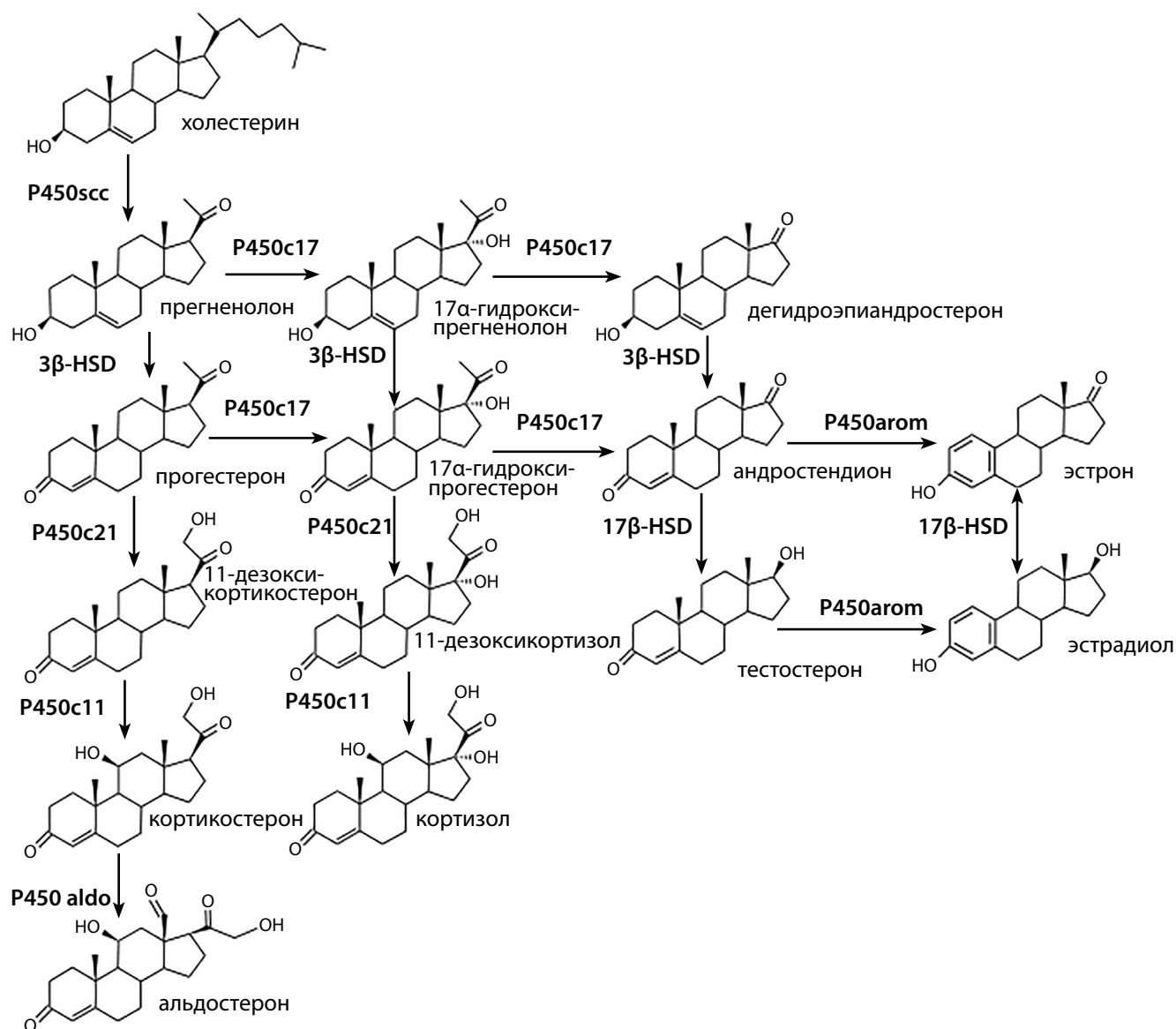


Рисунок 1. Схема стероидогенеза с указанием ферментов, участвующих в синтезе кортизола, дефекты которых приводят к врожденной дисфункции коры надпочечников.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

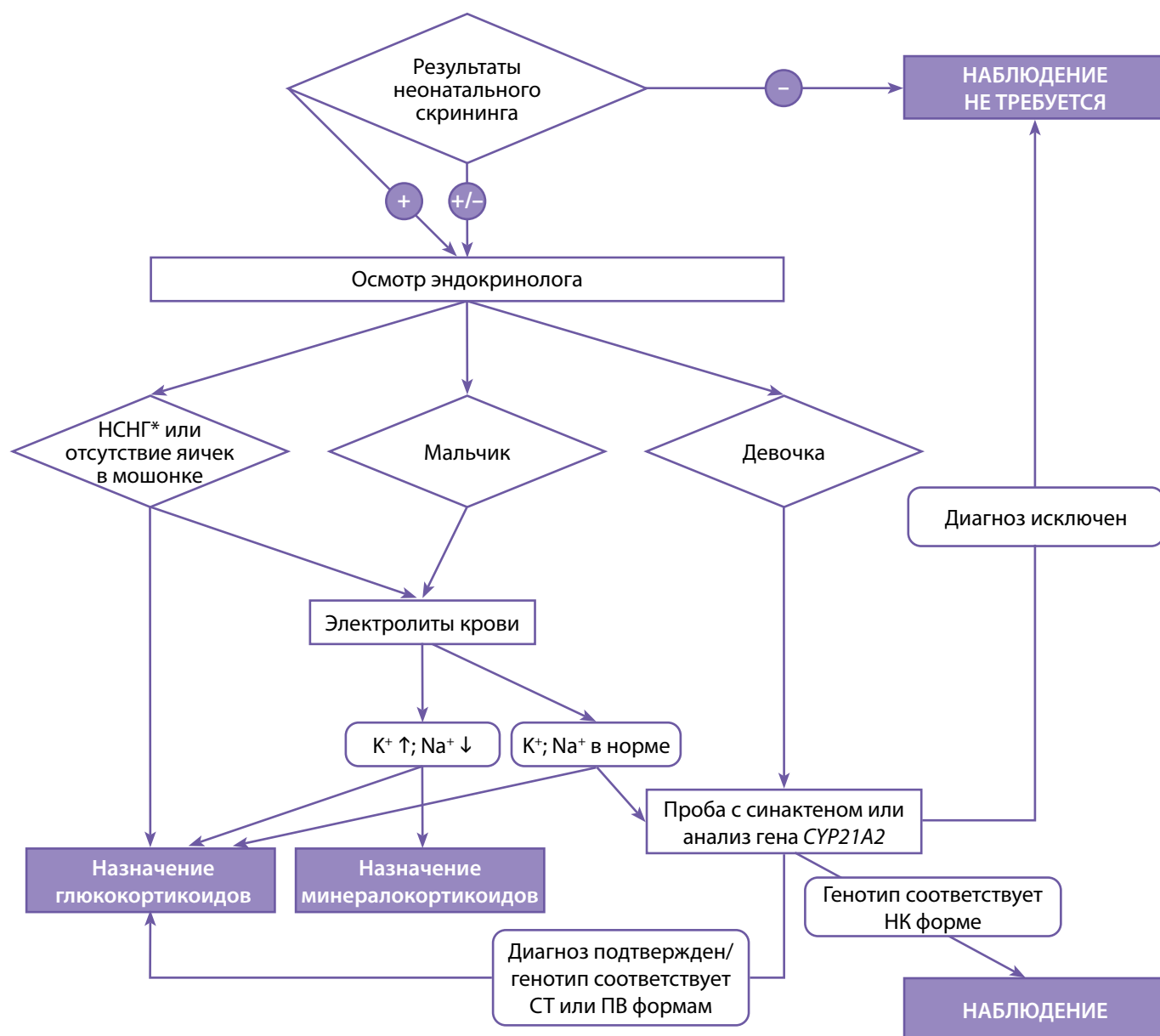


Рисунок 2. Алгоритм действий врача для диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей.

Примечание: * НСНГ — неправильное строение наружных гениталий; СТ — сольтеряющая форма; ПВ — неклассическая форма.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1.

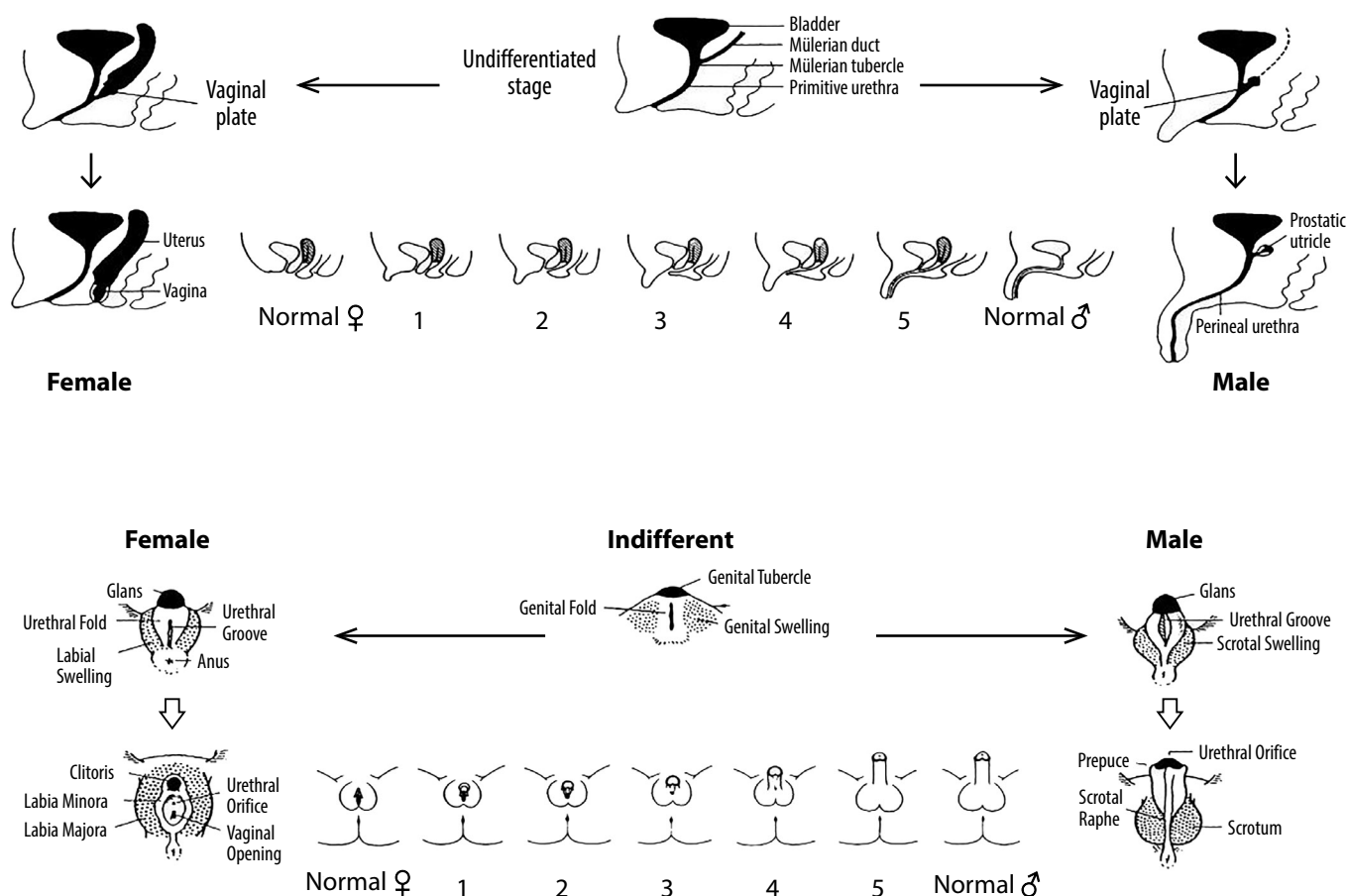


Рисунок 3. Шкала Прадера для оценки степени вирилизации наружных половых органов при врожденной дисфункции коры надпочечников.

Источник: Prader A Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus der kongenitalen adrenogenitalen syndroms. // Helv Paediatr Acta, 1954, N9, p.231-248

2 степень вирилизации — гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ.

3 степень вирилизации — клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ формирует уrogenитальный синус — единое мочепооловое отверстие у основания клитора.

4–5 степень вирилизации — гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, однако имеется его искривление (фиксация к промежности), уrogenитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пинеальная уретра).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen V, Pulver A, Merke DP. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genetics in Medicine*. 2017;19(11):1276–1279.
- Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS. 11Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(12):867–878.
- Concolino P, Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2018;22(3):261–280.
- El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108): 2194–2210.
- Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50(1):32–50.
- Flück CE, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Current Opinion in Pediatrics*. 2006;18(4):435–441.
- Miller WL. The syndrome of 17,20 lyase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(1):59–67.
- Yanase T, Imai T, Simpson ER, Waterman MR. Molecular basis of 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1992;43(8):973–979.
- Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): an update. *Steroids*. 2012;77(4):342–346.
- White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2018;25(3):178–184.
- Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 1988;81(6):866–874.
- Карева М. А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: Дис. ... д-ра мед. наук. - Москва; 2019. [Kareva M. A. Vrozhdennaya disfunkciya kory nadpocheknikov u detej: ehpidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyj podkhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya. [dissertation] Moscow; 2019.(in Russ.)].
- Ионова Т.А., Тюльпаков А. Н., Калининкова С. Г. Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (на примере популяции Московской области). // *Проблемы эндокринологии*. - 2013. - Т. 59. - № 4 - С. 18–22. [Ionova T.A., Tiul'pakov A.N., Kalinenkova S.G. The prevalence of the non-classical form of congenital adrenal hyperplasia as exemplified (by the population of the Moscow region). *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):18–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359418-22>
- Тебиева И.С., Калинин Н.Ю., Гетоева З.К., Тюльпаков А.Н. Генетические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Северная Осетия - Алания. // *Медицинская генетика*. - 2019. - Т. 18. - № 6 - С. 11–20. [Tebieva I.S., Calinchenko N.Y., Getoeva Z.K., Tiul'pakov A.N. Genetical aspects of congenital adrenal hyperplasia in the Republic of North Ossetia - Alania. *Medical Genetics*. 2019;18(6):11–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.06.11-20>
- Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, Tardy V, Breart G, Brauner R, Chaumelau M. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2835–2840.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(8):776–788.
- Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocrine Connections*. 2018;7(2):364–371.
- Mieszczyk J, Houk C.P., Lee P.A. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Current Opinion Pediatrics*. 2009;21(4):541–547.
- Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development - With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Practice&Research: Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2019;33(3):101–1297.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4133–4160.
- Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(1):1–7.
- Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield Sh, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update*. 2017;23(5):580–599.
- Whitehead FJ, Couper RT, Moore L, Bourne AJ, Byard RW. Dehydration deaths in infants and young children. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 1996;17(1):73–78.
- Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015;44(2):275–296.
- Gau M, Konishi K, Takasawa T, Nakagawa R, Tsuji-Hosokawa A. The progression of salt-wasting and the body weight change during the first 2 weeks of life in classical 21-hydroxylase deficiency patients. *Clinical Endocrinology*. 2021;94(2):229–236.
- Thilén A, Nordenström, 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):E11.
- Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, Riley WJ. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Pediatrics&Adolescent Medicine*. 1999;153(12):1272–1278.
- Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*. 2001;108(6):1320–1324.
- Hird BE, Tetlow L, Toby S. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Archives of Disease in Childhood*. 2014; 99(2):158–164.
- Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, Van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):3904–3907.
- Дедов И.И., Петеркова В.А. *Детская эндокринология*. - М.: УП-Принт; 2006. [Dedov II, Peterkova VA. *Detskaya endokrinologiya*. Moscow: UP-Print; 2006. (in Russ.)]
- Rauh M, Gröschl M, Rascher W, Dörr HG. Automated, fast and sensitive quantification of 17 alpha-hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. *Steroids*. 2006;71(6):450–458.
- Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, Tauscher AL, Casetta B, McCann M, Lypm L, Hahn SH, Rinaldo P, Matern D. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry*. 2004;50(3):621–625.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004–2007). *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30(4):585–592.
- Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, Cheillan D, Dorche C, Chace DH, Lypm JF, Zimmerman D, Rinaldo P, Matern D. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(8):3687–3693.
- Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(7):2581–2589.

37. Janzen N, Riepe FG, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Korsch E, Krull F, Muller HL, Heger S, Brack Ch, Sander J. Neonatal screening: identification of children with 11 β -hydroxylase deficiency by second-tier testing. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;77(3):195–199.
38. Сви́нарев М.Ю., Андреева Л.П., Аракович В.В., и др. Неонатальный скрининг на ВДКН в Саратовской области // Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии — здоровью детей». — М.; 2011. — С. 19–20. [Svinarev MYu, Andreeva LP, Arakovich VV, et al. Neonatal'nyi skрининг na VDKN v Saratovskoi oblasti // *Sbornik tezisov Vseros. konf. pediatrov endokrinologov «Dostizheniya endokrinologii — zdorov'yu detei»*. Moscow; 2011:19–20(In Russ.)]
39. Карева М.А., Петеркова В.А. Актуальные вопросы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников // *Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии — здоровью детей»*. — М.; 2011. — С. 4–6 [Kareva MA, Peterkova VA. Aktual'nye voprosy neonatal'nogo skрининга na vrozhdennuyu disfunkciyu kory nadpochechnikov // *Sbornik tezisov Vseros. konf. pediatrov ehndokrinologov «Dostizheniya ehndokrinologii — zdorov'yu detei»*. Moscow; 2011:4–6 (In Russ.)]
40. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998;101(4):583–590.
41. Храмова Е.Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе: Дис. ... д-ра мед. наук. — Тюмень; 2007. [Khramova EB. *Epidemiologiya, skрининг, diagnostika vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov v Zapadno-Sibirskom regione* [dissertation]. Tyumen'; 2013. (In Russ.)]
42. Frisch H, Battelino T., Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowotny P, Vierhapper H. Salt- wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism*. 2001;14(9):1649–1655.
43. Дедов И.И., Калинин Н.Ю., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С., Баканова Т.Д., Свердлова П.С., Прасолов В.С., Петеркова В.А., Рубцов П.М., Тюльпаков А.Н. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. // *Проблемы эндокринологии*. — 2004. — Т. 50. — №2. — С.3–7. [Dedov II, Kalinchenko NY, Semicheva TV, Kuznetsova ES, Bakanova TA, Rubtsov PM, Tyulpakov AN. Molekulyarnyy analiz gena CYP21 u patsientov s vrozhdennoy disfunktsiei kory nadpochechnikov, obuslovennoy defitsitom 21-gidroksilazy. *Problemy endokrinologii* 2004;50(2):3–7. (In Russ.)]
44. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;23(2):181–192.
45. Bidet M, Bellane-Chantelot C, Galand-Portier B, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(5):1570–1578.
46. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017;55(1):19–36.
47. Ray JA, Kushnir MM, Yost RA, Rockwood AL, Meikle AW. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. 2015;438:330–336.
48. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglund N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(1):137–142.
49. Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Brämwig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, Hübner A, Bettendorf M et al. Sodium Chloride Supplementation Is Not Routinely Performed in the Majority of German and Austrian Infants with Classic Salt-Wasting Congenital Adrenal Hyperplasia and Has No Effect on Linear Growth and Hydrocortisone or Fludrocortisone Dose. *Hormone Research in Paediatrics*. 2018;89(1):7–12.
50. Balsamo A, Baronio F, Ortolano R, Menabo S, Baldazzi L, Natale VD, Vissani S, Cassio A. Congenital Adrenal Hyperplasias Presenting in the Newborn and Young Infant. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:593315.
51. Калинин Н. Ю. Клиническая, гормональная и молекулярная характеристика различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2005. [Kalinchenko N. YU. *Klinicheskaya, gormonal'naya i molekulyarnaya kharakteristika razlichnykh form vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov*. [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ.)]
52. Жуковский М.А., Бурая Т.И., Кузнецова Э.С. Врожденные дисфункции коры надпочечников у детей. — М.: Медицина; 1977. [Zhukovskij MA, Buraya TI, Kuznecova ES. *Vrozhdennye disfunktsii kory nadpochechnikov u detei*. Moscow: Medicina; 1977.(In Russ.)]
53. Pinto E.M., Zambetti G.P., Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Practice&Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(3):101448.
54. Sangüesa C, Veiga D, Llavador M, Serrano A. Testicular tumours in children: an approach to diagnosis and management with pathologic correlation. *Insights into Imaging*. 2020;11(1):74.
55. Shah RU, Lawrence C, Fickenscher KA, Shao L, Lowe LH. Imaging of Pediatric Pelvic Neoplasms. *Radiologic Clinics of North America*. 2011;49(4):729–748.
56. Копылова И. В. Состояние эстрогенчувствительных тканей у девочек с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2015. [Kopylova I. V. *Sostoyanie ehstrogenchuvstvitel'nykh tkanej u devochek s klassicheskimi formami vrozhdennoy disfunktsii kory nadpochechnikov*. [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)]
57. Abdelhamed MH, Al-Ghamdi WM, Al-Agha AE. Polycystic Ovary Syndrome Among Female Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cureus*. 2021;13(12):e20698. doi: 10.7759/cureus.20698
58. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрасформационные операции: Руководство для врачей. — М.: Медицина; 2000. [Okulov A.B., Negmadzhanov B.B. *Khirurgicheskie bolezni reproduktivnoy sistemy i sekstrasformacionnye operacii: Rukovodstvo dlya vrachej*. — Moscow: Medicine; 2000. (in Russ.)]
59. Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia: a specialist survey. *Journal of Pediatric Urology*. 2013;9(6):1103–1107.
60. Houben CH, Tsui SY, Mou JW, Chan KW, Tam YH, Lee KH. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital. *Hong Kong Medical Journal*. 2014;20(6):481–485.
61. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *The Journal of Urology*. 2015;193(5):1796–1801.
62. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, Pagel Ph, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(10):3882–3888.
63. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenvweg N, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Archives of Disease in Childhood*. 2002;87(2):139–144.
64. Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(12):4429–4438.
65. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(5):1635–1639.
66. Melin J, Parra-Guillen ZP, Michelet R, Truong T, Huisinga W, Hartung N, Hindmarsh H, Kloft Ch. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Hydrocortisone Therapy in Pediatric Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. [Internet]. 2020;105(3):dgaa071. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e1729/5735214>.
67. Hindmarsh PC, Charmandari E. Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):557–561.
68. Claahsen - van der Grinten H. L. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 2021;43(1):91–159.

69. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(11):5110–5121.
70. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(6):2701–2708.
71. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *European Journal of Pediatrics*. 1990;150(1):22–25.
72. Фомина М.А., Бижанова Д.А., Арзамасцева Л.В., Протасов А.А., Карманов М.Е., Дядик Т.Г. Оценка результатов феминизирующей пластики у девочек-подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников в отдаленном послеоперационном периоде. // Детская больница. - 2010. - Т. 2. - С. 35–39. [Fomina MA, Bizhanova DA, Arzamasceva LV, Protasov AA, Karmanov ME, Dyadik TG. Evaluation the results of feminizing plasty in female adolescents with congenital adrenal cortex dysfunction in the remote postoperative period. *Problemy endocrinologii*. 2010;2:35–39. (In Russ.)]
73. Файзулин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Шкитыр 3.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. // Андрология и генитальная хирургия. - 2011. - Т. 3. - С. 69–73. [Fajzulin AK, Batygin MP, Glybina TM, Shkityr' ZV. Sovremennye metody khirurgicheskoy korrektsii porokov naruzhnykh genitalij u devochek s vrozhdennoj disfunkciej kory nadpochechnikov. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2011;3:69–73.
74. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue. *Annal of the New York Academi of Sciences*. 1993;687:250–254.
75. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB. et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4161–4172.
76. Quintos JBQ, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth Hormone Therapy Alone or in Combination with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy to Improve the Height Deficit in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(4):1511–1517.
77. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(3):1114–1120.
78. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». [Klinicheskie rekomendacii «Prezhdevremennoe polovoe razvitie» (in Russ.)]. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/648_2
79. Mercado Santis E, Campos A, Fernandez P, Oriola J, Yeste D, Perez V, Clemente M. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics and long-term outcomes. *Anales de Pediatria*. 2025;102(2): 503747
80. Kennedy EC, Stack M, Carolan E, Durkan M, Joyce CM, Hawkes CP. Mineralocorticoid receptor antagonist monotherapy in pediatric non-classical 11 β -hydroxylase deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism*. 2024;37(12):1100–1103.
81. Lundberg T, Lindström A, Roen K, Hegarty P. From Knowing Nothing to Knowing What, How and Now: Parents' Experiences of Caring for their Children With Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Pediatric Psychology*. 2017;42(5):520–529.
82. Nordenström A, Thyen U. Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents. *Endocrine Development*. 2014;27:113–127.
83. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Griten HL. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2012;1:2
84. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, Mallappa A, Veeraraghavan P, Merke DP. Longitudinal Assessment of Illnesses, Stress Dosing, and Illness Sequelae in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(6):2336–2345.
85. Speiser PW. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia. *F1000Research*. 2019;8:363.
86. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(8):3679–3684.
87. Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric Adrenal Insufficiency: Challenges and Solutions. *Therapeutic and Clinical Risk Management*. 2022;18:47–60.
88. Nowotny H, Ahmed SF, Bensig S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):586–594.
89. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):852–861.
90. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, Elder CJ et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Archives of disease in childhood*. 2023;108(11):871–878.
91. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007;119(2):484–494.
92. Woodcock T, Barker P, Daniel S, Fletcher S, Wass JAH, Tomlinson JW, Misra U, Dattani M. 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.
93. Bonfig W, Roehl F-W, Riedl S, Dörr HG, Bettendorf M, Brämswig J, Schönauf E. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents With Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(2):266–272.
94. Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2014;81(6):871–875.
95. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(12):5651–5657.
96. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(2):610–614.
97. Mercè Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Elnour NOA, Elamin KB et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2010;73(4):436–444.

Рукопись получена: 20.03.2026. Одобрена к публикации: 26.03.2026. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Копылова Ирина Владимировна**, к.м.н. [Irina V. Kopylova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9695-0806>; SPIN-код: 7498-0581; e-mail: iv_kopylova@mail.ru

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

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

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

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

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Чугунов И.С., Копылова И.В., Колодкина А.А., Калинченко Н.Ю., Воронцова М.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей» с комментариями // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 86-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13767>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chugunov IS, Kopylova IV, Kolodkina AA, Kalinchenko NY, Vorontsova MV, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Clinical practice guidelines "Congenital adrenal hyperplasia in children" with comments. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):86-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13767>