

Том 72 №4 2026
2026 VOL. 72 ISS. 4

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 21.07.2026 г.
Подписано в печать 30.08.2026 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, №4

Июль-Август

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 образова-
ния и науки РФ журнал «Проблемы эндокринологии» включен в Перечень рецен-
зируемых 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 при-
нимаются 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 4

July-August

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY
Е.А. Трошина, Л.А. Суплотова, А.Г. Гаджигороева, Ф.Х. Дзгоева, Л.А. Руюткина, О.А. Громова, Ю.Ю. Романова		Troshina E.A., Suplotova L.A., Gadzhigoroyeva A.G., Dzgoeva F.K., Ruyatkina L.A., Gromova O.A., Romanova Y.Y.
ПОТЕРЯ ВОЛОС НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ	4	HAIR LOSS DURING TREATMENT OF OBESITY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND POTENTIAL SOLUTIONS
Н.Г. Мокрышева, Т.П. Бардымова, Е.Е. Бибики, А.К. Еремкина, Т.Л. Каронова, Е.В. Ковалева, И.В. Крюкова, И.П. Малая, В.А. Петеркова, Л.С. Созаева, М.Ш. Шамхалова, Т.В. Якимова	10	Mokrysheva N.G., Bardymova T.P., Bibik E.E., Eremkina A.K., Karonova T.L., Kovaleva E.V., Kryukova I.V., Malaya I.P., Peterkova V.A., Sozaeva L.S., Shamkhalova M.S., Yakimova T.V.
РЕЗОЛЮЦИЯ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «ГИПОПАРАТИРЕОЗ В ЭПОХУ СЛОЖНЫХ ЗАДАЧ И ПРОРЫВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ»		RESOLUTION OF THE JOINT MEETING OF THE EXPERT COUNCIL "HYPOPARATHYROIDISM IN THE ERA OF COMPLEX PROBLEMS AND BREAKTHROUGH TECHNOLOGIES"
Д.В. Реброва, С.Н. Фогт, Р.А. Черников, И.В. Слепцов, Е.А. Федоров, И.К. Чинчук, Ш.Ш. Шихмагомедов, Н.В. Ворохобина, Е.А. Згода, А.А. Семенов, В.Ф. Русаков, Л.М. Краснов	18	Rebrova D.V., Fogt S.N., Chernikov R.A., Sleptsov I.V., Fedorov E.A., Chinchuk I.K., Shikmagomedov S.S., Vorokhobina N.V., Zgoda E.A., Semenov A.A., Rusakov V.F., Krasnov L.M.
ОСОБЕННОСТИ БЕССИМПТОМНОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ ПАРААНГИОМЫ ПО ДАННЫМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ		FEATURES OF ASYMPTOMATIC PHEOCHROMOCYTOMA/ PARANGLIOMA BASED ON CLINICAL-LABORATORY EXAMINATION AND COMPUTED TOMOGRAPHY
Е.О. Мамедова, Е.Г. Пржиалковская, Л.Я. Рожинская, Э.А. Янар, И.С. Чугунов, А.А. Колодкина, Е.В. Васильев, А.Н. Тюльпак, Ж.Е. Беляя, Г.А. Мельниченко	28	Mamedova E.O., Przhiyalkovskaya E.G., Rozhinskaya L.Y., Yanar E.A., Chugunov I.S., Kolodkina A.A., Vasilyev E.V., Tiulpakov A.N., Belaya Z.E., Melnichenko G.A.
СОЧЕТАНИЕ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА И ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ		A COMBINATION OF ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM AND PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS
М.Р. Рагимов, А.А. Юзбекова, А.В. Молочков, И.В. Мисникова	40	Ragimov M.R., Yuzbekova A.A., Molochkov A.V., Misnikova I.V.
АССОЦИАЦИЯ ВИТИЛИГО С ЭНДОКРИННЫМИ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		ASSOCIATION OF VITILIGO WITH ENDOCRINE AUTOIMMUNE DISEASES: LITERATURE REVIEW
Л.И. Данилова, Г.Г. Короленко, М.Л. Луцкий, О.В. Чаплинская, И.И. Бурко	46	Danilova L.I., Korolenko G.G., Lushchik M.L., Chaplinskaya O.V., Bourko I.I.
ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ У ПАЦИЕНТКИ С СОЧЕТАНИЕМ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА		THYROTOXIC CRISIS IN A PATIENT WITH COEXISTING GRAVES' DISEASE AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS
В.А. Аксёнов, О.Ю. Реброва	53	Aksenov V.A., Rebrova O.Y.
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ДИЗАЙН И ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ		PROGNOSTIC RESEARCH IN ENDOCRINOLOGY: DESIGN AND COMMON ERRORS
ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
А.В. Витебская, В.А. Подзолкова		Vitebskaya A.V., Podzolkova V.A.
ВЛИЯНИЕ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ АУТОИММУННЫМИ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	63	THE EFFECTS OF METHYLPREDNISOLONE PULSE THERAPY ON GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE AND AUTOINFLAMMATORY DISEASES
А.В. Витебская, Ю.В. Тихонович, А.А. Колодкина	70	Vitebskaya A.V., Tikhonovich Y.V., Kolodkina A.A.
НОРМОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ КАЛЬЦИНОЗ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ С НАЗНАЧЕНИЕМ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ		NORMOPHOSPHATEMIC FAMILIAL TUMORAL CALCINOSIS: DESCRIPTION OF A CASE WITH PHOSPHATE LOWERING THERAPY
А.В. Болмасова, Э.А. Янар, И.Л. Никитина, А.А. Колодкина, С.Д. Михалина, В.А. Петеркова, О.Б. Безлепкина	80	Bolmasova A.V., Yanar E.A., Nikitina I.L., Kolodkina A.A., Mikhailina S.D., Peterkova V.A., Bezlepkin O.B.
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ»		CLINICAL PRACTICE GUIDELINES "CONGENITAL HYPERINSULINISM"
 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 
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY
Н.Н. Волеводз, М.В. Воронцова, Д.Ю. Невольников, О.Р. Григорян, С.Ю. Воронникова, Р.К. Михеев	98	Volevodz N.N., Vorontsova M.V., Nevolnikov D.Y., Grigoryan O.R., Vorotnikova S.Y., Mikheev R.K.
ГОРМОН РОСТА И ФЕРТИЛЬНОСТЬ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ОПЫТ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ		GROWTH HORMONE AND FERTILITY: MOLECULAR MECHANISMS AND EXPERIENCE OF ADJUVANT THERAPY IN REPRODUCTOLOGY
Р.К. Михеев, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Р.В. Роживанов, Н.Н. Волеводз, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко	106	Mikheev R.K., Grigoryan O.R., Sheremeteyeva E.V., Rozhivanov R.V., Volevodz N.N., Andreeva E.N., Melnichenko G.A.
ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА		THE UNBEARABLE VERSATILITY OF ENDOCRINE AGING

ПОТЕРЯ ВОЛОС НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ



© Е.А. Трошина¹, Л.А. Суплотова², А.Г. Гаджигороева^{3,4}, Ф.Х. Дзгоева^{1*}, Л.А. Руюткина⁵, О.А. Громова^{6,7}, Ю.Ю. Романова³

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

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

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

⁴Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

⁵Новосибирский государственный медицинский университет, Москва, Россия

⁶Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской Академии Наук, Москва, Россия

⁷Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

Ожирение и избыточная масса тела являются значимыми медико-социальными проблемами, а современные подходы к их лечению, включая гипокалорийные диеты, бариатрические вмешательства и фармакотерапию, в том числе препаратами инкретинового ряда (например, агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1), могут сопровождаться развитием диффузного выпадения волос. Настоящая статья подготовлена по результатам обсуждения на совете экспертов и систематизирует современные данные о распространенности и клинико-морфологических вариантах алопеции на фоне снижения массы тела. Рассмотрены основные патогенетические механизмы, включая метаболический стресс, белково-энергетическую недостаточность и дефицит микронутриентов. Отдельное внимание уделено роли биотина и витамина D в поддержании функций волосного фолликула, а также группам риска развития алопеции у пациентов, получающих лечение по поводу ожирения. Представлены подходы к профилактике, мониторингу и комплексному ведению таких пациентов с учетом необходимости сохранения приверженности основной терапии.

В статье систематизированы современные данные о распространенности и клинико-морфологических вариантах алопеции на фоне снижения массы тела, рассмотрены основные патогенетические механизмы, включая метаболический стресс, белково-энергетическую недостаточность и дефицит микронутриентов. Отдельное внимание уделено роли биотина и витамина D в поддержании функций волосного фолликула, а также группам риска развития алопеции у пациентов, получающих лечение по поводу ожирения. Представлены подходы к профилактике, мониторингу и комплексному ведению таких пациентов с учетом необходимости сохранения приверженности основной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; избыточная масса тела; выпадение волос; алопеция; телогеновая алопеция; андрогенетическая алопеция; препараты инкретинового ряда; агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; биотин; витамин D; микронутриенты.

HAIR LOSS DURING TREATMENT OF OBESITY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND POTENTIAL SOLUTIONS

© Ekaterina A. Troshina¹, Lyudmila A. Suplotova², Aida G. Gadzhigoroyeva^{3,4}, Fatima Kh. Dzгоеva^{1*}, Lyudmila A. Ruyatkina⁵, Olga A. Gromova^{6,7}, Yulia Yu. Romanova³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³Patrice Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

⁴Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

⁵Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁶Federal Research Center «Informatics and Control» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁷Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

Obesity and overweight are significant medical and social problems, and current approaches to their treatment, including hypocaloric diets, bariatric interventions, and pharmacotherapy, including incretin drugs (e.g., glucagon-like peptide-1 receptor agonists), can be accompanied by the development of diffuse hair loss. This article, prepared following a discussion at an expert council, systematizes current data on the prevalence and clinical and morphological variants of alopecia associated with weight loss. The main pathogenic mechanisms are discussed, including metabolic stress, protein-energy malnutrition, and micronutrient deficiencies.

Special attention is paid to the role of biotin and vitamin D in maintaining hair follicle function, as well as to risk groups for alopecia in patients undergoing treatment for obesity. Approaches to the prevention, monitoring, and comprehensive management of such patients are presented, taking into account the need to maintain adherence to the main therapy.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



This article systematizes current data on the prevalence and clinical and morphological variants of alopecia associated with weight loss. It examines the main pathogenic mechanisms, including metabolic stress, protein-energy malnutrition, and micronutrient deficiencies. Special attention is paid to the role of biotin and vitamin D in maintaining hair follicle function, as well as to risk groups for alopecia in patients undergoing treatment for obesity. Approaches to prevention, monitoring, and comprehensive management of these patients are presented, taking into account the need to maintain adherence to the primary therapy.

KEYWORDS: *obesity; overweight; hair loss; alopecia; telogen effluvium; androgenetic alopecia; incretin-based therapies; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; biotin; vitamin D; micronutrients.*

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и избыточная масса тела относятся к числу наиболее значимых медико-социальных проблем в Российской Федерации (РФ). По данным статистического сборника Росстата «Здравоохранение в России — 2025», в 2024 г. в стране было зарегистрировано около 3 млн пациентов с ожирением; впервые установленный диагноз ожирения был поставлен 542,2 тыс. человек, а показатель общей зарегистрированной заболеваемости составил 2055,1 на 100 000 населения. По данным выборочных обследований состояния здоровья и питания населения Росстата, избыточная масса тела и ожирение сохраняют высокую распространенность во всех федеральных округах, что подтверждает значительную популяционную нагрузку данного заболевания [1].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Ожирение» (2024), снижение массы тела показано всем пациентам с ожирением, а также пациентам с избыточной массой тела при наличии факторов риска или ассоциированных заболеваний; целевым ориентиром является уменьшение массы тела на 5–10% в течение 3–6 месяцев с удержанием результата не менее года. В рекомендациях подчеркивается необходимость комплексного подхода, включающего модификацию образа жизни, диетотерапию, фармакотерапию и, у отдельных пациентов, бариатрическое лечение [2–5]. Ожирение рассматривается как состояние избыточного питания, однако парадоксальным образом может быть ассоциировано с дефицитами ряда микронутриентов [6]. Наиболее подробно изучена обеспеченность витамином D: согласно метаанализу 23 исследований, его распространенность на 35% выше у пациентов с ожирением по сравнению с лицами с нормальной массой тела [7].

Выпадение волос и ухудшение их качества могут наблюдаться на фоне различных методов снижения массы тела, включая гипокалорийные диеты, бариатрические вмешательства и фармакотерапию препаратами инкретинового ряда, в том числе агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). В обновленном систематическом обзоре и метаанализе 2025 г. частота выпадения волос после метаболической и бариатрической хирургии составила 47% (41 исследование, 7044 пациента). Более ранний метаанализ 2021 г. показал интегральную оценку частоты в 57%, а также сопоставимо высокую частоту выпадения волос после рукавной гастрэктомии и желудочного шунтирования по Roux-en-Y [8, 9].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи диффузного выпадения волос в процессе снижения массы тела с ее скоростью и выраженно-

стью. В ретроспективном исследовании телогенового выпадения волос, ассоциированного с похудением, средняя потеря массы тела составила 15,21%, средняя скорость снижения массы — 3,54 кг/месяц, а клинические проявления выпадения волос в среднем возникали через 1,12 месяца от начала похудения. Эти данные согласуются с представлением о телогеновом выпадении волос как о проявлении метаболического и нутритивного стресса [10].

При применении аГПП-1 (семаглутид, лираглутид и др.) частота сообщений о случаях алопеции в пострегистрационных исследованиях достигает 10% и более, однако имеющаяся доказательная база преимущественно основана на наблюдательных данных [11–13]. В исследовании, опубликованном в журнале *Skin Appendage Disorders* (2026), выпадение волос после начала терапии аГПП-1 отметили 70,4% опрошенных пациентов; чаще это регистрировалось у женщин и у лиц с более выраженным снижением массы тела [12]. Частота назначений аГПП-1 неуклонно растет в последние годы, в связи с чем следует ожидать увеличение обращаемости к дерматологам по поводу выпадения волос на фоне их приема. Эстетические последствия могут оказывать значительное влияние на приверженность к терапии ожирения: до 39,7% пациентов с выпадением волос на фоне приема аГПП-1 указывают его в качестве причины прекращения лечения [12]. Сообщается об ассоциации выпадения волос на фоне аГПП-1 с темпами снижения массы тела, а также с конкретно используемым препаратом (чаще при приеме тирзепатида), дозами и продолжительностью использования препаратов [14]. В крупном когортном анализе применение аГПП-1 ассоциировалось с увеличением риска развития андрогенетической алопеции через 6 мес терапии на 62% и телогеновой алопеции через 12 мес на 76%. Подобные диффузные формы выпадения волос описаны и у пациентов, соблюдающих выраженно гипокалорийные диеты или перенесших бариатрические операции, что связывают с острым метаболическим стрессом и дефицитом нутриентов [12].

Анализ доступных данных показывает, что наиболее частыми клинко-морфологическими вариантами выпадения волос на фоне терапии аГПП-1 являются телогеновое выпадение и андрогенетическая алопеция (АГА); при этом в большинстве исследований отсутствует стандартизированная дерматологическая верификация диагноза. Обзорные публикации последних лет указывают, что причинно-следственная связь между терапией аГПП-1 и выпадением волос пока окончательно не доказана, однако имеющийся массив данных позволяет рассматривать алопецию как клинически значимую

потенциальную нежелательную реакцию, требующую настороженности и активного мониторинга [5, 16–19]. Метаболические факторы (инсулинорезистентность, ожирение, метаболический синдром) участвуют в патогенезе АГА — хронической прогрессирующей потери волос в андроген-чувствительных зонах скальпа. Согласно метаанализу данных 2026 г., наличие у пациентов ожирения ассоциировано с прогрессированием АГА (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,01–5,29). Инсулинорезистентность и высокий уровень инсулина натощак определены как факторы, повышающие риск развития АГА [20]. Хотя терапия ожирения может сопровождаться усилением потери волос, сопутствующие изменения метаболического профиля потенциально могут положительно сказываться на течении АГА [14].

ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА АЛОПЕЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СНИЖЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА, И РОЛЬ БИОТИНА В ИХ КОРРЕКЦИИ

Наиболее вероятными клиничко-патогенетическими механизмами выпадения волос на фоне лечения ожирения являются ускоренный перевод волоса фолликулов в телогеновую фазу под влиянием дефицита белка и микронутриентов (железо, цинк, витамин D, биотин и др.), а также влияние исходных гормональных и воспалительно-метаболических нарушений у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью [4, 8, 16].

Биотин (витамин B7) является водорастворимым витамином комплекса B и играет важную роль в метаболизме клеток волоса фолликула и регуляции роста волос [21]. При этом молекула биотина имеет 8 стереоизомеров, но единственным биологически активным является D-биотин. Биотин выступает кофактором ряда карбоксилаз, обеспечивающих процессы глюконеогенеза, обмена аминокислот и синтеза жирных кислот, а также участвует в посттрансляционной модификации гистоновых белков, влияя на экспрессию генов, связанных с ростом волос [22]. Согласно метагеномному анализу у 1545 субъектов когортного исследования MetaCardis, тяжелое ожирение (ИМТ ≥ 35 кг/м²) сопровождается дефицитом кишечных бактерий-продуцентов и транспортеров биотина, что ассоциировано с худшими метаболическими и воспалительными параметрами пациентов (ИМТ, окружность талии, уровень глюкозы натощак, HbA_{1c}, С-пептид, триглицериды и др.). При оценке уровня биотина в сыворотке крови в подгруппе участников когорты у 78,09% пациентов с тяжелым ожирением установлен субоптимальный или дефицитный уровень биотина — против 19,65% у лиц с нормальной массой тела [23].

Экспериментальные данные указывают на способность биотина усиливать экспрессию генов, способствующих росту волос, повышать экспрессию кератинов и модулировать активность ростовых факторов и сигнальных путей, значимых для функции волоса фолликула [24].

Указанные биологические эффекты лежат в основе применения биотина в составе комплексной терапии диффузной алопеции в дерматологической и трихологической практике. Вместе с тем данные рандомизированных контролируемых исследований эффективности

различных доз биотина при выпадении волос остаются ограниченными и неоднородными [25, 26].

На территории РФ зарегистрирован лекарственный препарат D-биотина в терапевтической дозировке, для которого проведено регистрационное клиническое исследование №МА/1217-1 «Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата биотин, таблетки, 10 мг (Фармацевтический завод «ПОЛЬ-ФАРМА» АО, Польша) в терапии пациентов с выпадением волос и снижением густоты волос» — «Биотиналь В7», 10 мг, ЛП-№(002640)-(РГ-РУ). Биотиналь В7 может быть рекомендован для применения в данной клинической ситуации курсами по 3 месяца на основании утвержденных регистрационных документов. Следует отметить, что практика назначения лекарственных препаратов D-биотина в дозировке 10 мг в контексте лечения синдрома алопеции, ассоциированного со снижением массы тела при ожирении, требует дальнейшей систематизации и клиничко-фармакологической оценки [27, 28].

ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИНДРОМА АЛОПЕЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО СНИЖЕНИЕМ МАССЫ ТЕЛА, И РОЛЬ ВИТАМИНА D В ИХ КОРРЕКЦИИ

Значительное ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела являются хорошо известными факторами, провоцирующими холестаз, гиперсатурацию желчи и желчнокаменную болезнь [29]. С учетом гипокинезии желчевыводящих путей, снижения поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и возможных нарушений всасывания жиров, возникающих при быстром снижении массы тела, в т.ч. на фоне терапии препаратами инкретинового ряда и после бариатрических вмешательств, у пациентов может развиваться и прогрессировать дефицит витамина D.

Дефицит витамина D в настоящее время рассматривается как значимый патогенетический фактор телогеновой алопеции, опосредующий нарушение регуляции цикла роста волос и функциональной активности волоса фолликула. Через рецептор витамина D, экспрессируемый в кератиноцитах и клетках дермального сосочка, активные метаболиты витамина D участвуют в индукции и поддержании анагеновой фазы, дифференцировке клеток матрикса и синтезе структурных белков волоса. При снижении уровня 25(OH)D отмечается дискоординация переходов анаген–катаген–телоген, что клинически может проявляться диффузным телогеновым выпадением волос.

Наряду с этим дефицит витамина D ассоциирован с изменением локального иммунного гомеостаза и усилением провоспалительных реакций в перифолликулярной зоне. Это может способствовать преждевременному переходу фолликулов в состояние покоя и усугублению телогеновой алопеции [30–32]. Результаты клинических наблюдений показывают, что у пациентов с телогеновой алопецией уровни 25(OH)D, как правило, ниже по сравнению со здоровыми лицами, а коррекция гиповитаминоза D сопровождается снижением интенсивности выпадения волос и улучшением дерматоскопических показателей [33].

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛОПЕЦИИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

К предикторам избыточного выпадения волос у пациентов, начинающих терапию ожирения и избыточной массы тела, целесообразно относить следующие факторы:

- женский пол [12, 15];
- исходно низкий уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл [30–33];
- наличие в анамнезе эпизодов телогеновой или андрогенетической алопеции [19];
- гипотиреоз [19];
- высокие темпы снижения массы тела, более 1,5 кг в неделю, и/или выраженный дефицит калорий [10, 30];
- признаки мальабсорбции, дефицита микроэлементов и нутриентов, включая цинк, железо и биотин, до начала лечения [4, 21, 30–32];
- применение отдельных препаратов арГПП-1 [11–19];
- перенесенные бариатрические операции [4, 8, 9].

Выделение таких групп риска позволяет заранее планировать мониторинг и профилактические мероприятия, включая лабораторную оценку дефицитных состояний и дерматологическое наблюдение.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Рекомендованная тактика ведения пациентов с ожирением и избыточной массой тела в контексте риска выпадения волос может включать несколько ключевых положений. Пациентов, начинающих терапию ожирения, в том числе при назначении арГПП-1 или комбинированных препаратов инкретинового ряда, необходимо информировать о возможном риске усиления выпадения волос для поддержания приверженности лечению. До начала терапии и через 3 мес после ее старта целесообразна оценка нутритивного статуса с определением уровней ферритина, сывороточного железа, цинка, 25(OH)D, а при наличии технической возможности — биотина в плазме крови; в тяжелых случаях алопеции — определение активности биотинидазы в крови.

Важными компонентами профилактики и коррекции являются устранение дефицита витамина D3 с достижением целевой концентрации 25(OH)D более 30 нг/мл (лечение следует проводить согласно проекту клинических рекомендаций РАЭ «Дефицит витамина D») [34] и обеспечение адекватного поступления белка не менее 1,2–1,5 г/кг идеальной массы тела.

С учетом гипокинезии желчевыводящих путей, снижения поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и возможных нарушений всасывания жиров обосновано использование водорастворимых мицеллярных форм витамина D, всасывание которых в меньшей степени зависит от секреции желчи [35–37]. У пациентов с клинически значимым выпадением волос на фоне фармакологического и нефармакологического лечения ожирения, особенно при подтвержденном или предполагаемом дефиците биотина, может быть рекомендован прием препарата Биотиналь В7 курсами по 3 мес [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузное выпадение волос — прежде всего телогеновая алопеция и андрогенетическая алопеция — является частым и клинически значимым неблагоприятным явлением современных методов лечения ожирения, включая фармакотерапию, бариатрическую хирургию и интенсивные диетические ограничения. Патогенез алопеции в этих ситуациях носит многофакторный характер; ключевую роль играют острый метаболический стресс, дефицит белка и эссенциальных микронутриентов, а также возможное прямое или опосредованное влияние препаратов инкретинового ряда на цикл волосного фолликула. Жалобы на выпадение волос не должны автоматически приводить к отмене фармакотерапии ожирения без оценки соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска.

Наиболее рациональной представляется междисциплинарная тактика ведения пациентов с участием эндокринолога, дерматолога или трихолога, а при необходимости — диетолога. В процессе фармакотерапии ожирения рекомендуется систематически опрашивать пациентов о нарастающем выпадении волос, изменении их толщины, появлении очагов поредения, а также о влиянии этих симптомов на качество жизни и приверженность лечению. При появлении соответствующих жалоб целесообразно проводить клиническую оценку возможных причин, включая темпы снижения массы тела, характер питания, уровень белкового обеспечения, сопутствующие заболевания, стрессовые факторы, перенесенные инфекции, и выполнять лабораторный скрининг дефицитных состояний по клиническим показателям.

Одновременная коррекция дефицита витамина D3 водорастворимой мицеллярной формой витамина D должна рассматриваться как обязательный компонент комплексной терапии. Обеспечение адекватного поступления белка является ключевым элементом профилактики и коррекции телогеновой алопеции у пациентов, снижающих массу тела. Учитывая биологическую роль биотина в механизмах обмена веществ в волосных фолликулах и роста волос, а также положительный клинический опыт применения при алопеции, назначение лекарственных препаратов D-биотина может быть рекомендовано пациентам с алопецией на фоне лечения ожирения на протяжении всего периода активного снижения массы тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2025: статистический сборник. — М.; 2025. Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia 2025: statistical digest. — Moscow; 2025.
2. Клинические рекомендации «Ожирение» (одобрены Минздравом России). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3. Clinical guidelines «Obesity» (approved by the Russian Ministry of Health). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А. Эффективность применения биотина в терапии алопеции различного генеза, патологии кожи и ногтей. // *Медицинский Совет*. — 2024. — №14. — С.135-144. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Efficiency of biotin use in the treatment of alopecia of various origins, skin and nail pathologies. // *Medical Council*. - 2024. - No. 14. - P. 135-144. doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-296>
4. Taghizadeh N, Salhab H, Alirezai A, Najjari K, Yang W, Abedi-Kichi R, Esparham A, Shahabi Shahmiri S. Hair Loss and Metabolic and Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2025;35(6):2370-2380. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-025-07903-8>
5. Rojas Lopez RF, Lynett Barrera D, Amaya Muñoz MC, Saavedra Diaz MP. Alopecia as an Emerging Adverse Effect Associated With Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists for Weight Loss: A Scoping Review. *Cureus*. 2025;17(8):e90021. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.90021>
6. Alexa RE, Haliga RE, Morărașu BC, Ceasovschiu A, Sirbu O, et al. The Nutritional Paradox of Obesity: Mechanisms and Clinical Implications of Micronutrient Deficiencies. *Med Sci (Basel)*. 2026;14(2):160. doi: <https://doi.org/10.3390/medsci14020160>
7. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341-9. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
8. Zhang W, Fan M, Wang C, Mahawar K, Parmar C, Chen W, Yang W; Global Bariatric Research Collaborative. Hair Loss After Metabolic and Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2021;31(6):2649-2659. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05311-2>
9. Lanehart MH, Zinn Z, Beatty CJ. Association between GLP-1 receptor agonists and nonscarring hair loss: a population-based, propensity score matched cohort analysis. *Arch Dermatol Res*. 2026;318:164. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-026-04603-w>
10. Kang DH, Kwon SH, Sim WY, Lew BL. Telogen Effluvium Associated With Weight Loss: A Single Center Retrospective Study. *Ann Dermatol*. 2024;36(6):384-388. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.24.043>
11. Moll H, Frey E, Gerber P, Geidl B, Kaufmann M, et al. GLP-1 receptor agonists for weight reduction in people living with obesity but without diabetes: a living benefit-harm modelling study. *eClinicalMedicine*. 2024;73:102661. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102661>
12. Alharbi S, Alkhalifah A. Prevalence and Predictors of Hair Shedding among GLP-1 Receptor Agonist Users: A Cross-Sectional Study from Saudi Arabia. *Skin Appendage Disord*. 2026
13. Haykal D. Alopecia and Semaglutide: Connecting the Dots for Patient Safety. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(3):e70125. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.70125>
14. Piraccini BM, Vañó-Galván S, Blume-Peytavi U, Ribet V, Menegeaud V. Hair Loss in Patients on Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists: Understanding Risks and Managing Outcomes. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2026;16(7):3345-3360. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-026-01792-0>
15. Vidal SI, Akiska YM, Nasser M, Menta N, Nussbaum D, Cotton CH, Castelo-Soccio L, Friedman A. Increased risk of hair loss with GLP-1 receptor agonists: A real-world multicenter TrinetX cohort study. *JAAD Int*. 2026;25:133-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2026.01.014>
16. Buontempo MG, Santos BT. Exploring the hair loss risk in glucagon-like peptide-1 agonists: emerging concerns and clinical implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;39(2):263-264
17. Desai DD, Sikora M, Nohria A, Bordone L, Caplan AS, Shapiro J, Lo Sicco KI. GLP-1 agonists and hair loss: a call for further investigation. *Int J Dermatol*. 2024;63(9):1128-1130. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.17246>
18. Alsuwailam OA, Alanazi R, Almutairi HM, Asiree RH, Almutairi W, Almutairi TM, Zamandar A, Alkhames S. Hair Loss Associated With Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonist Use: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(9):e92454. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.92454>
19. Gupta AK, Teasell EM, Economopoulos V, Mirmirani P. GLP-1 therapies and hair loss: A systematic review of current evidence and implications for counseling. *Sci Prog*. 2026;109(2):368504261444578. doi: <https://doi.org/10.1177/00368504261444578>
20. Li H, Li W, Zhang J? et al. Risk factors for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2026;26:1000. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-026-26258-y>
21. Báez-Saldaña A, Zendejas-Ruiz I, Revilla-Monsalve C, Islas-Andrade S, Cárdenas A, et al. Effects of biotin on pyruvate carboxylase, acetyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, and markers for glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetic patients and nondiabetic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(2):238-243. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.238>
22. Tong L. Structure and function of biotin-dependent carboxylases. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(5):863-891. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1096-0>
23. Belda E, Volland L, Tremaroli V, Falony G, et al. (MetaCardis Consortium & Clément K). Impairment of gut microbial biotin metabolism and host biotin status in severe obesity: effect of biotin and prebiotic supplementation on improved metabolism. *Gut*. 2022;71(12):2463-2480. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325753>
24. Jitrapakdee S, Wallace JC. The biotin enzyme family: conserved structural motifs and domain rearrangements. *Curr Protein Pept Sci*. 2003;4(3):217-229. doi: <https://doi.org/10.2174/1389203033487199>
25. Shimizu H, Morgan BA. Wnt signaling through the beta-catenin pathway is sufficient to maintain, but not restore, anagen-phase characteristics of dermal papilla cells. *J Invest Dermatol*. 2004;122(2):239-245. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2004.22224.x>
26. Enshell-Seijffers D, Linton C, Kashiwagi M, Morgan BA. beta-catenin activity in the dermal papilla regulates morphogenesis and regeneration of hair. *Dev Cell*. 2010;18(4):633-642. doi: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.01.016>
27. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационные документы препарата «Биотиналь В7». <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=75bb4e2e-c360-4a4c-a886-bc348835ad52&CIPermGUID=c352d7bc-04dc-4479-8595-ad7fb5df7901>. State Register of Medicines. Registration documents for the drug «Biotinal V7.» <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=75bb4e2e-c360-4a4c-a886-bc348835ad52&CIPermGUID=c352d7bc-04dc-4479-8595-ad7fb5df7901>.
28. ЛВ ЛП Биотиналь В7 ЛП-№(002640)-(PF-RU) от 23.05.2025. Leaflet of the Pharmaceutical Drug Biotinal V7 LP-No.(002640)-(RG-RU) dated 05/23/2025.
29. He Y, et al. Impact of rapid weight reduction on risk of cholelithiasis: A 2025 update on metabolic interventions. *Front Surg*. 2025;12:6205466
30. Giustina A, di Filippo L, Allora A, Bikle DD, Cavestro GM, et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(2):121-138. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09792-7>
31. Kamath BM, Alonso EM, Heubi JE, Karpen SJ, Sundaram SS, Schneider BL, Sokol RJ. Fat Soluble Vitamin Assessment and Supplementation in Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2022;26(3):537-553. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.011>
32. Send SR. Nutritional Management of Cholestasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(1):9-12. doi: <https://doi.org/10.1002/cld.865>
33. El-Tatawy RA, Gheida S, Soliman GAM, Ismail M. Oral Vitamin D Treatment in Patients with Telogen Effluvium: Clinical and Dermoscopic Evaluation. *Int J Trichology*. 2023;15(5):183-190. doi: https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_92_22

34. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Повалиева А.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Суплотова Л.А., Трошина Е.А. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т.24. — №4. — С.4-26. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Povaliaeva A.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Suplotova L.A., Troshina E.A. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4-26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12937>
35. Духанин А. С. Препараты витамина D: от действующего начала к терапевтическим эффектам // *Лечащий Врач*. 2022; 9 (25): 66-71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.001. Dukhanin, A. S. Vitamin D Preparations: From Active Ingredient to Therapeutic Effects // *Doctor*. 2022; 9 (25): 66–71. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.001
36. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D: смена парадигмы. Под ред. Гусева Е.И., Захаровой И.Н. — М.: Торус Пресс; 2015. С. 449-453. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D: a paradigm shift. Edited by Gusev E.I., Zakharova I.N. - M.: Torus Press; 2015. P. 449-453.
37. Громова О.А. и соавт. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. // *Фарматека*. — 2015. — №1). Gromova O.A. et al. Pharmacological features of a water-soluble form of vitamin D based on micelles. // *Farmateka*. – 2015. – No. 1.
38. Grafe F, Wohlrab W, Neubert RH, Brandsch M. Transport of biotin in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2003;120(3):428-433
39. Duchi S, Rebollo Torregrosa P, Hajuj A, Molho D, Shkoor R, Saada NA, Fernández DG, Goldstein D, Pérez-Fernández A. The formulation and in vitro evaluation of WS Biotin, a novel encapsulated form of D-Biotin with improved water solubility for hair and skin treatment applications. *Int J Cosmet Sci*. 2024 Feb;46(1):119-129. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37779197. doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12914>

Рукопись получена: 01.08.2026. Одобрена к публикации: 10.08.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дзгоева Фатима Хаджимуратовна**, к.м.н., доцент [Fatima K. Dzgoeva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 9315-0722; e-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com

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

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Suplotova, MD, Dr. Sc. (Med.), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; e-mail: suplotovala@mail.ru

Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, Dr. Sc. (Med.), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; e-mail: larut@list.ru

Гаджигороева Аида Гусейхановна, д.м.н., профессор [Aida G. Gadzhigorojeva, MD, Dr. Sc. (Med.), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>; e-mail: aida2010@mail.ru

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор [Olga A. Gromova, MD, Dr. Sc. (Med.), Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Романова Юлия Юрьевна, к.м.н. [Yulia Yu. Romanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6071-5145>; e-mail: romanova.u@mosderm.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Трошина Е.А., Суплотова Л.А., Гаджигороева А.Г., Дзгоева Ф.Х., Руюткина Л.А., Громова О.А., Романова Ю.Ю. Потеря волос на фоне лечения ожирения: современное состояние проблемы и потенциальные решения. // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13817>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Suplotova LA, Gadzhigorojeva AG, Dzgoeva FK, Ruyatkina LA, Gromova OA, Romanova YuYu. Hair loss during treatment of obesity: current state of the problem and potential solutions. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(4):4-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13817>

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «ГИПОПАРАТИРЕОЗ В ЭПОХУ СЛОЖНЫХ ЗАДАЧ И ПРОРЫВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ»



© Н.Г. Мокрышева¹, Т.П. Бардымова², Е.Е. Бибик¹, А.К. Еремкина¹, Т.Л. Каронова³, Е.В. Ковалева^{1*}, И.В. Крюкова⁴, И.П. Малая¹, В.А. Петеркова¹, Л.С. Созаева¹, М.Ш. Шамхалова¹, Т.В. Якимова⁵

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

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

⁵Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн, Чебоксары, Россия

25 марта 2026 года в г. Москве в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России прошло заседание экспертного совета «Гипопаратиреоз в эпоху сложных задач и прорывных технологий», посвященное обсуждению вопросов эпидемиологии хронического гипопаратиреоза (ГПТ) в России, особенностям ведения пациентов с данной патологией в других странах, сходства и различия зарубежных и отечественных клинических рекомендаций.

Обсуждены успехи в совершенствовании диагностики и персонализированного лечения пациентов с ГПТ в России, а также необходимость внедрения передовых практик в практическое здравоохранение в рамках пересмотра клинических рекомендаций в 2027 г.

Обозначена важность включения хронического ГПТ в официальный перечень редких (орфанных) заболеваний, а также необходимость продолжения изучения особенностей заболевания и его осложнений, диагностики, мониторинга и профилактики ГПТ, в том числе в долгосрочной перспективе, и актуальность междисциплинарного профессионального альянса, позволяющего достигать оптимальных исходов лечения и улучшения качества жизни больных хроническим ГПТ.

Экспертами обозначен вопрос необходимости внедрения инновационных методов эффективного лечения, включая заместительную гормональную терапию ГПТ. В ходе Совета рассмотрены эффективность и безопасность новой терапевтической технологии «ТрансКон паратгормон». Приглашенный эксперт, доктор медицины профессор Университетской школы медицины Мармара, отделения эндокринологии и метаболизма Департамента внутренней медицины (Стамбул, Турция) Дилек Гогаш Явуз (Dilek Gogas Yavuz) поделилась опытом применения лекарственного препарата и результатами международных клинических исследований.

Данная резолюция является кратким изложением вопросов, рассмотренных в выступлениях членов Совета и в процессе профессионального обсуждения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипопаратиреоз; орфанные заболевания; гормональная терапия; междисциплинарность.

RESOLUTION OF THE JOINT MEETING OF THE EXPERT COUNCIL "HYPOPARATHYROIDISM IN THE ERA OF COMPLEX PROBLEMS AND BREAKTHROUGH TECHNOLOGIES"

© Natalia G. Mokrysheva¹, Tatiana P. Bardymova², Ekaterina E. Bibik¹, Anna K. Eremkina¹, Tatiana L. Karonova³, Elena V. Kovaleva^{1*}, Irina V. Kryukova⁴, Irina P. Malaya¹, Valentina A. Peterkova¹, Leila S. Sozaeva¹, Minara Sh. Shamkhalova¹, Tatiana V. Yakimova⁵

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia

³V.A. Almazov National Medical Research Center of Endocrinology, Saint Petersburg, Russia

⁴Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

⁵Republican Clinical Hospital for War Veterans of the Chuvash Republic Ministry of Health, Cheboksary, Russia

On March 25, 2026, a meeting of the Expert Council entitled "Hypoparathyroidism in the Era of Complex Challenges and Breakthrough Technologies" was held in Moscow at the Endocrinology Research Centre. The meeting focused on the epidemiology of chronic hypoparathyroidism (hypoPT) in Russia, the specifics of patient management with this pathology in other countries, and the similarities and differences between international and Russian clinical guidelines.

The meeting discussed advances in improving diagnostics and personalized treatment for patients with hypoPT in Russia, as well as the need to implement best practices in practical healthcare as part of the 2027 clinical guidelines revision.

The importance of including chronic hypoPT in the official list of rare (orphan) diseases was highlighted, as was the need to continue studying the characteristics of the disease and its complications, diagnosis, monitoring, and prevention of hypoPT.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Received: 02.07.2026. Accepted: 10.07.2025.

Проблемы эндокринологии 2026;72(4):10-17

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13805>

Problems of Endocrinology. 2026;72(4):10-17



including in the long term. The meeting also highlighted the relevance of an interdisciplinary professional alliance to achieve optimal treatment outcomes and improve the quality of life of patients with chronic hypoPT.

The experts highlighted the need to implement innovative, effective treatment methods, including hormone replacement therapy for hypoPT. The Council discussed the efficacy and safety of the new therapeutic technology, TransCon parathyroid hormone. Invited expert Dilek Gogas Yavuz, MD, Professor at the Marmara University School of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine (Istanbul, Turkey), shared her experience with the drug and the results of international clinical trials. This resolution is a summary of the issues discussed in the Council members' presentations and during the professional discussions.

KEYWORDS: *hypoparathyroidism; orphan diseases; hormonal therapy; interdisciplinarity.*

ГИПОПАРАТИРЕОЗ В РОССИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

В 2018 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России под непосредственным руководством Н.Г. Мокрышевой началась работа по созданию реестра пациентов с гипопаратиреозом (ГПТ), включая случаи редких наследственных синдромов. В 2020 г. проект трансформирован в формат всероссийской Базы данных клинко-эпидемиологического мониторинга пациентов с хроническим ГПТ с возможностью дистанционного доступа из различных регионов РФ. В настоящее время База данных включает динамически обновляемые сведения о более чем 1900 пациентах из 81 региона России, что сопоставимо и даже превышает отдельные ведущие зарубежные базы данных по указанному заболеванию. В Базу данных вносятся информация о пациентах, обратившихся по поводу ГПТ за амбулаторной помощью или госпитализированных в стационар лечебного учреждения субъекта РФ. Среди наиболее активных субъектов РФ по ведению Базы данных стоит отметить следующие регионы: Воронежскую, Иркутскую, Саратовскую и Нижегородскую области, Чувашскую Республику и Забайкальский край [1, 2].

Активная работа под эгидой ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России позволила оценить клинко-демографические характеристики патологии, эффективность различных комбинаций лекарственных препаратов, а также отследить течение заболевания и исходы у пациентов с различными формами ГПТ [1–4].

Последний комплексный анализ Базы данных с включением 1776 пациентов из 81 субъекта РФ проведен в 2024 г. В исследуемой популяции хронический ГПТ преобладал среди женщин (86,5%), большинство пациентов имели послеоперационную этиологию заболевания (70,1%), при этом наиболее часто хронический ГПТ развивался вследствие хирургических вмешательств на органах шеи по поводу высокодифференцированного рака щитовидной железы (ВДРЩЖ) (44,1%). Нехирургический ГПТ суммарно был диагностирован у 531 пациента (30,0%), из которых идиопатический — у 390 (73,4%), в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа (АПС-1) — у 80 (15,1%), другие синдромальные формы ГПТ (ассоциированные с генетическими мутациями, за исключением гена *AIRE*) наблюдались у 15 человек (2,8%).

Целевые значения кальциемии были достигнуты у 44,6% пациентов, фосфатемии — у 54,7%. При анализе

ассоциированных осложнений структурная патология почек в виде нефрокальциноза и нефролитиаза наблюдалась у 33,4 и 10,7% соответственно; снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) до хронической болезни почек 3а–5 стадий — у 17,4%. Катаракта диагностирована в 34,7% случаев. Анализ получаемой терапии показал, что более 70,4% пациентов получали «классическую» комбинацию препаратов активных метаболитов витамина D и кальция. Дополнительные препараты (магния, рекомбинантного человеческого паратгормона (рчПТГ), тиазидные диуретики) назначались в 5,9% случаев [1, 2].

В 2021 г. была разработана и в последующем внедрена система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) — информационная система, предназначенная для помощи практикующим специалистам в решении клинических задач. СППВР базируется на утвержденных федеральных клинических рекомендациях и позволяет на основании анализа внесенной информации о пациенте сообщить пользователям о ее корректности, наличии/отсутствии осложнений, оценить назначенную схему терапии, предупредив о недопустимых комбинациях препаратов, а также напомнить о необходимости дообследования пациента [5].

В настоящее время на базе специализированного отделения разработана уникальная математическая модель «Способ индивидуализированного подбора и прогнозирования доз лекарственных препаратов для лечения пациентов с хроническим ГПТ». Данная модель представляет собой СППВР на основании ансамблевого метода машинного обучения (ExtraTreesRegressor). Разработанный алгоритм позволяет прогнозировать изменения дозы препаратов альфакальцидола и/или карбоната кальция и/или колекальциферола на основе анализа обработанных данных и дает рекомендации по необходимой коррективке терапии для достижения целевого уровня общего кальция в крови [6]. После валидации модель будет также интегрирована в клиническую практику.

Расширение Базы данных крайне важно для пополнения сведений о распространенности и заболеваемости ГПТ в РФ. Изучение анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик заболевания у пациентов в российской популяции — важный этап на пути оптимизации лечения и диагностики. Проведенный анализ указывает на недостаточный лабораторный контроль за заболеванием, а также охват пациентов в отношении скрининга долгосрочных осложнений. Решение указанной проблемы возможно путем совершенствования действующих клинических рекомендаций, а также повышения осведомленности врачей и пациентов.

В феврале 2026 г. согласно решению Минздрава России тяжелые формы хронического ГПТ (коды по МКБ-10: E20.0, E20.8, E20.9, E31.0, E89.2) признаны в России редким (орфанным) заболеванием, что позволяет этой группе пациентов рассчитывать на поддержку государства в получении необходимого дорогостоящего лечения [7].

Проведенный в 2024–2025 гг. в шести регионах России пилотный скрининг кальциемии показал высокую распространенность гипокальциемии (до 20%) среди населения. Для своевременной диагностики патологии минерального обмена, в том числе ГПТ, целесообразно внедрить массовое скрининговое исследование кальция крови в рамках диспансеризации населения России.

По мнению экспертов, в настоящее время **основными направлениями дальнейшей работы в данной области являются:**

- необходимость внедрения скрининга кальциемии и повышение доступности анализа кальция крови в рамках диспансеризации населения России;
- пополнение эпидемиологических данных по ГПТ, подключение новых медицинских учреждений к ведению Базы данных;
- повышение информированности врачей и пациентов о заболевании, в том числе о рисках его развития после операций в области шеи, проведение образовательных мероприятий и научно-практических конференций, как во врачебном, так и пациентском сообществах;
- активный мониторинг пациентов с ежегодным проведением необходимых лабораторных и инструментальных исследований согласно действующим клиническим рекомендациям.

НОВОЕ В МЕЖДУНАРОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Первые клинические рекомендации по ГПТ были приняты на первой международной конференции по ГПТ, проведенной во Флоренции в мае 2015 г. Европейским сообществом эндокринологов (European society of endocrinology, ESE) и Американской ассоциацией клинических эндокринологов (American association of clinical endocrinologists, AACE) [8]. Обновления произошли в 2025 г., так как за этот период времени сильно изменились методы ведения пациентов, а также были накоплены знания о тяжести этого заболевания и его осложнений, появились прорывные медицинские технологии [9].

В соответствии с положениями клинических рекомендаций ESE 2025 г. основные принципы ведения пациента с ГПТ заключаются в персонализированном подходе с оптимизацией качества жизни, минимизацией симптомов гипокальциемии и улучшением долгосрочного прогноза. Лечение должно быть индивидуальным и ориентированным на общее самочувствие пациента, а решения должны приниматься с учетом индивидуальной реакции пациента и клинических симптомов. Принципиальным отличием от руководства 2015 г. стало более активное обсуждение рекомбинантных форм ПТГ в лечении пациентов с хроническим ГПТ. Руководство 2025 г. рекомендует заместительную терапию ПТГ у лиц

с хроническим ГПТ, у которых сохраняются признаки или симптомы заболевания, несмотря на оптимизацию лечения с помощью традиционной терапии, включая стойкую гиперфосфатемию и гиперкальциурию, а также отмечается ухудшение качества жизни и снижение функции почек [9].

Стоит отметить, что возможности рекомбинантной терапии ПТГ также обсуждаются другими эндокринологическими сообществами. Группа восточноевропейских экспертов (Misiorowski et al.) рекомендует рассматривать возможность заместительной терапии препаратами ПТГ у пациентов, у которых на стандартном лечении заболевание не поддается адекватному контролю [10]. В итальянском руководстве (Guidelines on the therapeutic management of post-surgical hypoparathyroidism in adults, Istituto Superiore di Sanità, 2025) указано, что терапия рчПТГ позволяет достичь стойкой нормокальциемии, стабилизировать уровень фосфора крови, улучшить общее состояние пациентов и позволяет им в большинстве случаев уменьшить зависимость или стать независимыми от стандартной терапии [11]. Согласно рекомендациям турецкого профессионального сообщества (Turkish Society of Endocrinology and Metabolism Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases, 2025), заместительная терапия препаратами ПТГ может быть назначена пациентам, которые не могут достичь целевых показателей при стандартном лечении, плохо переносят его или у которых развиваются острые или хронические осложнения основного заболевания [12].

Таким образом, большинство международных экспертных сообществ сходятся во мнении, что лечение хронического ГПТ должно быть персонализированным и ориентированным на качество жизни и долгосрочный прогноз пациентов. Заместительная терапия рчПТГ способствует увеличению эндогенного активированного витамина D, восстанавливает почечную реабсорбцию кальция и выведение фосфатов с мочой, что позволяет достичь оптимального компромисса между минимизацией симптомов гипокальциемии и риском побочных эффектов лечения, таких как гиперкальциурия или гиперфосфатемия.

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГУ ГИПОПАРАТИРЕОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ В РОССИИ. АКТУАЛЬНОСТЬ ИННОВАЦИЙ И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО АЛЬЯНСА

В настоящее время преобладающей формой заболевания остается хронический послеоперационный ГПТ (более 70% пациентов), диагноз устанавливают на основании сохранения гипокальциемии в сочетании с неадекватно низким показателем паратгормона при отсутствии лекарственной терапии спустя 6 и более месяцев после хирургического вмешательства на органах шеи [13]. Однако у части больных (до 7,4%) после операции функциональная активность околощитовидных желез восстанавливается в течение 12-ти и даже более месяцев после операции, в связи с чем вопрос о сроке установления диагноза хронического ГПТ остается дискуссионным и требует пересмотра в новом проекте клинических рекомендаций в 2027 г.

Особое внимание уделяется проблеме «неконтролируемого» ГПТ, связанной не только с трудностями достижения целевых показателей кальция-фосфорного обмена, но и с долгосрочными осложнениями заболевания и его терапии, сохраняющимися симптомами гипокальциемии и снижением качества жизни пациентов.

Для стратификации пациентов важно учитывать общепринятые целевые диапазоны параметров (концентрации кальция, фосфора крови, суточной кальциурии) для оценки компенсации ГПТ. Диагностика состояний компенсации и декомпенсации обычно не вызывает затруднений, тогда как группа субкомпенсации остается наименее изученной и представляет сложность для клинической оценки. В связи с этим научный и практический интерес представляет изучение группы пациентов в стадии субкомпенсации, где нормокальциемия сочетается с гиперфосфатемией и/или превышением целевых показателей кальция в суточной моче. Выделение специфических лабораторных изменений у этой категории пациентов позволит оптимизировать динамическое наблюдение и своевременно корректировать терапию для профилактики поздних осложнений.

Важно отметить, что особое внимание к группе с субкомпенсацией обусловлено также необходимостью выявления «скрытых» эпизодов гипо-/гиперкальциемий и персонализированного подбора терапии с указанием индивидуальной кратности и времени приема препаратов. Достижение этой цели возможно благодаря разработке и внедрению в клиническую практику суточного профиля кальциемии (12-кратное исследование уровня альбумин-скорректированного кальция крови в сутки) [14]. Данный подход является инновационным и был интегрирован в клинические рекомендации по ГПТ при пересмотре в 2025 г. [13].

Помимо регулярного лабораторного контроля, пациентам с хроническим ГПТ рекомендуется периодическая оценка структурных и функциональных изменений почек, а также оценка органов зрения. Неоптимальный лабораторный контроль, эпизоды гипо- и гиперкальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии способствуют развитию и прогрессированию и других ассоциированных осложнений (кальцификация структур головного мозга и неврологические нарушения, патология сердечно-сосудистой системы и др.). Это диктует необходимость формирования междисциплинарной врачебной команды для оптимизации ведения пациентов с ГПТ.

Большой проблемой остается неудовлетворительное качество жизни большей части пациентов с хроническим ГПТ, их низкая социальная активность. По результатам российского исследования, пациенты с ГПТ имеют сниженные показатели качества жизни по опроснику SF-36 и большую склонность к развитию астении по опроснику MFI-20. В основном на качество жизни пациентов влияет количество принимаемых таблеток в сутки, что согласуется с результатами зарубежных исследований [15–19]. Также отмечено, что длительность заболевания сама по себе не способствовала снижению качества жизни, а напротив, была ассоциирована с хорошими показателями, что может быть объяснено большей осведомленностью о течении заболевания и формированием адаптации пациентов к нему. В связи с этим создание

и проведение образовательных школ для пациентов является актуальным направлением работы медицинских специалистов.

Эксперты сошлись во мнении, что **для оптимизации диагностики и долгосрочного мониторинга пациентов с ГПТ целесообразно:**

- пересмотреть определение хронического послеоперационного ГПТ с установлением диагноза при сохранении гипокальциемии в сочетании с неадекватно низким показателем ПТГ спустя 12 и более месяцев после хирургического вмешательства на органах шеи;
- адаптировать лечение пациентов с ГПТ на поддержание целевых показателей кальция-фосфорного обмена во избежание развития поздних осложнений (уровня альбумин-скорректированного кальция на нижней границе референсного диапазона лаборатории у пациентов без клинических симптомов гипокальциемии, сывороточного фосфора в пределах референсного диапазона лаборатории, суточной экскреции кальция с учетом гендерных различий, 25(OH) витамина D как в общей популяции);
- проводить суточное мониторирование кальция крови в случаях диагностики субкомпенсации заболевания для подбора персонализированной терапии;
- продолжить изучение спектра сердечно-сосудистой, психо-неврологической и костной патологии у пациентов с ГПТ для уточнения факторов, способствующих их развитию и прогрессированию;
- сформировать междисциплинарную команду специалистов для согласования лечения пациентов с длительным осложненным течением ГПТ;
- проводить образовательные школы для врачей и пациентов с хроническим ГПТ, направленные на поддержание достаточного уровня их информированности о заболевании и приемлемого качества жизни.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИПОПАРАТИРЕОЗА В РОССИИ

Классическая схема терапии хронического ГПТ представляет собой комбинацию пероральных препаратов витамина D и его аналогов и солей кальция. Цель терапии — достижение оптимальных значений кальциемии и фосфатемии в условиях недостаточного поступления кальция с пищей. Для коррекции гиперкальциурии в некоторых случаях могут применяться тиазидные диуретики. Средние суточные дозы альфа-кальцидола/кальцитриола у большинства (до 93%) пациентов составляют 0,5–3,0 мкг/сут, препаратов кальция — 1000–2000 мг/сут [13].

Терапия препаратами витамина D и его производными в сочетании с препаратами кальция способствует уменьшению симптомов гипокальциемии. Однако порядка 10–15% пациентов не достигают компенсации состояния даже на фоне приема рекомендованных доз препаратов витамина D и кальция (препараты кальция ≥ 3000 мг/сут, препараты альфакальцидола ≥ 4 мкг/сут, кальцитриола ≥ 2 мкг/сут). Дальнейшее увеличение доз препаратов ассоциировано как со снижением качества жизни пациентов (прием большого количества препаратов в течение дня), так и с повышением риска долгосрочных осложнений ГПТ. Предрасполагающими факторами

к неудовлетворительной компенсации ГПТ являются синдром мальабсорбции, высокие дозы препаратов кальция, способствующие констипации. При некоторых генетически обусловленных и редких формах заболевания (аутоиммунном ГПТ, синдроме Ди-Джорджи, синдроме Бараката, синдроме Саньяд-Сакати и др.) достижение устойчивой компенсации остается сложной клинической задачей. Для этих пациентов характерна тяжелая гипокальциемия с жизнеугрожающими гипокальциемическими кризами, они нуждаются в постоянном наблюдении специалистов, частых госпитализациях, теряют трудоспособность.

По экспертным расчетам, исходя из данных Росстата и Базы данных клинико-эпидемиологического мониторинга, ожидаемое количество пациентов с тяжелыми формами хронического ГПТ (включая аутоиммунный изолированный ГПТ, генетические варианты изолированного ГПТ, ГПТ в составе поликомпонентных генетических заболеваний, идиопатический ГПТ и хронический послеоперационный ГПТ, не контролируемый на стандартной терапии) составляет 2,99–4,8 случая на 100 000 населения.

В случае тяжелых форм заболевания в настоящее время по решению врачебной комиссии специализированного центра может быть рассмотрен вопрос о назначении терипаратида. Терипаратид — единственный доступный на сегодняшний день в России препарат рчПТГ, зарегистрированный в качестве средства анаболической антиостеопоротической терапии. Накоплены данные долгосрочного применения терипаратида у взрослых и детей с хроническим ГПТ. Терапия рчПТГ способствовала снижению потребности в препаратах витамина D и кальция, положительной динамике маркеров костного ремоделирования [20–23]. Однако оценка безопасности препарата в разных возрастных группах нуждается в уточнении посредством проведения крупных рандомизированных клинических исследований.

Перспективной и патогенетически обоснованной терапией для таких пациентов могут стать дорогостоящие препараты рчПТГ/агонисты рецептора ПТГ. Однако эти препараты в РФ не зарегистрированы, что существенно ограничивает их доступность для пациентов. Внесение тяжелых форм хронического послеоперационного и генетически обусловленного ГПТ в официальный перечень орфанных заболеваний в 2026 г. позволит обеспечить пациентам своевременное и адекватное лечение, а также повысит качество и продолжительность их жизни.

В рамках совершенствования лечения пациентов с ГПТ эксперты предлагают:

- обеспечить государственную поддержку пациентам с тяжелыми формами хронического ГПТ, в том числе в беспрепятственном обеспечении их дорогостоящими лекарственными препаратами рчПТГ;
- закрепить право назначения и инициации терапии препаратами рчПТГ специализированным отделением ведущих научно-исследовательских эндокринологических центров РФ;
- расширить участие в международных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов для заместительной терапии ГПТ, в том числе среди детской популяции пациентов.

НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГИПОПАРАТИРЕОЗА: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ. ТРАНСКОН ПТГ: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В рамках Совета было представлено сообщение приглашенного международного эксперта профессора Дилек Гогаш Явуз (Турция), в котором она поделилась международным опытом заместительной терапии, результатами клинических исследований и накопленным личным опытом успешного ведения пациентов с хроническим ГПТ с применением инновационного аналога ПТГ (препарат палопегтерипаратид, ТрансКон ПТГ).

Благодаря инновационной технологии ТрансКон (ориг. TransCon — transient conjugation) биологические свойства (строение, кинетика) препарата обеспечивают его эффективное действие при однократном ежедневном применении. ТрансКон-технология — уникальный механизм временного связывания инертного носителя с исходным лекарственным средством известного биологического действия. Палопегтерипаратид — это молекула-предшественник с замедленным высвобождением активного ПТГ1-34 предназначенная для поддержания концентрации ПТГ в крови в физиологическом диапазоне в течение 24 часов. После подкожного введения палопегтерипаратида свободный ПТГ медленно высвобождается в системный кровоток, обеспечивая его стабильную концентрацию в крови в течение суток, что приводит к поддержанию адекватной концентрации кальция крови и устраняет необходимость применения активных форм витамина D и препаратов кальция [24].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 2-й фазы PaTH Forward оценивалась эффективность палопегтерипаратида (TransCon PTH) у 59 пациентов с ГПТ (послеоперационным, аутоиммунным, генетическим или идиопатическим). Все участники исходно получали активный метаболит витамина D и препараты кальция. Дизайн исследования предполагал 4-недельный слепой период (дозы препарата 15, 18, 21 мкг или плацебо) и далее 22-недельное открытое продление с коррекцией терапии. Первичной конечной точкой в конце 4-недельного слепого периода являлось стойкое поддержание нормокальциемии, уменьшение степени кальциурии в утренней порции мочи, а также снижение не менее чем на 50% или прекращение приема всех активных добавок витамина D и сокращение приема кальция максимум до 1000 мг/день. К 4-й неделе 50% пациентов на TransCon PTH достигли цели (нормокальциемия, снижение кальциурии, отмена/сокращение витамина D и кальция ≤ 1000 мг/сут) против 15% на плацебо ($p < 0,03$), а 50% полностью отказались от активного витамина D и снизили потребление кальция. К 26-й неделе 91% участников полностью прекратили прием активного витамина D и снизили потребление кальция (≤ 500 мг/сут). 76% полностью отказались от всех препаратов. Также отмечалось снижение кальциурии с 415 мг/сут до 178 мг/сут ($n=44$), при сохранении нормофосфатемии, улучшение качества жизни согласно опроснику SF-36. Серьезных побочных эффектов или случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений не отмечалось [25].

По результатам исследования третьей фазы PaTHway Trial 93% (57/61) участников, получавших лечение изучаемым препаратом, смогли отказаться от стандартной терапии ГПТ — активных аналогов витамина D и препаратов кальция в терапевтических дозах. Использование палогеттерипаратида было ассоциировано с достижением физиологических значений суточной кальциурии, а также с лучшими результатами показателей, отражающих качество жизни [26, 27].

Таким образом, палогеттерипаратид в настоящее время является единственным доступным аналогом ПТГ, одобренным ЕМА и FDA для лечения хронического ГПТ. Отмечаются значительные положительные эффекты лечения данным препаратом, в первую очередь коррекция гиперкальциурии и гиперфосфатемии. Тем не менее, по результатам клинических испытаний и рутинной врачебной практики, международная рабочая группа по разработке клинических рекомендаций признает, что долгосрочные данные о безопасности и исходах (например, о частоте переломов, состоянии сердечно-сосудистой системы, почек) пока отсутствуют.

В рамках новой технологии терапии ГПТ ТрансКон ПТГ эксперты предлагают:

- при дальнейших клинических исследованиях акцентировать внимание на безопасности и долгосрочных последствиях применения препарата, в первую очередь со стороны сердечно-сосудистой системы и костной ткани, в том числе риске низкоэнергетических переломов;
- отслеживать опыт долгосрочного применения препарата в реальной клинической практике;
- расширить участие в международных клинических исследованиях, в том числе на детской популяции пациентов с ГПТ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ГОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГПТ В РОССИИ

Экспертами единогласно отмечено, что заместительная терапия ГПТ имеет несомненное преимущество перед стандартной терапией препаратами витамина D и его аналогами и препаратами кальция (симптоматическое лечение), как в отношении поддержания целевых показателей кальций-фосфорного обмена, так и влияния на субъективное самочувствие и качество жизни пациентов. По аналогии с инсулинозависимым сахарным диабетом хронический ГПТ предполагает пожизненное лечение, в связи с чем пациенты, особенно с тяжелыми формами заболевания, нуждаются в государственной поддержке по обеспечению лекарственными препаратами.

В связи с отсутствием отечественных препаратов ПТГ важным является расширение международного сотрудничества по проблеме хронического ГПТ, накопление опыта проведения международных клинических исследований применения лекарственных препаратов как

среди взрослых, так и среди детей. ТрансКон ПТГ палогеттерипаратид, одобренный ЕМА и FDA, в настоящее время может являться наиболее перспективным лекарственным средством для заместительной терапии хронического ГПТ в России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И РЕЗЮМЕ ПО ИТОГАМ СОВМЕСТНОГО ЗАСЕДАНИЯ

По обсужденным вопросам хронического ГПТ эксперты пришли к следующим выводам и заключениям.

1. Целесообразно внедрить массовое скрининговое исследование кальция крови в рамках диспансеризации населения России для своевременной диагностики патологии минерального обмена, в том числе ГПТ.
2. Необходимо продолжать эпидемиологические исследования по ГПТ, в том числе с подключением новых регионов к всероссийской Базе данных клинико-эпидемиологического мониторинга для формирования более полной картины заболевания.
3. Важным аспектом является повышение информированности врачей о необходимости комплексного мониторинга пациентов с ГПТ с регулярным проведением лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с современными клиническими рекомендациями.
4. Формирование междисциплинарных команд для согласованного лечения пациентов с осложненным течением ГПТ, а также проведение образовательных мероприятий как для медицинских специалистов, так и для пациентов, будут способствовать улучшению качества диагностики, контроля и лечения ГПТ.
5. Необходимо совершенствовать подходы к терапии ГПТ, включая разработку заместительной терапии препаратами ПТГ, в том числе и отечественного производства, для профилактики поздних осложнений заболевания.
6. Экспертный совет подчеркивает необходимость государственной поддержки пациентов с тяжелой формой ГПТ, а также расширения участия в международных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов для заместительной терапии, как наиболее эффективной стратегией лечения хронического ГПТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ковалева Е.В., Салимханов Р.Х., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Першина-Милиутина А.П., и др. Осложнения хронического гипопаратиреоза по результатам анализа данных Всероссийского регистра. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2024. — Т.20. — №1. — С.30-40. [Kovaleva EV, Salimkhanov RK, Elfimova AR, Eremkina AK, Pershina-Miliutina AP, et al. Complications of chronic hypoparathyroidism according to analysis database Russian Registry. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(1):30-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12792>
- Салимханов Р.Х., Ковалева Е.В., Елфимова А.Р., Еремкина А.К., Першина-Милиутина А.П., и др. Клинический портрет пациентов с хроническим гипопаратиреозом по данным Всероссийского регистра. // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2024. — Т.20. — №2. — С.27-37. [Salimkhanov RK, Kovaleva EV, Elfimova AR, Eremkina AK, Pershina-Miliutina AP, et al. Clinical profile of patients with chronic hypoparathyroidism according to the All-Russian registry. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(2):27-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket12802>
- Kovaleva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, Krupinova JA, Bibik EE, et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front. Endocrinol*. 13:800119. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800119>
- Хронический гипопаратиреоз: предикторы развития осложнений заболевания и персонализация ведения пациентов. Ковалева Е.В. — Дисс. на соискание уч. ст. к.м.н., 2022 г. [Hronicheskiy gipoparatireoz: prediktory razvitiya oslozhneniy zaboolevaniya i personalizaciya vedeniya pacientov. Kovaleva EV. — Diss. na soiskanie uch. st. k.m.n., 2022 g. (In Russ.)]
- Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Айнетдинова А.Р., Милиутина А.П., Мокрышева Н.Г. Первый российский регистр гипопаратиреоза с системой поддержки принятия врачебных решений. // *Проблемы эндокринологии*. 2021. — Т. 67. — № 4. — С. 8-12. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Ajnetdinova R, Miliutina P, Mokrysheva NG. The Russian registry of chronic hypoparathyroidism and clinical decision support system integration. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):8-12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12796>
- Способ индивидуализированного подбора доз лекарственных препаратов для лечения пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Мокрышева Наталья Георгиевна, Еремкина Анна Константиновна, Ковалева Елена Владимировна, Елфимова Алина Ринатовна, Першина-Милиутина Анастасия Павловна. Патент на изобретение №2861630, 6 мая 2026 г. [Sposob individualizirovannogo podbora doz lekarstvennykh preparatov dlya lecheniya pacientov s hronicheskim gipoparatireozom. Mokrysheva Natal'ya Georgievna, Eremkina Anna Konstantinovna, Kovaleva Elena Vladimirovna, Elfimova Alina Rinatovna, Pershina-Milyutina Anastasiya Pavlovna. Patent na izobretenie №2861630, 6 maya 2026 g. (In Russ.)]
- Перечень редких (орфанных) заболеваний, Минздрав России, от 14 апреля 2026 года, <https://minzdrav.gov.ru/documents/9863-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, et al; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-20. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>
- Bollerslev J, Buch O, Cardoso LM, Gittos N, Houillier P, et al. Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Treatment of Chronic Hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol*. 202;193(5):G49-G78. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf222>
- Misiorowski W, Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Ruchała M, Zgliczyński W, et al. Treatment of hypoparathyroidism (HypoPT): Position Statement of the Expert Group for Polish Society of Endocrinology - update 2026. *Endokrynol Pol*. 2026;77(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.5603/ep.110591>
- Guidelines on the therapeutic management of post-surgical hypoparathyroidism in adults. Association of Endocrinologists (AME), Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Orthopedics and Traumatology (SIOT), Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMS), Italian Society of Endocrine Surgery (SIUEC), Istituto Superiore di Sanità, 2025
- Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. Turkish Society of Endocrinology and Metabolism, 2025
- Клинические рекомендации по гипопаратиреозу у взрослых. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2025 г. [Klinicheskie rekomendacii po gipoparatireozu u vzroslykh. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2025 g.]
- Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Серия клинических случаев. // *Ожирение и метаболизм*. 2021. — Т. 18. — № 2. С. 175-179. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Daily calcium profile in diagnosis of hypo- and hypercalcemia in patients with chronic hypoparathyroidism. clinical case series. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):175-179. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12729>
- Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Хронический гипопаратиреоз: клиническая картина, осложнения заболевания и влияние на качество жизни. *Focus Эндокринология*. 2023. — Т. 4. — № 1. — С. 78-83. [Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Chronic hypoparathyroidism: clinical manifestations, complications and impact on the quality of life. *FOCUS. Endocrinology*. 2023;4(1):78-83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-27>
- Arlt W, Fremerey C, Callies F, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. Published online February 1, 2002:215-222. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460215>
- Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(7):1440-1448. doi: 10.1002/jbmr.2812
- Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(6):838-847. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13593>
- Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(2):159-168. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14128>
- Winer KK, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J. Clin. Endocrinol. Metab. United States*. 2003;88(9):4214-4220. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021736>
- Marcucci G, et al. Chronic hypoparathyroidism and treatment with teriparatide. *Endocrine*. 2021;72(1):249-259. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02577-x>
- Winer KK, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;93(9): 3389-3395. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2552>
- Winer KK, et al. Long-Term Parathyroid Hormone 1-34 Replacement Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J. Pediatr. Elsevier Inc*. 2018;203(391-399):e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.010>
- Karpf DB, Pihl S, Mourya S, Mortensen E, Kovoer E, Markova D, Leff JA. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled First-In-Human Phase 1 Trial of TransCon PTH in Healthy Adults. *J Bone Miner Res*. 2020;35(8):1430-1440. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4016>
- Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):e372-e385. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab577>
- Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res*. 2023;38(1):14-25. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4726>
- Bart L Clarke, Aliya A Khan, Mishaella R Rubin, Peter Schwarz, Tamara Vokes, et al., Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2025;110(4):951-960. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae693>

Рукопись получена: 02.07.2026. Одобрена к публикации: 10.07.2025. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ковалева Елена Владимировна**, к.м.н. [Elena V. Kovaleva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9258-2591>; SPIN-код: 7387-6791; e-mail: hypopara.enc@gmail.com

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

Бардымова Татьяна Прокопьевна, д.м.н., профессор [Tatiana P. Bardymova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4241-2217>; SPIN-код: 6151-1430; e-mail: tpbardymova@mail.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; SPIN-код: 8522-9466; e-mail: bibik.ekaterina@endocrincentr.ru

Еремкина Анна Константиновна, д.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; SPIN-код: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., профессор [Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>; SPIN-код: 3337-4071; e-mail: karonova@mail.ru

Крюкова Ирина Викторовна, к.м.н. [Irina V. Kryukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7876-5105>; SPIN-код: 7669-3010; e-mail: kiv200877@yandex.ru

Малая Ирина Павловна, к.м.н. [Irina P. Malaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5964-5725>; SPIN-код: 7839-8835; e-mail: malaya.irina@endocrincentr.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; SPIN-код: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [Leila S. Sozaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; SPIN-код: 9983-5662; e-mail: Leila.sozaeva@gmail.com

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н., доцент [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; SPIN-код: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Якимова Татьяна Васильевна [Tatiana V. Yakimova]; e-mail: yakimova68@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мокрышева Н.Г., Бардымова Т.П., Бибик Е.Е., Еремкина А.К., Каронова Т.Л., Ковалева Е.В., Крюкова И.В., Малая И.П., Петеркова В.А., Созаева Л.С., Шамхалова М.Ш., Якимова Т.В. Резолюция совместного заседания экспертного совета «Гипопаратиреоз в эпоху сложных задач и прорывных технологий» // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 10-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13805>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mokrysheva NG, Bardymova TP, Bibik EE, Eremkina AK, Karonova TL, Kovaleva EV, Kryukova IV, Malaya IP, Peterkova VA, Sozaeva LS, Shamkhalova MSh, Yakimova TV. Resolution of the Joint Meeting of the Expert Council "Hypoparathyroidism in the Era of Complex Problems and Breakthrough Technologies". *Problems of endocrinology*. 2026;72(4):10-17. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13805>

ОСОБЕННОСТИ БЕССИМПТОМНОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРААНГЛИОМЫ ПО ДАННЫМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ



© Д.В. Реброва^{1*}, С.Н. Фогт², Р.А. Черников¹, И.В. Слепцов¹, Е.А. Федоров¹, И.К. Чинчук¹, Ш.Ш. Шихмагомедов¹, Н.В. Ворохобина², Е.А. Згода¹, А.А. Семенов¹, В.Ф. Русаков¹, Л.М. Краснов¹

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

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

ОБОСНОВАНИЕ. Несмотря на то, что в классическом варианте феохромоцитомы и параанглиомы (ФХЦ/ПГ) характеризуются яркими клиническими признаками, существует категория пациентов, у которых это заболевание протекает бессимптомно. Несмотря на это, и при отсутствии клинических проявлений у больных с ФХЦ/ПГ сохраняется риск развития жизнеугрожающего гипертонического криза и других сердечно-сосудистых осложнений. Клинико-лабораторные и лучевые характеристики бессимптомной формы заболевания изучены недостаточно и представляют собой большой научный и практический интерес.

ЦЕЛЬ. Проанализировать клинико-лабораторные и лучевые характеристики бессимптомных ФХЦ/ПГ в сравнении с симптоматическими.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ включено 347 пациентов, прооперированных в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, с гистологически подтвержденной ФХЦ/ПГ. Ретроспективно проанализированы данные по демографическим характеристикам, анамнезу основного и сопутствующих заболеваний, проведена оценка результатов лабораторных исследований, а также компьютерной томографии (КТ) с контрастированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выборка пациентов с ФХЦ/ПГ включала 45 случаев без характерных клинических признаков гиперсекреции катехоламинов. В подгруппе бессимптомных больных в сравнении с остальными обнаружен более молодой возраст (43 [33; 51] против 48 [37; 57] лет), меньший максимальный размер опухоли (34 [27; 53] против 45 [34; 60] мм), более низкое соотношение метанефрин/норметанефрин (0,29 [0,10; 0,79] против 0,51 [0,09; 1,23]).

По данным КТ, в группе бессимптомной ФХЦ/ПГ пациенты имели несколько более высокие показатели рентгенологической плотности опухоли в артериальную, венозную и отсроченную фазы в сравнении с больными с симптоматическим заболеванием, однако абсолютный и относительный проценты вымывания контраста не различались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Более молодой возраст и меньший максимальный размер опухоли у пациентов с бессимптомными ФХЦ/ПГ в сравнении с симптоматическими свидетельствуют о том, что первый тип опухолей выявляется на более ранней стадии по сравнению со вторыми.

Более низкое усредненное соотношение метанефрин/норметанефрин может указывать на большую распространенность норадреналинергического типа секреции катехоламинов при бессимптомной форме ФХЦ/ПГ.

Выраженных различий, по данным визуализирующих методов диагностики, между бессимптомными и симптоматическими опухолями не обнаружено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; параанглиома; компьютерная томография; инциденталомы надпочечника; адреналэктомия.

FEATURES OF ASYMPTOMATIC PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA BASED ON CLINICAL-LABORATORY EXAMINATION AND COMPUTED TOMOGRAPHY

© Dina V. Rebrova^{1*}, Sergey N. Fogt², Roman A. Chernikov¹, Ilya V. Sleptsov¹, Elisey A. Fedorov¹, Igor K. Chinchuk¹, Shamil Sh. Shikhmagomedov¹, Natalya V. Vorokhobina², Ekaterina A. Zgoda¹, Arseny A. Semenov¹, Vladimir F. Rusakov¹, Leonid M. Krasnov¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Although pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs) classically present with distinct clinical signs, there is a category of patients with asymptomatic disease course. Despite the absence of clinical manifestations, these patients retain the risk of life-threatening hypertensive crisis and other cardiovascular complications. The clinical, laboratory, and imaging characteristics of asymptomatic PPGLs remain insufficiently studied and are of significant scientific and practical interest.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

AIM: To analyze the clinical, laboratory, and imaging characteristics of asymptomatic PPGLs compared to symptomatic ones.

MATERIALS AND METHODS: The analysis included 347 patients with histologically confirmed PPGL who underwent surgery at the Saint Petersburg State University Hospital. Retrospective analysis encompassed demographic data, medical history (primary and comorbid conditions), laboratory findings, and computed tomography (CT) data.

RESULTS: The PPGLs patient cohort included 45 cases without clinical signs of catecholamine hypersecretion. The asymptomatic subgroup, compared to symptomatic patients, exhibited younger age (43 [33; 51] vs. 48 [37; 57] years); smaller maximum tumor size (34 [27; 53] vs. 45 [34; 60] mm); lower metanephrine/normetanephrine ratio (0.29 [0.10; 0.79] vs. 0.51 [0.09; 1.23]).

CT imaging revealed slightly higher radiodensity values in asymptomatic PPGLs during arterial, venous, and delayed phases compared to symptomatic tumors. However, absolute and relative washout percentages did not differ significantly.

CONCLUSION: The younger age and smaller tumor size in asymptomatic PPGL patients suggest earlier detection of the disease compared to symptomatic cases. The lower metanephrine/normetanephrine ratio may indicate a higher prevalence of the norepinephrine-secreting phenotype in asymptomatic PPGLs. No pronounced differences were found in imaging characteristics between asymptomatic and symptomatic tumors.

KEYWORDS: pheochromocytoma 1; paraganglioma 2; tomography, X-ray computed 3; adrenal incidentaloma 4; adrenalectomy 5.

ОБОСНОВАНИЕ

Феохромоцитомы и параганглиомы (ФХЦ/ПГ) представляют собой нейроэндокринные опухоли, происходящие из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников или вненадпочечниковой параганглионарной ткани [1–3]. Клинические проявления ФХЦ/ПГ определяются способностью этих опухолей синтезировать и высвобождать катехоламины, воздействующие на адренергические рецепторы в различных тканях и органах [1]. Клиническая картина при ФХЦ/ПГ крайне вариабельна и включает множество симптомов, однако у большинства пациентов выявляются типичные клинические признаки, включающие головную боль, сердцебиение, чувство тревоги и профузное потоотделение [1]. В классическом варианте диагностический поиск обычно инициируется при выявлении у пациента высокой артериальной гипертензии, после чего в результате обследования выявляется катехоламин-продуцирующая опухоль. Однако так происходит далеко не всегда: существует категория пациентов с ФХЦ/ПГ, у которых заболевание протекает бессимптомно («клинически молчащие» опухоли) [2, 4, 5]. Такие случаи преимущественно являются инциденталомами надпочечников, то есть образованиями, выявляемыми случайно при проведении визуализирующих исследований по поводу других состояний (например, абдоминальной боли, мочекаменной болезни, пневмонии) или в рамках профилактического обследования.

Несмотря на отсутствие типичной симптоматики, у пациентов с бессимптомными ФХЦ/ПГ сохраняется риск развития жизнеугрожающего гипертонического криза. Такой криз может возникнуть спонтанно или быть спровоцированным хирургическим вмешательством. Подобные случаи острой гемодинамической нестабильности описаны в ряде исследований, когда у пациента с инциденталомой надпочечника криз развивался во время операции по поводу других заболеваний брюшной полости или непосредственно при выполнении адреналэктомии для удаления самой инциденталомы [6–10]. Описаны случаи острой сердечной недостаточности, жизнеугрожающей аритмии и остановки сердца на фоне бессимптомной ФХЦ [11, 12]. Таким образом, бессимптомные ФХЦ/ПГ представляют собой потенциально опасное для жизни заболевание, особенно учитывая тот факт, что без клинической симптоматики

вероятность установления верного диагноза значительно ниже. Учитывая редкость ФХЦ/ПГ, клинико-лабораторные и лучевые характеристики бессимптомной формы заболевания изучены недостаточно и представляют собой большой научный и практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности бессимптомной ФХЦ/ПГ по данным клинико-лабораторного обследования и компьютерной томографии (КТ) путем сравнения с симптоматическими опухолями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место исследования. Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (КВМТ СПбГУ).

Время исследования. С января 2011 по декабрь 2022 гг.

Исследуемые популяции

В анализ включено 347 пациентов, прооперированных в КВМТ СПбГУ за указанный период, с гистологически подтвержденной ФХЦ/ПГ.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Выборка пациентов сплошным способом.

Дизайн исследования

- одноцентровое,
- наблюдательное,
- ретроспективное,
- одномоментное,
- одновыборочное.

Методы

Ретроспективно собраны данные по демографическим характеристикам и весовым показателям пациентов (пол, возраст, рост, масса тела), анамнезу основного заболевания, значимым сопутствующим заболеваниям. Подробно проанализированы анамнестические данные по артериальной гипертензии. Бессимптомной

ФХЦ/ПГ считали гистологически подтвержденную опухоль при отсутствии выявленных симптомов гиперсекреции катехоламинов.

Проведена оценка данных лабораторных исследований по результатам анализов плазмы и/или мочи на общие нефракционированные метанефрины, а также на фракционированные общие и свободные метанефрин и норметанефрин [13].

Всем пациентам была проведена визуализация надпочечников при помощи КТ. В анализ включены только исследования, выполненные в КВМТ СПбГУ. Собранные данные включали максимальный размер новообразования, его локализацию, рентгенологическую плотность нативно, а также после введения 100 мл контрастного вещества, содержащего 370 мг йода, в артериальную фазу, венозную фазу и отсроченную фазу контрастирования (через 10 минут). Абсолютный и относительный проценты вымывания контраста (АПВК и ОПВК) рассчитывали по формулам:

$$\text{АПВК} = \frac{A - B}{A - C} \times 100\% ;$$

$$\text{ОПВК} = \frac{A - B}{A} \times 100\% ;$$

где A — плотность новообразования в артериальную фазу после введения контраста,

B — плотность новообразования через 10 минут после введения контраста,

C — нативная плотность новообразования.

Статистический анализ

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного пакета Statistica v. 10.0. Количественные данные представлены в виде Me [LQ; HQ], где Me — медиана, LQ — нижний квартиль, HQ — верхний квартиль.

Сравнение количественных переменных осуществлялось с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса либо двустороннего точного критерия Фишера при числе наблюдений в ячейках таблицы сопряженности менее пяти.

Этическая экспертиза

Исследование рассмотрено на заседании Комитета по биомедицинской этике КВМТ СПбГУ, протокол №08/25 от 17.07.2025. Учитывая ретроспективный характер исследования и отсутствие персональных идентификационных данных, неинтервенционный дизайн исследования, письменного согласия пациентов и специального одобрения этическим комитетом не требуется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включены данные 347 пациентов с ФХЦ/ПГ, из которых 45 имели бессимптомное заболевание, а 302 — симптоматическое (163 — с пароксизмальной формой, 15 — с постоянной, 124 — со смешанной).

Демографическая характеристика пациентов с ФХЦ/ПГ с симптоматическим и бессимптомным течением заболевания представлена в таблице 1.

Обследованные пациенты были сопоставимы по половому составу. Возраст на момент госпитализации по поводу ФХЦ/ПГ был меньше у пациентов с бессимптомной опухолью в сравнении с симптоматическим заболеванием. В первой группе пациентов также отмечены несколько более низкие масса тела и индекс массы тела (ИМТ).

У девяти пациентов опухоль была представлена параганглиомой вненадпочечниковой локализации, из них у семи имелись характерные симптомы заболевания, у двух они выявлены не были. При сравнении частот асимптоматического течения заболевания у пациентов с ФХЦ/ПГ не было выявлено значимых различий ($p=0,611$, точный двусторонний критерий Фишера).

В таблице 2 и на рисунке 1 представлены показатели артериального давления (АД) у пациентов с ФХЦ/ПГ. У пациентов с бессимптомной ФХЦ/ПГ закономерно отмечались значительно более низкие значения максимальных систолического и диастолического артериального давления в сравнении с пациентами с симптоматическим заболеванием, в то же время цифры рабочего АД были тоже несколько ниже.

У большинства пациентов КТ надпочечников была выполнена в КВМТ СПбГУ, в связи с чем доступна

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой

Показатель	Пациенты с бессимптомной ФХЦ/ПГ (n=45)	Пациенты с симптоматической ФХЦ/ПГ (n=302)	Значение p
Пол мужской	13 (28,9%)	93 (30,8%)	0,920*
Возраст при госпитализации, годы	43 [33; 51]	48 [37; 57]	0,040**
Рост, см	168 [159; 173]	166 [161; 172]	0,743**
Масса тела, кг	63 [58; 74]	70 [60; 84]	0,076**
Индекс массы тела, кг/м ²	23,1 [21,0; 25,8]	24,8 [22,2; 28,7]	0,033**

Примечание: * — критерий хи-квадрат с поправкой Йетса, ** — критерий Манна-Уитни.

Таблица 2. Показатели артериального давления у пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой

Показатель	Пациенты с бессимптомной ФХЦ/ПГ (n=45)	Пациенты с симптоматической ФХЦ/ПГ (n=302)	Значение p
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	135 [120; 147]	200 [170; 220]	<0,001*
Максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [80; 90]	110 [100; 120]	<0,001*
Рабочее систолическое АД, мм рт.ст.	120 [110; 120]	120 [120; 130]	0,007*
Рабочее диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [70; 80]	80 [70; 85]	0,061*

Примечание: * — критерий Манна-Уитни.

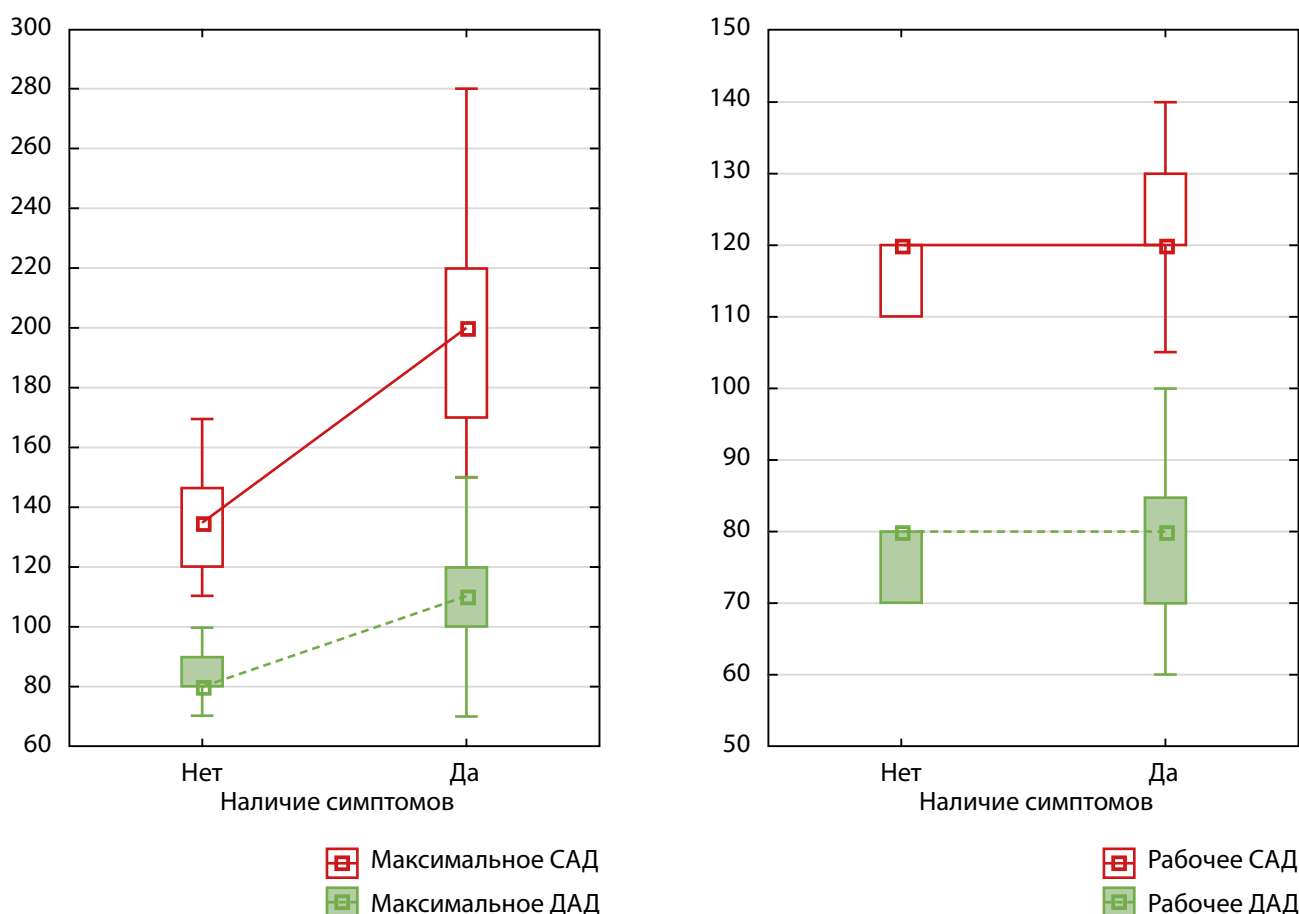


Рисунок 1. Максимальное и рабочее систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой.

Примечание: квадрат в прямоугольнике — медиана, границы прямоугольника — верхний и нижний квартили, усы — диапазон без выбросов.

к пересмотру и ретроспективному анализу. Основные показатели приведены в таблице 3.

Отмечено, что в группе бессимптомной ФХЦ/ПГ реже встречалась левосторонняя локализация опухоли, пациенты имели меньший размер неоплазии и более высокие показатели рентгенологической плотности новообразования в артериальную, венозную и отсроченные фазы в сравнении с больными с симптомным течением заболевания. Абсолютный процент вымывания контраста (АПВК) и относительный процент вымывания контраста (ОПВК) (рис. 2), частота однородной структуры опухоли по сравниваемым группам не различались.

Для исследовательской цели проанализированы показатели соотношения метанефрина и норметанефрина у пациентов, так как известно, что профиль опухолевой секреции влияет на клиническую картину заболевания. Поскольку определение метанефрина и норметанефрина пациентов проводилось множеством различных методов (в плазме или в моче, свободные или общие фракции), выборка бессимптомных ФХЦ/ПГ не позволила провести анализ в соответствии с каждым отдельным методом определения метанефринов. Тем не менее при допущении, что соотношение метанефрин/норметанефрин не зависит значимо от метода определения

Таблица 3. Показатели компьютерной томографии надпочечников у пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой

Показатель	Пациенты с бессимптомной ФХЦ/ПГ (n=45)	Пациенты с симптоматической ФХЦ/ПГ (n=302)	Значение p
Локализация опухоли: право-/лево-/двусторонняя	27/10/2	124/115/27	0,031*
Однородность структуры опухоли: однородная/неоднородная	26/38 (68,4%)	164/264 (62,1%)	0,566*
Максимальный размер опухоли, мм	34 [27; 53]	45 [34; 60]	0,008**
Нативная рентгенологическая плотность опухоли, HU	35 [25; 40]	30 [25; 37]	0,150**
Рентгенологическая плотность опухоли в артериальную фазу, HU	100 [75; 136]	89 [65; 116]	0,040**
Рентгенологическая плотность опухоли в венозную фазу, HU	105 [80; 124]	90 [75; 107]	0,013**
Рентгенологическая плотность опухоли в отсроченную фазу, HU	67 [57; 71]	60 [52; 70]	0,038**
Абсолютный процент вымывания контраста, %	52,9 [22,1; 72,8]	53,3 [15,8; 67,8]	0,624**
Относительный процент вымывания контраста, %	36,2 [12,5; 53,5]	34,1% [8,3; 45,8]	0,454**

Примечание: * — критерий хи-квадрат с поправкой Йетса, ** — критерий Манна-Уитни.

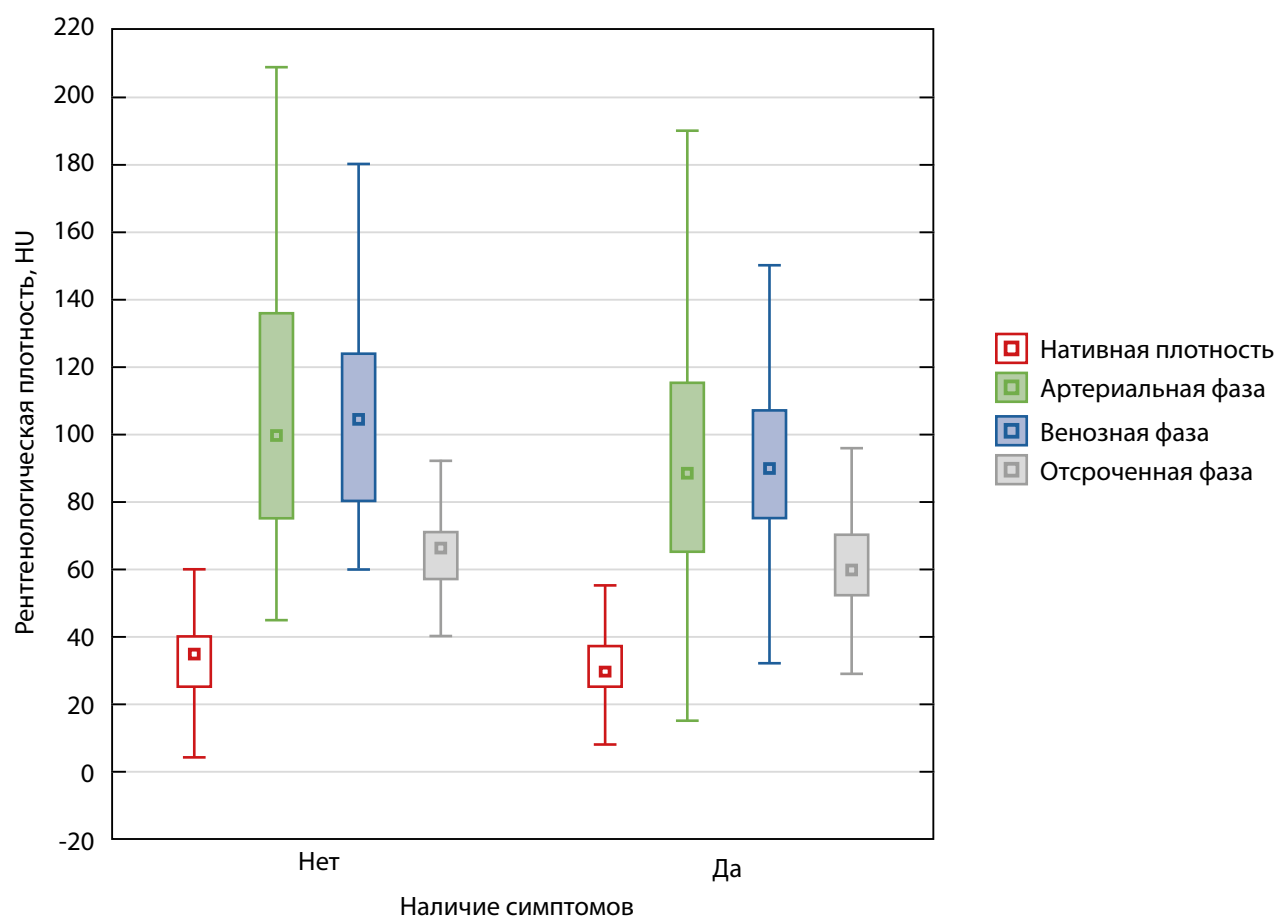


Рисунок 2. Нативная рентгенологическая плотность опухоли и ее динамика после введения контраста у пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой.

Примечание: квадрат в прямоугольнике — медиана, границы прямоугольника — верхний и нижний квартили, усы — диапазон без выбросов.

метанефринов, было возможно рассчитать общее соотношение метанефрин/норметанефрин для 30 пациентов с бессимптомной опухолью и для 186 с симптоматической. Для пациентов, у которых были доступны результаты определения метанефринов несколькими методами, использовано усредненное значение показателя.

Соотношение метанефрин/норметанефрин составило в группах бессимптомной и симптоматической ФХЦ/ПГ 0,29 [0,10; 0,79] и 0,51 [0,09; 1,23] соответственно. Несмотря на то, что показатели статистически значимо не различались ($p=0,359$, критерий Манна-Уитни), более высокие значения были отмечены во второй группе пациентов. В группе бессимптомной ФХЦ/ПГ максимальное значение соотношения метанефрин/норметанефрин составило 2,03, тогда как 32/186 (17,2%) человек с симптоматическими опухолями имели значение выше этого уровня ($p=0,022$, точный критерий Фишера).

Учитывая специфический тип секреторной активности у параганглиом, дополнительно проанализированы соответствующие показатели только у пациентов с ФХЦ. Соотношение метанефрин/норметанефрин составило в группах бессимптомной и симптоматической ФХЦ/ПГ 0,29 [0,10; 0,83] и 0,52 [0,10; 1,23] ($p=0,393$, критерий Манна-Уитни). В группе бессимптомной ФХЦ максимальное значение показателя составило 2,03, 28/182 (15,4%) человек с симптоматическими опухолями имели значение выше этого уровня ($p=0,031$, точный критерий Фишера). Таким образом, можно констатировать, что различия

по показателю соотношения метанефрин/норметанефрин действительны и для пациентов с ФХЦ без включения в анализ ПГ.

Изображения сканов четырехфазной КТ ФХЦ с различными типами секреции представлены на рисунках 3–5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ крупной выборки пациентов с ФХЦ/ПГ, включая бессимптомную форму заболевания. Стоит отметить, что литературные сведения по этой проблеме весьма скудные, что не дает возможность четко сопоставить результаты проведенного анализа с данными других авторов.

Согласно нашим данным, асимптоматическая ФХЦ/ПГ встречалась в 45 из 347 случаев (13,0%). При сравнении с выборкой из 230 больных в работе Тарбаевой Н.В. и соавт. бессимптомная форма встречалась существенно реже — только в 10 случаях (4,3%) [14].

При анализе демографических данных обращает на себя внимание более молодой возраст пациентов с бессимптомной ФХЦ/ПГ в сравнении с больными с симптоматическим заболеванием. У этих же пациентов отмечены меньшие значения массы тела и ИМТ. Последнее, вероятно, связано с более молодым возрастом пациентов, так как известно, что распространенность ожирения увеличивается с возрастом [15].

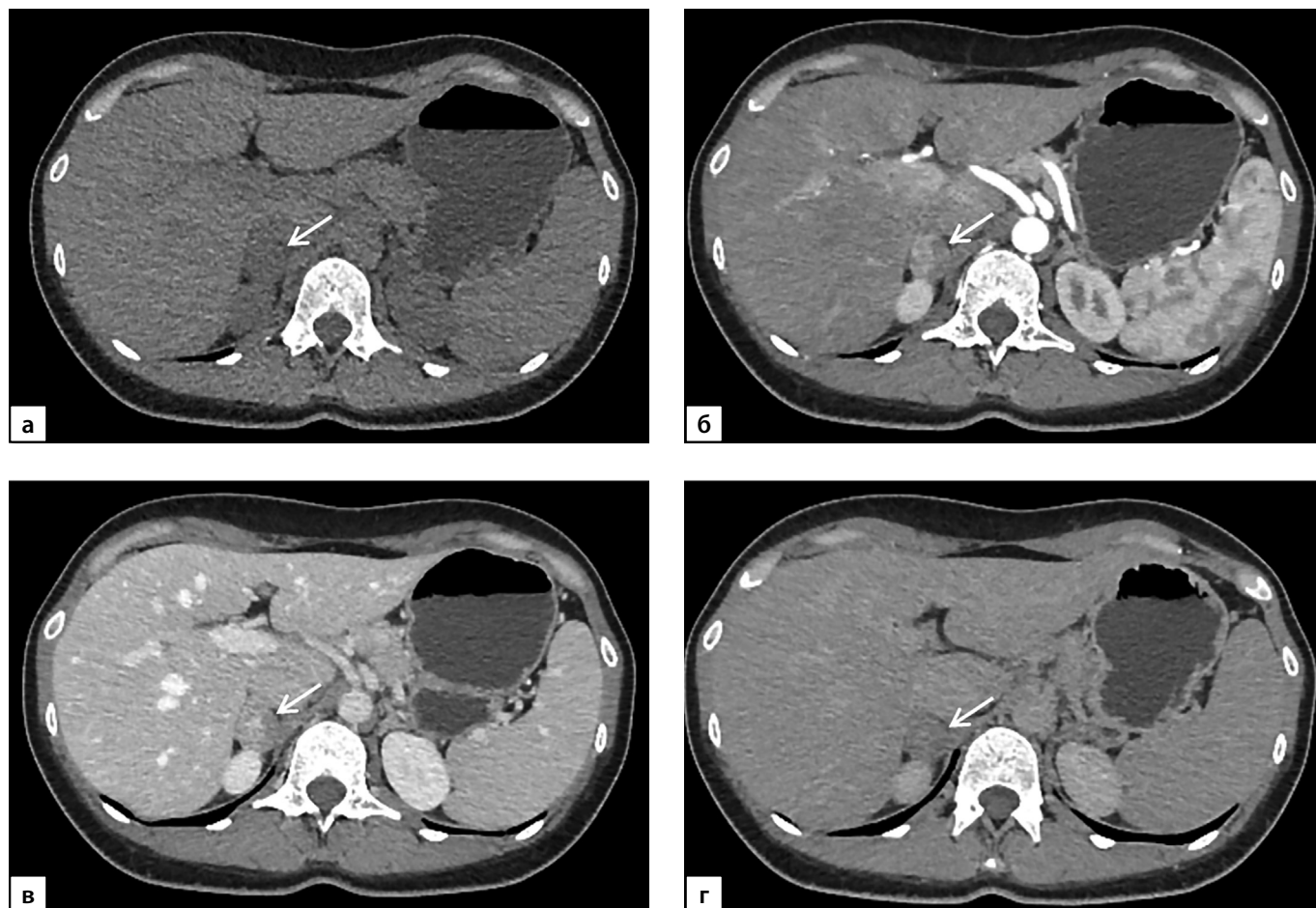


Рисунок 3. Феохромоцитома правого надпочечника размерами 26х20х26 мм, преимущественно метанефриновый тип секреции, бессимптомное течение. Компьютерная томография с контрастированием: а — нативная фаза, плотность 20 HU; б — артериальная фаза, плотность до 105 HU; в — венозная фаза, плотность до 145 HU; г — отсроченная фаза, плотность 50 HU.

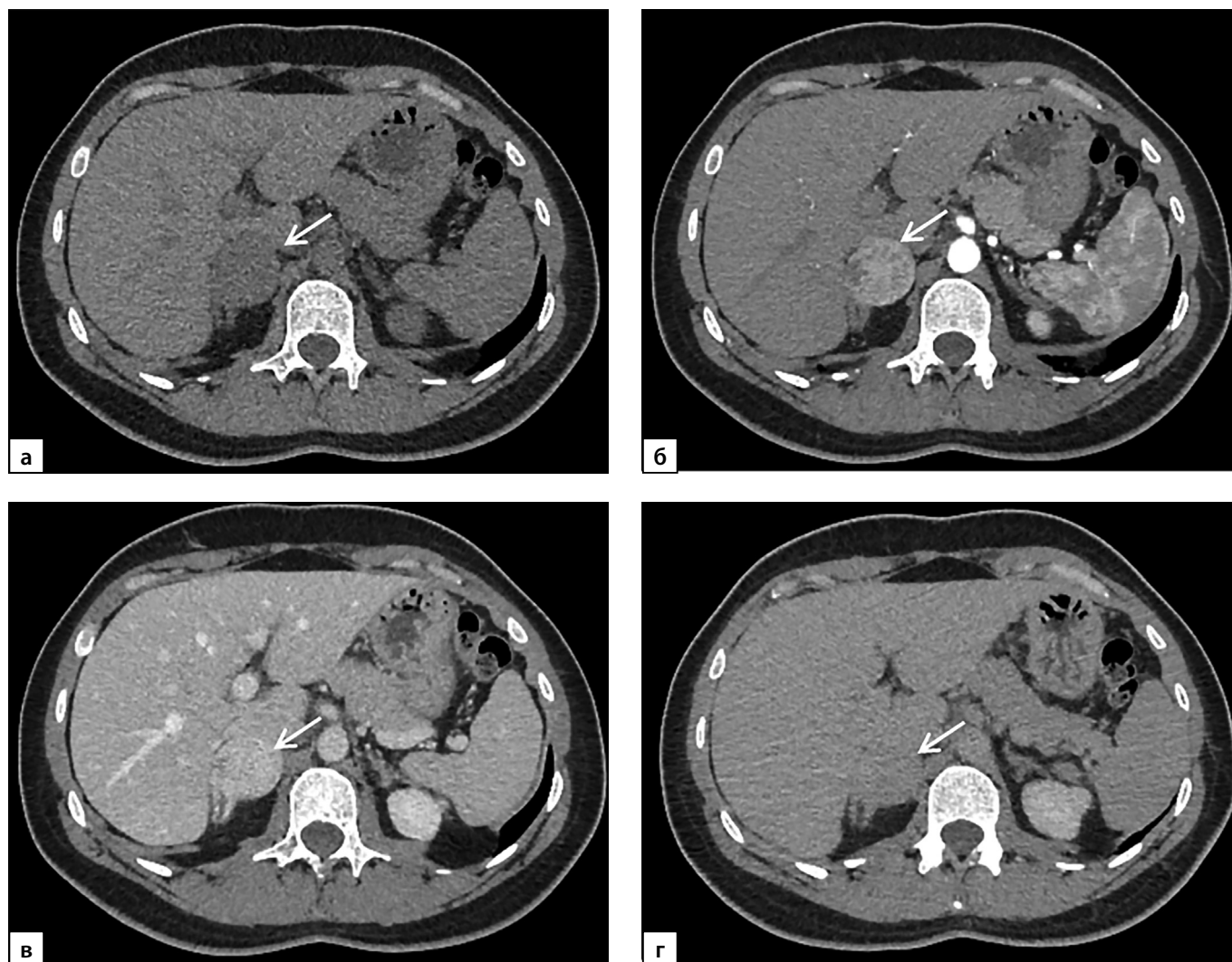


Рисунок 4. Феохромоцитома правого надпочечника размерами 45х38х32 мм, норметанефриновый тип секреции, бессимптомное течение. Компьютерная томография с контрастированием: а — нативная фаза, плотность до 35 HU; б — артериальная фаза, плотность до 106 HU; в — венозная фаза, плотность до 130 HU; г — отсроченная фаза, плотность до 82 HU.

Характер клинического течения заболевания, согласно полученным данным, оказался не связан с видом опухоли (надпочечниковая или вненадпочечниковая ФХЦ/ПГ). Тем не менее необходимо отметить, что такой вывод не может быть сделан достоверно, учитывая ограниченное число случаев параганглиом в анализе, а также наличие сведений в литературе о секреции параганглиомами преимущественно только норадреналина [16]. Также необходимо отметить: параганглиомы головы и шеи, которые имеют парасимпатическую природу и, как следствие, значительно отличаются по симптоматике от симпатических, в нашей выборке не встречались [2].

При анализе значений АД у пациентов с бессимптомной ФХЦ/ПГ отмечались значительно более низкие значения максимальных систолического и диастолического АД в сравнении с пациентами с симптоматическим заболеванием. Данная находка закономерна, учитывая, что основным проявлением ФХЦ/ПГ является именно повышение АД. Однако стоит отметить, что в группе больных с симптоматической формой опухоли встречались также нормотензивные пациенты, клиническая картина заболевания у которых проявлялась в виде пароксизмальных приступов тахикардии, ощущений нарушений ритма сердца, головных болях, головокружениях, тошноте, бо-

лях в животе или боку и т.д. Уровни рабочего АД оказались тоже несколько ниже у пациентов с бессимптомной опухолью, что может быть связано с более молодым возрастом пациентов (ниже распространенность гипертонической болезни), а также постоянной (фоновой) секрецией катехоламинов у пациентов с симптоматической ФХЦ/ПГ.

Согласно данным КТ, в исследуемой выборке несколько чаще встречалась правосторонняя локализация опухоли. Для пациентов с бессимптомным заболеванием отмечено более выраженное преобладание правосторонней локализации опухоли, чем для симптоматических опухолей. Поскольку в литературе отсутствуют сведения о значимом превалировании частоты поражения правого надпочечника [17, 18], а также ввиду отсутствия научного объяснения этому факту, вероятно, данная находка носит случайный характер и связана с относительно малым числом наблюдений.

Примечательно, что максимальный размер опухоли в случае бессимптомного течения оказался значительно меньше, чем при симптоматическом течении (медианный диаметр был меньше на 11 мм (24,4%), что примерно соответствует двукратному уменьшению объема опухоли). Следует отметить, что существует работа

Kim и соавт., в которой описано 8 случаев бессимптомной ФХЦ/ПГ. Все 8 опухолей имели размер более 4 см (средний размер 45 мм) [4]. Результаты настоящего исследования несколько контрастируют с этими данными, так как медиана размера опухоли в нашей выборке составила 34 мм. В то же время необходимо отметить, что на результаты исследования Kim могли повлиять крайне малая выборка и этнический фактор (исследование проведено в Корее), а также, возможно, особенности систем здравоохранения, например, частота выполнения визуализирующих исследований органов брюшной полости у населения.

Согласно результатам исследования, в группе бессимптомной ФХЦ/ПГ пациенты имели более высокие показатели рентгенологической плотности опухоли в артериальную, венозную и отсроченную фазы в сравнении с симптоматическим заболеванием, однако АПВК и ОПВК не различались. В сравнении с исследованием Kim и соавт. [4] в нашей выборке нативная плотность была выше (медиана 35 против среднего 25 HU), существенно выше оказались также АПВК (медиана 52,9 против среднего 29,0) и ОПВК (медиана 36,2 против среднего 17,7). Возможные причины расхождений для данных показателей указаны выше.

В литературных данных имеются указания о том, что наличие кровоизлияний и некрозов внутри опухоли

может способствовать снижению продукции катехоламинов даже при больших размерах новообразований [2], а также о том, что момент образования некроза или кровоизлияния может сопровождаться гипертоническими кризами [9, 10], т.е. симптоматические и бессимптомные опухоли могут различаться по показателю однородности структуры новообразования по данным КТ. Тем не менее, по результатам нашего исследования, доля опухолей с однородной структурой по данным КТ была примерно одинаковой у сравниваемых групп пациентов.

Анализ соотношения метанефрин/норметанефрин имеет свои ограничения, так как у разных пациентов он выполнялся разными методами. Тем не менее полученные данные могут указывать на более низкий показатель в случае бессимптомной ФХЦ/ПГ. Это может говорить о том, что преимущественно норадреналиnergический тип секреции катехоламинов может быть более распространен при бессимптомной ФХЦ/ПГ. Дополнительный проведенный анализ только на феохромоцитомах имел аналогичные результаты, что и с общей выборкой, а это в свою очередь показывает: включение в анализ параганглиом (которые обладают норадреналиновым типом секреции) не является причиной выявленных закономерностей в отношении соотношения метанефрин/норметанефрин.

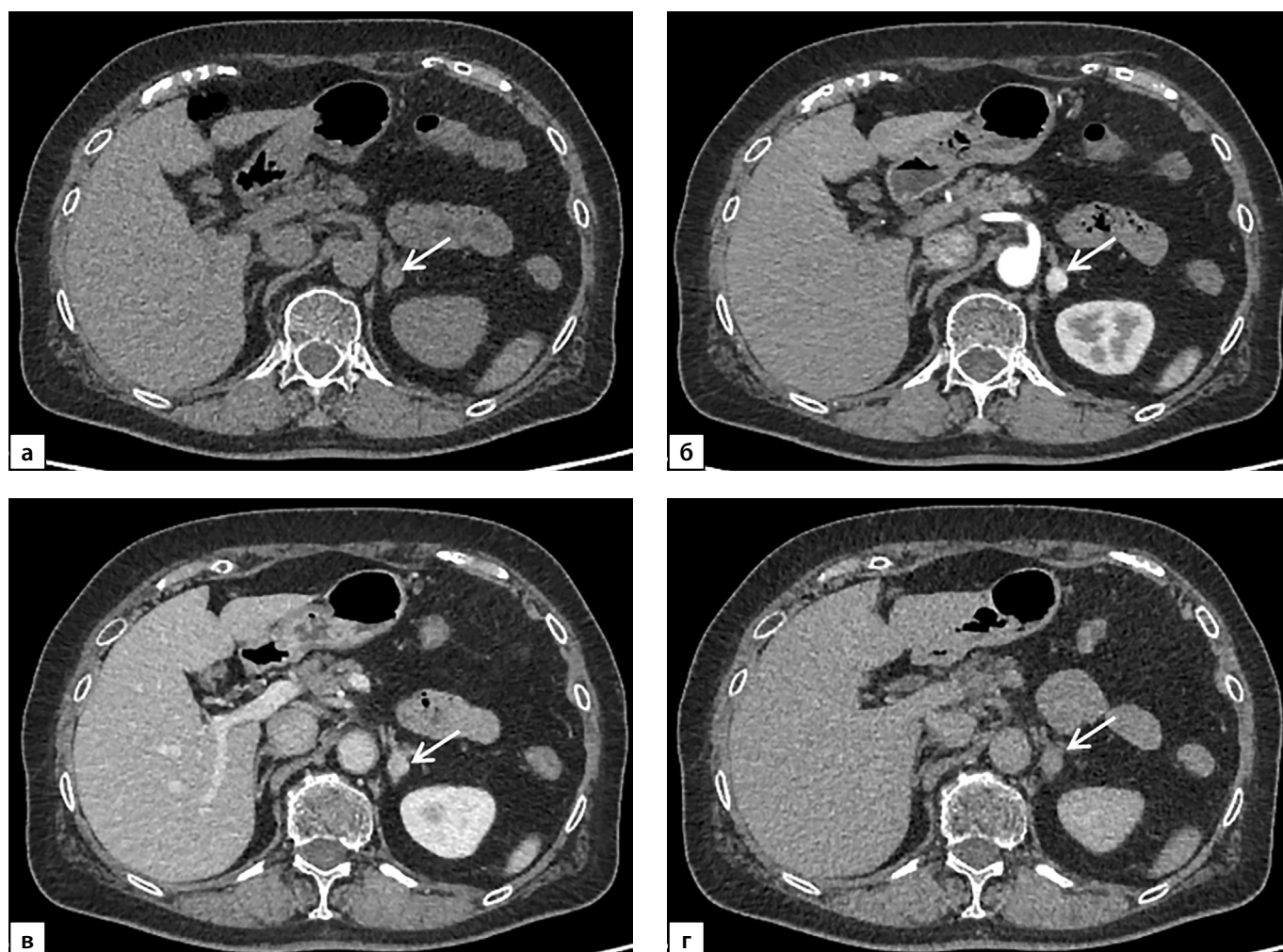


Рисунок 5. Феохромоцитома левого надпочечника размерами 11х10х11 мм, неоднородной структуры, клинически и биохимически «немая». Компьютерная томография с контрастированием: а — нативная фаза, плотность от 34 до 43 HU; б — артериальная фаза, плотность от 158 до 209 HU; в — венозная фаза, плотность от 111 до 139 HU; г — отсроченная фаза, плотность до 70 HU.

Выявленные в нашей работе закономерности позволяют выдвинуть предположение, что бессимптомные ФХЦ/ПГ зачастую представляют собой опухоли, которые были выявлены на более ранней стадии в сравнении с симптоматическими новообразованиями. Данную гипотезу поддерживает, прежде всего, нахождение существенно меньшего размера опухоли и более молодого возраста у пациентов с бессимптомными ФХЦ/ПГ. Механизм конверсии бессимптомной опухоли в симптоматическую может быть связан с постепенным увеличением опухолевой массы (и, соответственно, секретирующих клеток) либо изменением свойств самой опухоли, связанного, например, с ростом клона клеток, секретирующих катехоламины. Также нельзя исключить, что опухоль может со временем менять паттерн секреции катехоламинов, который зависит, в первую очередь, от экспрессии фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, белка, конвертирующего норадреналин в адреналин. Известно, что норадреналинергический тип секреции характеризуется более мягким или даже бессимптомным течением заболевания (за счет меньшей прессорной активности норадреналина и также постепенного снижения чувствительности к нему адренорецепторов) [2]. Полученные в нашем исследовании данные, указывающие по косвенным признакам на преобладание норадреналинергического типа секреции при бессимптомных опухолях, поддерживают данную гипотезу.

Определенную роль в конверсии ФХЦ/ПГ в симптоматическую также могут играть изменение кровоснабжения различных участков опухоли, возникновение некрозов и кровоизлияний в новообразовании, которые могут спровоцировать выброс накопленных в клетках опухоли катехоламинов [9, 10].

Причины выявленных при КТ различий между бессимптомными и симптоматическими ФХЦ/ПГ (повышение рентгенологической плотности в артериальную, венозную и отсроченную фазы) не вполне ясны. Возможно, они являются случайными и обусловлены относительно

небольшим числом наблюдений, в то же время нельзя исключить, что рентгенологическая плотность опухоли с ростом меняется вследствие изменения структуры, появления сначала мелких, а потом и крупных кровоизлияний и некрозов. Выраженных рентгенологических различий между бессимптомными и симптоматическими опухолями, которые можно было бы использовать в диагностических целях, выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ крупной выборки из 347 пациентов с ФХЦ/ПГ, включая 45 случаев без клинических признаков гиперсекреции катехоламинов. Более молодой возраст и меньший максимальный размер опухоли у пациентов с бессимптомными ФХЦ/ПГ в сравнении с симптоматическими свидетельствуют о том, что первый тип опухолей выявляется на более ранней стадии по сравнению со вторыми.

Более низкое усредненное соотношение метанефрин/норметанефрин может указывать на большую распространенность норадреналинергического типа секреции катехоламинов при бессимптомной форме ФХЦ/ПГ.

Выраженных различий, по данным визуализирующих методов диагностики, между бессимптомными и симптоматическими опухолями не обнаружено.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–42
2. Mannelli M, Lenders JWM, Pacak K, Parenti G, Eisenhofer G. Subclinical Phaeochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):507–15
3. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., и соавт. Клиническо-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 8–17. [Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imanyitov EN, et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):8-17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12834>
4. Kim BC, Pak SJ, Kwon D, Cho JW, Kim WW, Lee Y mi, et al. Silent pheochromocytoma in adrenal incidentaloma: unveiling clinical and radiological characteristics. *Ann Surg Treat Res*. 2024;106(1):38–44
5. Constantinescu G, Preda C, Constantinescu V, Siepmann T, Bornstein SR, Lenders JWM, et al. Silent pheochromocytoma and paraganglioma: Systematic review and proposed definitions for standardized terminology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1021420
6. Li C, Chen Y, Wang W, Teng L. A case of clinically silent giant right pheochromocytoma and review of literature. *Can Urol Assoc J*. 2012 Dec;6(6):E267–9
7. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the “subclinical” pheochromocytoma. *Arch Surg*. 2007;142(9):870–3; discussion 73–74
8. El-Doueih RZ, Salti I, Maroun-Aouad M, El Hajj A. Bilateral biochemically silent pheochromocytoma, not silent after all. *Urol Case Rep*. 2019;24:100876
9. Bhat SZ, Hamrahian AH, Wu Y, Han M, Salvatori R. Acute heart failure with incidentally found cystic adrenal mass. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(4):23–0051.
10. Катушкина Ю.А., Татаринцева З.Г., Флоре Д.А., Космачева Е.Д., Барбухатти К.О. Кровоизлияние в надпочечник у пациента с феохромоцитомой, протекающей под маской острой хирургической патологии // *Терапия*. — 2024. — Т. 10. — №8. — С. 132–138. [Katushkina YuA, Tatarintseva ZG, Flore DA, Kosmacheva ED, Barbukhatti KO. Adrenal hemorrhage in a patient with pheochromocytoma manifested under the mask of acute surgical pathology. *Therapy*. 2024;10(8):132-138. (In Russ.)] doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2024.8.132-138>

11. De Lazzari M, Cipriani A, Marra MP, Armanini D, Sabbadin C, Giorgi B, et al. Heart failure due to adrenergic myocardial toxicity from a pheochromocytoma. *Circ Heart Fail.* 2015;8(3):646–8
12. Touma T, Miyara T, Taba Y. A case of pheochromocytoma presenting with cardiopulmonary arrest. *J Cardiol Cases.* 2019;20(6):225–7
13. Шихмагомедов Ш.Ш., Реброва Д.В., Краснов Л.М., и соавт. Сравнение эффективности различных методов определения уровня метанефринов в диагностике феохромоцитом // *Проблемы Эндокринологии.* — 2024. — Т. 70. — №2. — С. 46–52. [Shikmagomedov ShSh, Rebrova DV, Krasnov LM, et al. Comparison of the effectiveness of various methods for determining the level of metanephries in the diagnosis of pheochromocytomas. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(2):46–52. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13309>.
14. Тарбаева Н.В., Манаев А.В., Шевэ А., и соавт. Современные возможности текстурного анализа КТ-изображений в диагностике феохромоцитом: связь с клинико-лабораторными и патоморфологическими данными // *Терапевтический архив.* — 2025. — Т. 97. — №10. — С. 844–858. [Tarbaeva NV, Manaev AV, Chevays A, et al. Contemporary capabilities of CT texture analysis in the diagnosis of pheochromocytoma: associations with clinical, laboratory, and pathomorphological findings. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2025;97(10):844–858. (In Russ.))] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2025.10.203371>
15. Malandrino N, Bhat SZ, Alfaraidhy M, Grewal RS, Kalyani RR. Obesity and Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(2):317–39
16. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg.* 1992;16(4):759–63; discussion 763–764
17. Habeeb TAAM, Araujo-Castro M, Chiaretti M, Podda M, Aiolfi A, Kryvoruchko IA, et al. Side-specific factors for intraoperative hemodynamic instability in laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a comparative study. *Surg Endosc.* 2024;38(8):4571–82.
18. Giordano A, Balla A, Prosperi P, Morales-Conde S, Bergamini C. Robotic vs. Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2025;14(11):3806

Рукопись получена: 07.07.2025. Одобрена к публикации: 09.02.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Реброва Дина Владимировна**, к.м.н. [Dina V. Rebrova, MD, PhD]; адрес: Россия, 190103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154 [address: 154 Fontanka river embankment, 190103, Saint Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>; SPIN-код: 6284-9008; e-mail: endocrinology@list.ru

Фогт Сергей Николаевич, к.м.н. [Sergei N. Fogt, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>; SPIN-код: 2086-4435; e-mail: s_fogt@mail.ru

Черников Роман Анатольевич, д.м.н. [Roman A. Chernikov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>; SPIN-код: 7093-1088; e-mail: yaddd@yandex.ru

Слепцов Илья Валерьевич, д.м.н. [Ilya V. Sleptsov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-5081>; SPIN-код: 2481-4331; e-mail: newsurgery@yandex.ru

Федоров Елисей Александрович, к.м.н. [Elisey A. Fedorov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1294-811X>; SPIN-код: 5673-2633; e-mail: elick@yandex.ru

Чинчук Игорь Константинович, к.м.н. [Igor K. Chinchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6986-1034>; SPIN-код: 6252-6710; e-mail: dr.chinchuk@bk.ru

Шихмагомедов Шамиль Шамсутдинович [Shamil S. Shikmagomedov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3876-6306>; SPIN-код: 3262-7588; e-mail: shikmagomedov@yandex.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор [Natalya V. Vorokhobina, MD, PhD, Prof.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>; SPIN-код: 4062-6409; e-mail: natvorokh@mail.ru

Згода Екатерина Александровна [Ekaterina A. Zgoda, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-2826>; e-mail: kateryna.zgoda@gmail.com

Семенов Арсений Андреевич, к.м.н. [Arseny A. Semenov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6760-0025>; SPIN-код: 6724-2170; e-mail: arseny@thyro.ru

Русаков Владимир Федорович, к.м.н. [Vladimir F. Rusakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6807-778X>; SPIN-код: 1345-3530; e-mail: rusvf@mail.ru

Краснов Леонид Михайлович, д.м.н. [Leonid M. Krasnov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4449-0251>; SPIN-код: 355848; e-mail: krasnov.surg@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Реброва Д.В., Фогт С.Н., Черников Р.А., Слепцов И.В., Федоров Е.А., Чинчук И.К., Шихмагомедов Ш.Ш., Ворохобина Н.В., Згода Е.А., Семенов А.А., Русаков В.Ф., Краснов Л.М. Особенности бессимптомной феохромоцитомы/параганглиомы по данным клинико-лабораторного обследования и компьютерной томографии // *Проблемы эндокринологии.* — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 18–27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13639>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rebrova DV, Fogt SN, Chernikov RA, Sleptsov IV, Fedorov EA, Chinchuk IK, Shikmagomedov ShSh, Vorokhobina NV, Zgoda EA, Semenov AA, Rusakov VF, Krasnov LM. Features of Asymptomatic Pheochromocytoma/Paraganglioma Based on Clinical-Laboratory Examination and Computed Tomography. *Problems of endocrinology.* 2026;72(4):18–27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13639>

СОЧЕТАНИЕ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА И ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ



© Е.О. Мамедова^{1*}, Е.Г. Пржиялковская¹, Л.Я. Рожинская¹, Э.А. Янар¹, И.С. Чугунов¹, А.А. Колодкина¹, Е.В. Васильев¹, А.Н. Тюльпак^{2,3}, Ж.Е. Белая¹, Г.А. Мельниченко¹

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

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

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

ОБОСНОВАНИЕ. Сочетание эндогенного гиперкортицизма (ЭГ) и первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) встречается редко, в литературе описаны единичные клинические случаи. Причины развития такого сочетания остаются малоизученными.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические и генетические особенности сочетания ЭГ и ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено ретроспективное одноцентровое одномоментное наблюдательное исследование, в котором проанализированы клинические признаки пациентов с сочетанием ЭГ и ПГПТ. Всем пациентам ранее проводилось молекулярно-генетическое исследование: секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1* (n=10), высокопроизводительное параллельное секвенирование панели, включавшей гены *MEN1* и *CDKN1B* (n=3), полноэкзомное секвенирование (n=8).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включен 21 пациент (17 женщин и 4 мужчин): 17 — с болезнью Иценко-Кушинга (БИК) и ПГПТ, 3 пациентки с синдромом Иценко-Кушинга (СИК) и ПГПТ и одна пациентка с АКТГ-эктопированным синдромом (АКТГ-ЭС) и ПГПТ. В группе пациентов с БИК и ПГПТ у 10 имелись мутации в гене *MEN1* (синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1)), у 7 не было выявлено мутаций (фенокопии МЭН-1). У пациентов с МЭН-1 дебют и БИК, и ПГПТ был в более молодом возрасте по сравнению с фенокопиями МЭН-1 (p=0,015 и p=0,0006). У 60% пациентов с МЭН-1 дебют БИК был в детском возрасте, и у всех детей БИК была первым проявлением синдрома. У 75% взрослых пациентов с МЭН-1 БИК была диагностирована после ПГПТ, тогда как у всех фенокопий МЭН-1 ПГПТ был диагностирован после или при обследовании по поводу БИК. У большинства пациентов с МЭН-1 имелись также гастро-энтеро-панкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО), у части — НЭО легких, у пациентов с фенокопиями МЭН-1 НЭО отсутствовали. У одной пациентки с СИК (двустороннее поражение надпочечников) и ПГПТ была выявлена мутация в гене *ARMC5*. У пациентки с АКТГ-ЭС и ПГПТ мутаций не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сочетание ЭГ и ПГПТ чаще встречается у женщин. У детей с МЭН-1 и у фенокопий МЭН-1 первым проявлением синдрома чаще является БИК, а ПГПТ диагностируют случайно в ходе обследования, тогда как у взрослых пациентов с МЭН-1 первым проявлением чаще является ПГПТ. Причинами сочетания двух опухолевых эндокринных заболеваний могут быть мутации в гене *MEN1*, а в случае СИК и ПГПТ — возможно, в гене *ARMC5*, однако в большинстве случаев причина остается неясной. Выяснение причин сочетанного развития ЭГ и ПГПТ может расширить представления о механизмах развития эндокринных опухолей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндогенный гиперкортицизм; болезнь Иценко-Кушинга; синдром Иценко-Кушинга; АКТГ-эктопированный синдром; первичный гиперпаратиреоз; *MEN1*; *ARMC5*.

A COMBINATION OF ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM AND PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS

© Elizaveta O. Mamedova^{1*}, Elena G. Przhiyalkovskaya¹, Liudmila Ya. Rozhinskaya¹, Eda A. Yanar¹, Igor S. Chugunov¹, Anna A. Kolodkina¹, Evgeny V. Vasilyev¹, Anatoly N. Tiulpakov^{2,3}, Zhanna E. Belaya¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

BACKGROUND: A combination of endogenous hypercortisolism and primary hyperparathyroidism (PHPT) occurs rarely, few clinical cases are described in the literature. The causes of the development of such combination are poorly investigated.

AIM: To study clinical and genetic characteristics of a combination of endogenous hypercortisolism and PHPT.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, single-center, cross-sectional, observational study was performed. Clinical characteristics of patients with a combination of endogenous hypercortisolism and PHPT were analyzed. All patients had previously undergone genetic testing as follows: *MEN1* Sanger sequencing (n=10), next-generation sequencing of a panel of genes including *MEN1* and *CDKN1B* (n=3), whole-exome sequencing (n=8).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: 21 patients (17 females, 4 males) were included in the study: 17 with Cushing's disease (CD) and PHPT, 3 patients with Cushing's syndrome (CS) and PHPT, and one patient with ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES) and PHPT. Among patients with CD and PHPT ten had *MEN1* mutations (multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1)), and seven did not have *MEN1* mutations (*MEN1* phenocopies). In patients with *MEN1* the debut of both CD and PHPT occurred at younger age in comparison to *MEN1* phenocopies ($p=0,015$ and $p=0,0006$). In 60% of *MEN1* CD occurred in infancy, and in all children CD was the first manifestation. In 75% of adult *MEN1* patients CD was diagnosed after PHPT, whereas in all *MEN1* phenocopies PHPT was diagnosed after or during investigation with regard to CD. The majority of *MEN1* patients also had gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (NETs), and some had lung NETs, whereas patients with *MEN1* phenocopies did not have NETs. One patient with CS (bilateral lesions) and PHPT had *ARMC5* mutation. In a patient with ACTH-ES and PHPT no mutations were found.

CONCLUSION: A combination of endogenous hypercortisolism and PHPT occurs more frequently in females. In children with *MEN1* and in *MEN1* phenocopies the first manifestation is more frequently CD, while PHPT is diagnosed accidentally during evaluation, whereas in adults with *MEN1* the first manifestation is more frequently PHPT. *MEN1* mutations can be the cause of a combination of these two endocrine tumor diseases, and, possibly, *ARMC5* mutations in cases of CS and PHPT, though in the majority of cases the cause remains unknown. Identification of causes of endogenous hypercortisolism and PHPT co-occurrence can expand our understanding of the mechanisms of endocrine tumor development.

KEYWORDS: endogenous hypercortisolism; Cushing's disease; Cushing's syndrome; ACTH-ectopic syndrome; primary hyperparathyroidism; *MEN1*; *ARMC5*.

ОБОСНОВАНИЕ

Эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) — редкое заболевание, обусловленное длительным воздействием на организм избыточного количества кортикостероидов, в этиологической структуре которого преобладают АКТГ (адренокортикотропный гормон)-зависимые формы (болезнь Иценко-Кушинга (БИК) — 60–70%, АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС) — 5–10%), тогда как первичное поражение надпочечников (синдром Иценко-Кушинга, СИК) составляет 20–30% [1]. В структуре СИК выделяют одностороннее (аденома надпочечника (75–90%) или адренокортикальный рак (<5%)) и двустороннее поражение надпочечников (10%) [2]. Двустороннюю гиперплазию надпочечников в зависимости от размера узлов подразделяют на микро- и макронодулярную, к последней относят первичную двустороннюю макронодулярную гиперплазию надпочечников (ПДМГН) [3]. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, обусловленное формированием очага хронической гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) (в 85% случаев — вследствие аденомы одной околощитовидной железы (ОЩЖ), в 15% случаев — аденомы/гиперплазии нескольких ОЩЖ, менее 1% случаев — карциномы ОЩЖ) [4]. К синдромам, в рамках которых могут одновременно возникать и ЭГ, и ПГПТ, относятся синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) (как АКТГ-зависимые, так и АКТГ-независимые формы) [5] и синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН-4) (только БИК) [6]. Синдром МЭН-1, проявляющийся сочетанным развитием ПГПТ, аденом гипофиза и гастро-энтеро-панкреатических нейроэндокринных опухолей (НЭО), возникает в результате герминальных мутаций в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*. Клинический диагноз синдрома основывается на сочетании минимум двух из трех вышеперечисленных опухолей и должен быть подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования [7, 8]. Случаи сочетания минимум двух МЭН-1-ассоциированных опухолей у одного пациента при отсутствии мутации в гене *MEN1* обозначаются как фенокопии МЭН-1. У таких пациентов чаще встречается сочетание аденом

гипофиза и ПГПТ, а среди аденом гипофиза преобладают соматотропиномы [9]. Синдром МЭН-4 является фенокопией МЭН-1, поскольку клинические проявления синдромов во многом схожи, но его причиной являются герминальные мутации в гене *CDKN1B* [6, 9]. Кроме того, описано несколько случаев сочетания ПДМГН и ПГПТ у пациентов с мутациями в гене *ARMC5* [10–12]. Другие причины сочетания ЭГ и ПГПТ у одного пациента в настоящее время неизвестны.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических и генетических особенностей пациентов с сочетанием ЭГ и ПГПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, отделение нейроэндокринологии и остеопатий, с 2022 г. — отделение нейроэндокринологии и отделения остеопороза и остеопатий, Институт детской эндокринологии.

Время исследования. Пациенты старше 18 лет — 2010–2025 гг., дети — 1992–2025 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: пациенты с сочетанием лабораторно подтвержденного ЭГ и ПГПТ.

Критерии включения: лабораторно подтвержденные диагнозы ЭГ и ПГПТ у лиц любого возраста, обоего пола.

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Ретроспективное одноцентровое одномоментное наблюдательное.

Методы

Из базы данных пациентов с генетически доказанным синдромом МЭН-1, состоящей на момент 2025 г. из 90 человек, отобрано 7, у которых имелось сочетание БИК и ПГПТ. Из базы данных пациентов с фенокопиями МЭН-1, состоящей из 76 пациентов с сочетанием аденомы гипофиза и ПГПТ, отобрано 7, у которых имелось сочетание БИК и ПГПТ. Из базы данных детей с БИК, состоящей из 131 пациента, отобрано 3, у которых имелось сочетание БИК и ПГПТ. Также в исследование включены 3 пациентки с СИК и ПГПТ, и 1 пациентка с сочетанием АКТГ-ЭС и ПГПТ.

Всем пациентам ранее проводилось молекулярно-генетическое исследование, на основании чего они были отнесены к группам генетически доказанного МЭН-1 и фенокопии МЭН-1, в следующем объеме: секвенирование по Сэнгеру гена *MEN1* ($n=10$); высокопроизводительное параллельное секвенирование (NGS) панели генов-кандидатов (Ion Torrent PGM, Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, США), включавшей гены *AIP*, *CASR*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *CDKN2D*, *DICER1*, *GNAS*, *CDC73*, *MEN1*, *POU1F1*, *PRKAR1A*, *PRKCA*, *PTTG2*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* ($n=3$); полноэкзомное секвенирование (NextSeq550, Illumina, США) ($n=8$). Методология исследований описана нами ранее [4, 10]. Диагнозы ЭГ и ПГПТ устанавливались в соответствии с клиническими рекомендациями [13, 14]. Оценивались возраст на момент диагноза обоих заболеваний, данные топической диагностики, результаты лечения, данные гистологического исследования, наличие осложнений обоих заболеваний, наличие других опухолей.

Статистический анализ

Предварительный расчет размера выборки не проводился. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ TIBCO® Statistica™ Version 13.3. Для описания количественных признаков использовались медиана, 1-й и 3-й квартили, для описания качественных признаков — доли. Для сравнения количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, для качественных — точный двусторонний критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости меньше 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России от 26.06.2024 г., протокол №12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сочетание БИК и ПГПТ

Характеристика пациентов с сочетанием БИК и ПГПТ ($n=17$) представлена в таблице 1. В группе БИК и ПГПТ у 10 пациентов были выявлены мутации в гене *MEN1* (генетически подтвержденный МЭН-1), у 7 — не выявлены (фенокопии МЭН-1). У 14 пациентов были микроаденомы гипофиза, у одного — макроаденома гипофиза, у двух данные о размере аденомы исходно отсутствовали. Среди пациентов с МЭН-1 — 6 женского пола, 4 — мужского. У 6 (60%) дебют БИК был в детском возрасте (до 18 лет). Средний возраст на момент диагноза БИК составил

15,5 года [13; 33], на момент диагноза ПГПТ — 28 лет [18; 33]. У 4 пациентов БИК была диагностирована раньше ПГПТ, у 3 ПГПТ был диагностирован одновременно при обследовании по поводу БИК, у 3 пациентов ПГПТ был диагностирован раньше БИК. Среди пациентов с фенокопиями МЭН-1 ($n=7$, все — женщины) средний возраст на момент диагноза БИК составил 50,5 года [43; 57], на момент диагноза ПГПТ 56 лет [54; 59]. У всех пациенток с фенокопиями МЭН-1 БИК была либо первым проявлением синдрома, а ПГПТ был диагностирован позже, либо ПГПТ был выявлен случайно при обследовании по поводу БИК. Возраст диагноза БИК у пациентов с МЭН-1 и фенокопиями МЭН-1 статистически значимо отличался ($p=0,015$), также как и возраст диагноза ПГПТ ($p=0,0006$). У двух из четырех пациентов с МЭН-1 (пациенты 1.3 и 1.4) диагноз ЭГ был установлен лабораторно, на основании неоднократно зафиксированных повышений кортизола в слюне вечером, кортизола в крови вечером, кортизола в суточной моче и отсутствия подавления кортизола на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При этом явных клинических проявлений ЭГ у пациентов не было, на основании чего от проведения трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии решили воздержаться. Кроме того, у одного пациента (1.4) имелось значимое повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, без клинических проявлений акромегалии. У одной пациентки (1.2) исходно была диагностирована пролактинома, а БИК манифестировала гораздо позже (клинический случай подробно описан ранее [15]). У 8 (80%) пациентов с МЭН-1 имелось поражение более одной ОЩЖ, тогда как у всех пациентов с фенокопиями МЭН-1 имелись солитарные образования ОЩЖ ($p=0,0023$). Также у 9 (90%) пациентов с МЭН-1 на момент включения в исследование имелись данные о наличии гастро-энтеро-панкреатических НЭО, у 4 пациентов — НЭО легких, тогда как у пациентов с фенокопиями МЭН-1 не было ни одного случая НЭО ($p=0,0004$). У одной пациентки с фенокопией МЭН-1 (2.1) был выявлен папиллярный рак щитовидной железы, у нее же выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *CDKN1A* (табл. 1). У всех пациентов имелись осложнения, при этом следует отметить, что остеопороз и мочекаменная болезнь могут быть одновременно осложнениями и ЭГ, и ПГПТ.

Сочетание СИК и ПГПТ

Характеристика трех пациенток с сочетанием СИК и ПГПТ представлена в таблице 2. У пациентки 3.1 ПГПТ был выявлен при случайном обследовании, и был первым диагностированным проявлением синдрома. Объемное образование надпочечника было выявлено также при случайном обследовании, и при оценке гормонального статуса был подтвержден диагноз АКТГ-независимого ЭГ. У нее был выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *TP53* (табл. 2). У пациентки 3.2 ПГПТ был выявлен случайно в ходе обследования по поводу ЭГ. У обеих пациенток не было подозрительного в отношении МЭН-1 семейного анамнеза и не было других опухолей. У пациентки 3.3 с сочетанием ПДМГН и ПГПТ выявлена мутация в гене *ARMC5*, клинический случай описан нами ранее [10]. За период наблюдения после публикации статьи пациентка была прооперирована по поводу ПГПТ в возрасте 44 лет (по гистологии — аденома), с достижением ремиссии ПГПТ.

Таблица 1. Характеристика пациентов с БИК и ПГПТ

Синдром МЭН-1														
Пациент	Пол	БИК						ПГПТ				Осложнения	Другие опухоли (лечение)	Генетическое исследование, результат
		Возраст на момент диагноза, лет	Размер аденомы (микро/макро)	Тип секреции*	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или скантрипом)	Лечение	Гистология			
1.1	Ж	33	Микро	АКТГ	ТА, ЛТ	Н/д	Нет	33	Образования левых верхней и нижней, правой и правой верхней ОЩЖ	Удаление трех аденом ОЩЖ	Аденомы	Нет (эктопированные в средостение три образования ОЩЖ)	СД, АГ, ОП	• НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (аналоги соматостатина) • НЭО S8 правого легкого с mts в печень (ХТ) (ex. let.) Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) c.332delG p.Gly111Valfs*8 Патогенный
1.2**	Ж	42	Микро	ПРЛ/АКТГ	ТА	Аденома гипофиза	Да	39	Образования четырех ОЩЖ	Тотальная ПТЭ	Н/д	Да	СД, МКБ, ОП	• Гастроинт (хирургическое лечение) • НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (динамическое наблюдение) Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) c.231C>A p.Tyr77* Патогенный
1.3	Ж	33	Микро	АКТГ	Нет***	-	Нет	28	Образования правой и левой верхних и правой нижней ОЩЖ	Двакратно ПТЭ (Удалены правая и левая верхние и правая нижняя ОЩЖ)	Н/д	Да	МКБ	• НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (аналоги соматостатина) • НЭО S1+2 левого легкого (хирургическое лечение) • Липома левой лопаточной области, нижней трети плеча Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) c.1561dupC p.Arg521Profs*15 Патогенный
1.4	М	39	Микро	ПРЛ/СТГ/АКТГ	Каберголин по поводу пролактиномы***	-	Нет	33	Образования правых верхней, нижней и левой верхней ОЩЖ	Удаление трех аденом ОЩЖ	Аденомы	Да	МКБ	• НЭО поджелудочной железы, гормонально-неактивные (аналоги соматостатина) • НЭО S6 правого легкого (хирургическое лечение) Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_000244.3) c.202_206dup6CCCC p.Asp70Profs*51 Патогенный

Синдром МЭН-1														
Пациент	Пол	БИК						ПГПТ				Осложнения	Другие опухоли (печень)	Генетическое исследование, результат
		Возраст на момент диагноза, лет	Размер аденомы гипофиза (микро/макро)	Тип секреции*	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или сцинтиграфия с технетрином)	Лечение	Гистология			
1.5	Ж	11	Микро	АКТГ	ЛТ	Н/д	Да	18	Образования левой и правой верхней, правой нижней ОЩЖ	Тотальная паратиреоидэктомия с аутооттрансплантацией фрагмента правой нижней ОЩЖ + удаление аденомы правой нижней ОЩЖ через 9 лет	Аденомы	Нет (эктопированные в средостение три образования ОЩЖ)	Вторичный гипотиреоз	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) 1365+1-1TdelGTGAGGGACAG Патогенный
1.6	М	15	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза	Да	15	Образование правой нижней ОЩЖ	Наблюдение	-	-	Несахарный диабет	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.1546delC; p.Arg516Glyfs*43 Патогенный
1.7	Ж	13	Микро	АКТГ	ТА+ повторная ТА	Аденома гипофиза	Да	13	Образование левой верхней ОЩЖ	Наблюдение	-	-	Гипопитуитаризм: СТГ-дефицит, вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, парциальный несахарный диабет. Гипогонадизм. Нормогонадотропная аменорея	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.1646del (p.Pro549Glnfs*10) Патогенный
1.8	М	15	Микро	АКТГ	Двусторонняя адреналэктомия по жизненным показаниям, протонотерапия	Н/д	Да	28	Образования левой верхней и левой нижней ОЩЖ	Двукратная ПТЭ	Аденомы	Да	ОП	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.628_631delACAG p.S210fs*222 Патогенный
1.9	М	16	Микро	АКТГ	Двукратная протонотерапия	Н/д	Да	20	Образования четырех ОЩЖ	Субтотальная ПТЭ	Н/д	Да	МКБ, ОП	Секвенирование по Сэнгеру гена <i>MEN1</i> (NM_130799.2) с.548G>A p.Trp183* Патогенный

Синдром МЭН-1											
Пациент	Пол	БИК						ПТП			
		Возраст на момент диагноза, лет	Размер аденомы гипофиза (микро/макро)	Тип секреции*	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или сцинтиграфия)	Лечение	Гистология
1.10	Ж	13	Н/д	АКТГ	Транскраниальная аденомэктомия, ТА, ЛТ, двусторонняя адресная адrenaлэктомия	Аденома гипофиза	Да	28	Образования правой верхней, правой нижней, левой нижней ОЩЖ	Двукратная ПТЭ	2 — н/д, 1 — аденома
											Ремиссия (да/нет)
											Другие опухоли (печень)
											Осложнения
											Генетическое исследование, результат
											Полноэкзомное секвенирование (NM_001370259.2) с.248del p.Leu83Argfs*36 Вероятно патогенный
Фенокопии МЭН-1											
2.1	Ж	56	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из базовых клеток	Да	56	Образование левой верхней ОЩЖ	ПТЭ	Аденома из главных клеток
2.2	Ж	56	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из базовых клеток	Да	56	Образование правой нижней ОЩЖ	ПТЭ	Аденома из главных клеток
2.3	Ж	39	Микро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из кортикальных клеток	Да	40	Образование правой нижней ОЩЖ	ПТЭ	Аденома из главных клеток
2.4	Ж	59	Макро	АКТГ	ТА	Аденома гипофиза из базовых клеток	Да	59	Образование левой верхней ОЩЖ	Не оперирована	-
2.5	Ж	41	Микро	АКТГ	ЛТ	Н/д	Да	67	Образование левой верхней ОЩЖ	Не оперирована	Нет
2.6	Ж	45	Н/д	АКТГ	2 ТА, ЛТ	Н/д	Да	57	Образование правой верхней ОЩЖ	ПТЭ	Гиперплазия ОЩЖ
2.7	Ж	45	Микро	АКТГ	2 ТА, ЛТ	Опухоль гипофиза не обнаружена	Нет	54	Образование правой нижней ОЩЖ	Не оперирована	-

Примечания: * — лабораторно, ** — исходно у пациента в 20 лет диагностирована пролактинома, проводилась ТА; данные указаны на момент диагностики ЭГ (клинический случай подробно описан в статье [15]); *** — динамическое наблюдение по поводу БИК ввиду отсутствия явных клинических проявлений ЭГ, Ж — женщина, М — мужчина, микро — микроаденома гипофиза (<1 см), макро — макроаденома гипофиза (≥1 см), NGS — высокопроизводительное параллельное секвенирование, АГ — артериальная гипертензия, АКТГ — аденокортикотропный гормон, БИК — болезнь Иценко-Кушинга, ВНЗ — вариант с неопределенной клинической значимостью, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛТ — лучевая терапия, МКБ — мочекаменная болезнь, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, Н/д — нет данных, НЗО — нейроэндокринная опухоль, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОП — остеопороз, ОЩЖ — околощитовидные железы, ПТП — первичный гиперпаратиреоз, ПРП — пролактин, ПТЭ — паратиреоидэктомия, СД — сахарный диабет, СТГ — соматотропный гормон, ТА — трансанзальная аденомэктомия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХТ — химиотерапия.

Таблица 2. Характеристика пациентов с СИК и ПППТ

Пациент	Пол	СИК					ПППТ					Осложнения	Другие опухоли (лечение)	Генетическое исследование, результат
		Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (МСКТ)	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)	Возраст на момент диагноза, лет	Топическая диагностика (УЗИ и/или сканирование с технетрином)	Лечение	Гистология	Ремиссия (да/нет)			
3.1	Ж	33	Образование левого НП 2,4х2,6х2,6 мм, неоднородной структуры, плотностью в нативную фазу от -21 до 48 HU	Левосторонняя адреналэктомия	Светлолеточная аденома	Да	41	Объемное образование правой нижней ОЩЖ	ПЭ	Аденома	Нет (сохраняется образование в той же локализации)	Нет		Полноэкзомное секвенирование Герминальный гетерозиготный вариант в гене <i>TP53</i> (NM_000546.6) c.472C>T (p.Arg158Cys) ВНЗ Вариант встречается в популяционной базе данных gnomAD v2.1.1 в гетерозиготном состоянии с частотой 0.0007959% Вариант расположен в неконсервативной позиции.
3.2	Ж	52	Образование левого НП 41х32х46 мм. Плотность по фазам: нативная-артериальная-венозная-отсроченная: 36-68-88-61 HU Узелковая гиперплазия правого НП	Левосторонняя адреналэктомия	Не представлена	Да	53	Объемное образование левой верхней ОЩЖ	ПЭ	Аденома	Да	Гипокалиемия, МКБ (микролиты)	Нет	Полноэкзомное секвенирование Не обнаружено
3.3	Ж	37	Правый НП резко увеличен в размерах до 8,7х3,2х3,3 см, за счет множественных кистозидных образований до 3,0 см, плотностью в пределах 25-28 HU Левый НП размерами 6,4*2,3*2,7 см неправильной формы за счет аналогичных кистозных изменений диаметром 1,8-2,5 см, плотностью 17-26 HU	Двусторонняя адреналэктомия	ПДМГН	Да	37	Объемное образование правой верхней ОЩЖ	ПЭ	Аденома	Да	МКБ (микролиты)	Нет	Полноэкзомное секвенирование Герминальный гетерозиготный вариант в экзоне 6 гена <i>ARMC5</i> (NM_001105247) c.2692C>T p.Arg898Trp Патогенный

Примечания: ВНЗ — вариант с неопределенной клинической значимостью; Ж — женщина; М — мужчина; МКБ — мочекаменная болезнь; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; НП — надпочечник; ОЩЖ — околощитовидные железы; СИК — синдром Иценко-Кушинга; ПППТ — первичный гиперпаратиреоз; ПДМГН — первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников; ПЭ — паратиреоидэктомия.

Пациентка с сочетанием АКТГ-ЭС и ПГПТ

У пациентки в возрасте 62 лет был диагностирован ЭГ тяжелого течения (кортизол в крови вечером 1468 нмоль/л (64–327), кортизол слюны вечером 162,2 нмоль/л (0,5–9,65), кортизол в суточной моче 2365,5 нмоль/сут (100–379), АКТГ утром 98,89 пг/мл (7,2–63,3), АКТГ вечером 86,06 пг/мл (2–25,5)). По МСКТ органов грудной клетки в корне левого легкого выявлено округлое образование размерами 31х29х35 мм, плотностью по фазам сканирования 40-40-165-60 HU (нативная-артериальная-венозная-отсроченная), с четкими ровными контурами, выражено деформирующее верхнедолевой и субсегментарные бронхи верхней доли левого легкого. Также на МСКТ паразофагеально справа выявлено образование овальной формы размерами 21х16х23 мм, с четкими ровными контурами, плотностью по фазам сканирования 40-40-170-60 HU. Паратрахеально справа отмечена структура овальной формы с четкими контурами размерами 7,5х3,5 мм, плотностью по фазам сканирования 26-65-225-45 HU. Из осложнений выявлены сахарный диабет, артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь и остеопороз. Пациентке проведена верхняя лобэктомия слева с медиастинальной лимфодиссекцией, по гистологии — НЭО cT2aN0M0. После операции лабораторно достигнута ремиссия ЭГ, однако сохранялся увеличенный паратрахеальный лимфоузел справа, пациентке назначены аналоги соматостатина длительного действия. Одновременно с ЭГ диагностирован ПГПТ (кальций общий 3,23 ммоль/л (2,15–2,55), паратгормон 525 пг/мл (15–65)). После лечения ЭГ пациентке проведено удаление образования правой верхней ОЩЖ, при гистологическом исследовании — онкоцитарная аденома ОЩЖ. После операции достигнута ремиссия ПГПТ. Пациентке проведено полноэкзомное секвенирование, по результатам которого патогенных вариантов не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сочетание ЭГ и ПГПТ встречается достаточно редко. Первые предположения о возможном сочетании этих двух состояний были выдвинуты в начале — первой половине XX века (описано около 8 случаев) [цитируется по 16], однако подробное клинико-лабораторное описание двух пациентов было сделано Raker и соавт. в 1962 г. [16]. Они описали двух женщин 43 и 23 лет, соответственно с сочетанием СИК вследствие двусторонней нодулярной гиперплазии надпочечников и ПГПТ вследствие 5-см аденомы ОЩЖ, расположенной позади дуги аорты, и сочетанием СИК вследствие гиперплазии левого надпочечника и ПГПТ вследствие аденомы левой ОЩЖ большого размера [16]. В доступной литературе на английском языке описаны единичные случаи сочетания СИК и ПГПТ [17–19]. Сочетание БИК и ПГПТ исторически было описано в рамках синдрома МЭН-1 [20, 21].

В исследовании Simonds и соавт. были проанализированы характеристики 19 пациентов с МЭН-1 и ЭГ (8 мужчин, 11 женщин); пациенты были набраны ретроспективно за около 40-летний период и отобраны среди 120 пациентов с МЭН-1 [22]. Из них этиология

заболевания была установлена у 14 — 11 БИК и 3 СИК. Средний возраст на момент установки диагноза ЭГ составил 36±15,9 года. Среди пациентов с БИК было три ребенка с возрастом на момент дебюта заболевания 10, 14 и 15 лет. У 3 из 11 пациентов с БИК (27%) при хирургическом вмешательстве были обнаружены дополнительно гормонально-неактивные микроаденомы гипофиза, что встречается в 10 раз реже при спорадической БИК. У 2 из 3 пациентов с СИК был адренокортикальный рак [22]. Позднее Simonds в своем обзоре суммировал основные характеристики ЭГ в рамках МЭН-1 [5]. Примечательно, что БИК в рамках МЭН-1 может быть первым проявлением синдрома у детей и подростков: в обзоре представлены характеристики 10 таких пациентов, описанных в литературе [5]. В российской работе Янар Э.А. среди 35 детей и подростков с БИК у 4 (11%) были выявлены мутации в гене *MEN1* [23]. У 40% пациентов с МЭН-1 имеются образования надпочечников, но большинство из них являются гормонально-неактивными [7]. В работе Wang и соавт. было показано, что среди пациентов с МЭН-1, имевших образования надпочечников, у 25% был ЭГ [24]. АКТГ-ЭС у пациентов с МЭН-1 встречается крайне редко и описан в зарубежной литературе только вследствие карциноидов тимуса, имеющих в большинстве случаев агрессивное течение, а к факторам риска относят мужской пол и курение [25–28]. В российской литературе описан случай клинического МЭН-1 (без генетической верификации) с АКТГ-ЭС вследствие АКТГ-продуцирующей феохромоцитомы [29].

Синдром МЭН-4 часто обозначают как фенокопию синдрома МЭН-1, поскольку клиническая картина обоих синдромов схожа [30], однако МЭН-4 встречается гораздо реже МЭН-1 [6]. Среди описанных в литературе 48 пациентов с МЭН-4 с мутациями в гене *CDKN1B* у 7 была диагностирована БИК, при этом у двух БИК сочеталась с ПГПТ (возраст 37 и 46 лет момент диагноза БИК и 36 и 47 лет на момент диагноза ПГПТ соответственно), а остальные 5 пациентов были дети с БИК [6]. Таким образом, МЭН-4 может быть еще одной причиной БИК в детском возрасте [31].

В нашем исследовании распределение АКТГ-зависимых и независимых форм ЭГ в целом соответствовало популяционным. Возраст дебюта БИК был ниже у пациентов с МЭН-1 по сравнению с фенокопиями МЭН-1. Учитывая данные Янар Э.А., можно сделать вывод, что дебют БИК в детском и подростковом возрасте требует исключения синдрома МЭН-1, а учитывая данные литературы — и МЭН-4. Примечательно, что в нашей выборке у двух пациентов с МЭН-1 ЭГ не проявлял себя клинически, а в одном случае имела место трансформация пролактиномы в кортикотропиному. В нашем исследовании не было выявлено ни одного пациента с мутацией в гене *CDKN1B*, что подчеркивает редкость МЭН-4. Также мы не выявили ни одного пациента с МЭН-1 и СИК. У единственной пациентки с АКТГ-ЭС и ПГПТ также не было выявлено мутаций в *MEN1*, однако, как отмечено выше, в литературе АКТГ-ЭС в рамках МЭН-1 встречался только вследствие карциноидов тимуса и, возможно, феохромоцитомы. Примечательно, что у единственной пациентки с фенокопией МЭН-1

и вариантом с неопределенной клинической значимостью в гене *CDKN1A* также был выявлен папиллярный рак щитовидной железы, однако является ли этот вариант причиной развития всех трех опухолей, неясно. Мутации в гене *TP53* приводят к развитию синдрома Ли-Фраумени, характеризующимся развитием аденокарциномы, рака молочной железы, колоректального рака, сарком и др., в том числе в молодом возрасте [32], однако у пациентки 3.1, у которой был выявлен вариант с неопределенной клинической значимостью в гене *TP53*, отсутствуют другие опухоли, характерные для этого синдрома.

В 2019 г. нами была описана пациентка с сочетанием первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников и ПГПТ, и мутацией в гене *ARMC5* [10]. В статье Gagliardi и соавт. у одного пациента с ПДМГН (семейная форма) и мутацией в гене *ARMC5* был выявлен ПГПТ, однако соматических мутаций в гене *ARMC5* в ткани аденомы ОЩЖ выявлено не было [33]. В литературе описан еще один случай сочетания ПДМГН вследствие мутации в *ARMC5* и атипично расположенной около дуги аорты аденомы ОЩЖ, однако хирургическое лечение ПГПТ не проводилось [34]. Нашими коллегами также описан случай сочетания ПДМГН и ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ и рецидивом ПГПТ после хирургического лечения, однако при полноэкзомном секвенировании патогенных вариантов не выявлено [35]. С учетом, что у пациентов с мутациями в *ARMC5* описано также развитие менингиом и акромегалии [33], не исключено, что эти мутации предрасполагают к развитию множественных опухолей. Приводят ли мутации в *ARMC5* к развитию ПГПТ, в настоящее время неизвестно.

Одной из предполагаемых причин развития множественных опухолей без выявленных мутаций может быть подавление экспрессии или нарушение регуляции экспрессии генов, ассоциированных с синдромом МЭН-1, в частности на уровне посттрансляционной регуляции вследствие изменения экспрессии микроРНК [36, 37]. Так, при сравнении профиля микроРНК периферической крови пациентов с генетически подтвержденным МЭН-1 и его фенотипами было выявлено четкое разделение этих заболеваний по спектру микроРНК, исследованных методом NGS, которое было верифицировано и менее чувствительной ПЦР в реальном времени, при этом были выявлены различия по микроРНК, участвующих в регуляции экспрессии *CDKN1B* [38]. В других исследованиях были выявлены микроРНК, влияющие на экспрессию *MEN1* [39, 40].

С 1980-х гг. изучалась возможная взаимосвязь между АКТГ/кортизолом и ПТГ/фосфорно-кальциевым обменом. Так, в работе Kohri и соавт. вводили 1 мг АКТГ 6 пациентам с ПГПТ, 6 пациентам с мочекаменной болезнью и 5 здоровым контролям. Через 2 часа после инъекции уровень кальция в крови статистически значимо стал выше у пациентов с ПГПТ, но не в двух других группах. Уровень ПТГ после инъекции вырос во всех трех группах. При добавлении АКТГ к культуре клеток из аденомы ОЩЖ концентрация кальция в этой культу-

ре возрастала. Авторы предположили, что АКТГ может влиять на клетки ОЩЖ [41]. Abou-Samra и соавт. показали, что ПТГ может стимулировать выработку АКТГ на клеточной линии кортикотрофов морской свинки AtT [42]. Nakayama и соавт. продемонстрировали, что паратгормон-подобный пептид стимулирует выработку АКТГ гипофизом кур [43].

Известно, что среди фенотипов МЭН-1 преобладают сочетания соматотропином и ПГПТ [8, 9]. В работе Nachtigal и соавт. было продемонстрировано, что среди пациентов с акромегалией клиническое сочетание соматотропиномы и ПГПТ без мутации в гене *MEN1* встречается в 6,1% случаев (22 из 362), и у этих пациентов повышен риск других новообразований по сравнению с изолированной акромегалией [44]. Авторы предполагают, что сочетание акромегалии и ПГПТ является отдельным состоянием, которое нельзя объяснить избыточным воздействием гормона роста на ОЩЖ, и причины развития которого требуют дальнейшего изучения [44]. Является ли сочетание ЭГ и ПГПТ отдельной нозологической единицей и оба заболевания развиваются вследствие общих механизмов, или это сочетание является случайным, а также в какой последовательности появляются оба заболевания, также требует изучения. Примечательно, что в большинстве случаев ЭГ был диагностирован ранее ПГПТ. Возможно, это связано с тем, что ЭГ ярко проявляет себя клинически, а остеопороз и мочекаменная болезнь могут быть клиническими проявлениями как ЭГ, так и ПГПТ, и только определение уровня кальция у пациентов с ЭГ позволяет диагностировать ПГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание ЭГ и ПГПТ у одного пациента может объясняться мутациями в генах *MEN1* (БИК и СИК) и *CDKN1B* (только БИК, по данным литературы). Могут ли мутации в гене *ARMC5* у пациентов с ПДМГН приводить к развитию ПГПТ, требует изучения. Всем пациентам с ЭГ рекомендуется хотя бы однократно определять уровень кальция в крови с целью не пропустить ПГПТ. Является ли большинство случаев сочетания БИК и ПГПТ, СИК (одностороннее поражение) и ПГПТ, и АКТГ-ЭС и ПГПТ случайным, или же в их основе лежат общие механизмы, почему это сочетание чаще затрагивает женщин, и почему чаще манифестирует с ЭГ, также требует дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ 24-15-00283

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т.61. — №2. — С. 55-77. [Mel'nichenko GA, Dedov II, Belaja Zh. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endocrinologii*. 2015;61(2):55-77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
2. Lacroix A, Feelders R A, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015; 386(9996):913-927. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
3. Lodish M, Stratakis CA. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):255-62. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.24>
4. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Воронкова И.А., Кузнецов С.Н., и др. Молекулярно-генетические особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №2. — С.4-11. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Voronkova IA, Kuznetsov SN, et al. Molecular and genetic features of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):4-11. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166224-11>
5. Simonds WF. Expressions of Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1183297. Published 2023 Jun 20. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1183297>
6. Singeisen H, Renzulli MM, Pavlicev V, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4: a new member of the MEN family. *Endocr Connect*. 2023;12(2):e220411. Published 2023 Jan 24. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-22-0411>
7. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
8. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Пржиляковская Е.Г., Васильев Е.В., и др. Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа: роль генов, ассоциированных с развитием аденом гипофиза. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т.62. — №4. — С.4-10. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Przhialkovskaya EG, Vasilyev EV, et al. Phenocopies of multiple endocrine neoplasia type 1: role of the genes, associated with the development of pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):4-10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20166244-10>
9. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиляковская Е.Г., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т.86. — №10. — С.87-91. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Przhialkovskaia EG, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Tyul'pakov AN. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies. *Therapeutic Archive*. 2014;86(10):87-91. (In Russ.)]
10. Мамедова Е.О., Васильев Е.В., Петров В.М., Измайлова Н.С., Бурякина С.А., и др. Наследственный синдром Иценко-Кушинга как следствие первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников, обусловленный мутацией в гене *ARMC5*, в сочетании с первичным гиперпаратиреозом: первое описание в России. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2019. — Т.65. — №2. — С.89-94. [Mamedova EO, Vasilyev E, Petrov V.M, Izmailova NS, Buryakina SA, et al. Hereditary Cushing's syndrome caused by primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia due to *ARMC5* mutation with concomitant primary hyperparathyroidism: the first known case in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):89-94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl9712>
11. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, et al. *ARMC5* mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1784-E1792. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1265>
12. Parikh S, Matthews J, Lubitz SE, Schneider S. SAT-193 Clinical Case of *ARMC5* Tumor Syndrome: A Rare Case of Cushing's Syndrome from Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Caused by *ARMC5* Mutation with Concomitant Presence of Meningiomas and Primary Hyperparathyroidism. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1):SAT-193. Published 2020 May 8. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.662>
13. Клинические рекомендации «Болезнь Иценко-Кушинга». [Klinicheskie rekomendatsii «Bolezni Itsenko-Kushinga»] (in Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr84_bolezni_itsenko-kushinga.pdf. Ссылка активна на 27.09.2025
14. Клинические рекомендации «Первичный гиперпаратиреоз» [Klinicheskie rekomendatsii «Pervichnii giperparatireoz»] (in Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/88_5. Ссылка активна на 27.09.2025
15. Рожинская Л.Я., Хандаева П.М., Луценко А.С., Лапшина А.М., Григорьев А.Ю., и др. Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — №3. — С. 270-275. [Rozhinskaya LY, Khandaeva PM, Lutsenko AS, Lapshina AM, Grigor'ev AY, et al. Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):270-275 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-3-270-275>
16. RAKER JW, HANNEMAN PH, GRAF WS. Coexisting primary hyperparathyroidism and Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1962;22:273-280. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-22-3-273>
17. Tajima A, Kawabe K. Cushing's syndrome masked by primary hyperparathyroidism. *J Urol*. 1977;118(4):669-670. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58147-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58147-1)
18. Sawano S, Shishiba Y, Shimizu T, et al. Hyperparathyroidism associated with Cushing's syndrome due to an adrenal cortical adenoma. *Endocrinol Jpn*. 1990;37(2):255-260. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.37.255>
19. Newman C, Costello M, Casey M, et al. A case of adrenal Cushing's syndrome and primary hyperparathyroidism due to an atypical parathyroid adenoma. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211030160. Published 2021 Jul 31. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188211030160>
20. Feldman F, Mitchell W, Soll S. Psychosis, Cushing's syndrome and hyperparathyroidism. *Can Med Assoc J*. 1968;98(10):508-511
21. Miyagawa K, Ishibashi M, Kasuga M, Kanazawa Y, Yamaji T, Takaku F. Multiple endocrine neoplasia type I with Cushing's disease, primary hyperparathyroidism, and insulin-glucagonoma. *Cancer*. 1988;61(6):1232-1236. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880315\)61:6<1232::aid-cnrc2820610629>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880315)61:6<1232::aid-cnrc2820610629>3.0.co;2-4)
22. Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):379-386. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04220.x>
23. Янар Э.А. Эндогенный гиперкортицизм у детей: спектр стероидов, молекулярная генетика и топическая диагностика в персонализации лечения. Дис... канд.мед.наук. – Москва; 2023. [Yanar EA. *Endogennii giperkortitsizm u detei: spektr steroidov, molekulyarnaya genetika i topicheskaya diagnostika v personalizatsii lecheniya*: Dis...kand.med.nauk. – Moskva; 2023 (in Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/yanar_disser_0.pdf. Ссылка активна на 27.09.2025.
24. Wang W, Han R, Ye L, et al. Adrenocortical carcinoma in patients with MEN1: a kindred report and review of the literature. *Endocr Connect*. 2019;8(3):230-238. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0526>
25. Takagi J, Otake K, Morishita M, et al. Multiple endocrine neoplasia type I and Cushing's syndrome due to an aggressive ACTH producing thymic carcinoid. *Intern Med*. 2006;45(2):81-86. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1427>
26. Yano M, Fukai I, Kobayashi Y, et al. ACTH-secreting thymic carcinoid associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(1):366-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2004.07.084>
27. Ghazi AA, Dezfooli AA, Mohamadi F, et al. Cushing syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor due to multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Pract*. 2011;17(4):e92-e96. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11038.CR>
28. Li X, Su J, Zhao L, et al. Familial Cushing syndrome due to thymic carcinoids in a multiple endocrine neoplasia type 1 kindred. *Endocrine*. 2014;47(1):183-190. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0141-6>

29. Реброва Д.В., Григорова С.И., Ворохобина Н.В., Згода Е.А., Новокшенов К.Ю., и др. Редкий случай кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №5. — С.55-64. [Rebrova DV, Grigorova SI, Vorokhobina NV, Zgoda EA, Novokshonov KYu, et al. Corticotropin-producing pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(5):55-64. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl13260>
30. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3321-3325. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2843>
31. Chasseloup F, Pankratz N, Lane J, et al. Germline CDKN1B Loss-of-Function Variants Cause Pediatric Cushing's Disease With or Without an MEN4 Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1983-2005. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa160>
32. Rana HQ, Clifford J, Hoang L, et al. Genotype-phenotype associations among panel-based TP53+ subjects. *Genet Med*. 2019;21(11):2478-2484. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0541-y>
33. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):E1784-E1792. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1265>
34. Parikh S, Matthews J, Lubitz SE, Schneider S. SAT-193 Clinical Case of ARMC5 Tumor Syndrome: A Rare Case of Cushing's Syndrome from Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Caused by ARMC5 Mutation with Concomitant Presence of Meningiomas and Primary Hyperparathyroidism. *J Endocr Soc*. 2020;4(Suppl 1):SAT-193. Published 2020 May 8. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.662>
35. Комшилова К.А., Черданова В.Р., Ершова Е.В., Мазурина Н.В., Платонова Н.В., и др. Опыт хирургического лечения морбидного ожирения у пациента с гиперкортицизмом и первичным гиперпаратиреозом: расстановка приоритетов. // *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(4):405-411. [Komshilova KA, Cheredanova VR, Ershova EV, Mazurina NV, Platonova NM, et al. Experience of surgical treatment of morbid obesity in a patient with hypercortisolism and primary hyperparathyroidism: prioritization. *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):405-411. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/omet13143>
36. Мамедова Е.О., Димитрова Д.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Роль некодирующих РНК в патогенезе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С.4-12. [Mamedova EO, Dimitrova DA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):4-12. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl12413>
37. Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа — возможные причины. // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2024. — Т.8. — №9. — С.526-530. [Truhina DA, Mamedova EO, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Fenokopii sindroma mnozhestvennyh jendokrinnnyh neoplazij 1-go tipa — vozmozhnye prichiny. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2024;8(9):526-530. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2024-8-9-4>
38. Трухина Д.А., Мамедова Е.О., Никитин А.Г., Кошкин Ф.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Различия в экспрессии микроРНК в плазме крови у пациентов с генетически подтвержденным синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа и их фенокопиями. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2023. — Т.69. — №6. — С.70-85. [Trukhina DA, Mamedova EO, Nikitin AG, Koshkin PA, Belaya ZhE, Melnichenko GA. Plasma miRNA expression in patients with genetically confirmed multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and its phenocopies. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):70-85. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl13357>
39. Kooballal KG, Stokes VJ, Shariq OA, et al. miR-3156-5p is downregulated in serum of MEN1 patients and regulates expression of MORF4L2. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(10):557-568. Published 2022 Aug 4. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0045>
40. Luzi E, Marini F, Giusti F, Galli G, Cavalli L, Brandi ML. The negative feedback-loop between the oncomir Mir-24-1 and menin modulates the Men1 tumorigenesis by mimicking the «Knudson's second hit». *PLoS One*. 2012;7(6):e39767. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039767>
41. Kohri K, Kataoka K, Iguchi M, Yachiku S, Kurita T, Sonoda T. Relation between parathyroid hormone and adrenocorticotrophic hormone in primary hyperparathyroidism. *Urol Int*. 1984;39(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1159/000280932>
42. Abou-Samra AB, Jüppner H, Khalifa A, et al. Parathyroid hormone (PTH) stimulates adrenocorticotropin release in AtT-20 cells stably expressing a common receptor for PTH and PTH-related peptide. *Endocrinology*. 1993;132(2):801-805. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.132.2.7678801-20>
43. Nakayama H, Takahashi T, Oomatsu Y, Nakagawa-Mizuyachi K, Kawashima M. Parathyroid hormone-related peptide directly increases adrenocorticotrophic hormone secretion from the anterior pituitary in hens. *Poult Sci*. 2011;90(1):175-180. doi: <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00860>
44. Nachtigall LB, Guarda FJ, Lines KE, et al. Clinical MEN-1 Among a Large Cohort of Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):e2271-e2281. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa142>

Рукопись получена: 10.02.2026. Одобрена к публикации: 11.03.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; SPIN-код: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

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

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; SPIN-код: 5691-7775; e-mail: Irozhinskaya@gmail.com

Янар Эда Альперовна, к.м.н. [Eda A. Yanar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8610-821X>; SPIN-код: 3104-6767; e-mail: edayanar@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

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

Тюльпак Анатолій Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Рожинская Л.Я., Янар Э.А., Чугунов И.С., Колодкина А.А., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Сочетание эндогенного гиперкортицизма и первичного гиперпаратиреоза: клинические и генетические особенности // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13741>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Przhiyalkovskaya EG, Rozhinskaya LY, Yanar EA, Chugunov IS, Kolodkina AA, Vasilyev EV, Tiulpakov AN, Belaya ZE, Melnichenko GA. A combination of endogenous hypercortisolism and primary hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics. *Problems of endocrinology*. 2026;72(4):28-39. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13741>

АССОЦИАЦИЯ ВИТИЛИГО С ЭНДОКРИННЫМИ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© М.Р. Рагимов^{1*}, А.А. Юзбекова², А.В. Молочков¹, И.В. Мисникова^{1,3}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

Витилиго — дерматологическое заболевание, проявляющееся очаговым исчезновением пигмента меланина на кожных покровах и слизистых оболочках человека. Несмотря на разнообразие предложенных гипотез развития данной патологии, центральная роль принадлежит именно аутоиммунному механизму поражения меланоцитов.

Анализ результатов многочисленных международных исследований подтверждает выраженную тенденцию к увеличению распространенности эндокринных аутоиммунных заболеваний (АИЗ) среди больных витилиго по сравнению с общей популяцией. К таким заболеваниям относятся, прежде всего, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа (СД1) и первичная надпочечниковая недостаточность (ПНН).

Ассоциация многих из этих АИЗ с определенными гаплотипами HLA коррелирует с тем, что они входят в состав нескольких типов аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС). Витилиго, в свою очередь, наиболее часто определяется в качестве одного из компонентов при АПС 2, 3 и 4 типов.

Настоящий обзор направлен на систематизацию имеющейся научной литературы относительно частоты встречаемости и особенностей ассоциированных аутоиммунных эндокринных нарушений у лиц, страдающих витилиго.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витилиго; аутоиммунный сахарный диабет; эндокринные заболевания; меланоциты.

ASSOCIATION OF VITILIGO WITH ENDOCRINE AUTOIMMUNE DISEASES: LITERATURE REVIEW

© Magomedkerim R. Ragimov^{1*}, Aida A. Yuzbekova², Anton V. Molochkov¹, Inna V. Misnikova^{1,3}

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy, Moscow, Russia

³Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vitiligo is a dermatological disease characterized by focal disappearance of the melanin pigment on the skin and mucous membranes of a person. Despite the variety of proposed hypotheses for the development of this pathology, the central role belongs to the autoimmune mechanism of melanocyte damage.

Analysis of the results of numerous international studies confirms a pronounced tendency towards an increase in the prevalence of endocrine autoimmune diseases among patients with vitiligo compared to the general population. Such diseases include, first of all, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, type I diabetes mellitus and autoimmune adrenal insufficiency. Some studies confirm a high frequency of vitiligo combination with multiendocrine autoimmune syndromes.

This review is aimed at systematizing the available scientific literature on the frequency of occurrence and characteristics of associated autoimmune endocrine disorders in individuals suffering from vitiligo.

KEYWORDS: vitiligo; autoimmune diabetes mellitus; endocrine diseases; melanocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Витилиго — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей пигментных меланоцитов в эпидермисе [1]. Заболевание встречается примерно у 0,5–2% взрослых и детей во всем мире и проявляется в виде амеланотических, молочно-белых, четко очерченных пятен или очагов, окруженных нормальной кожей [2, 3]. Депигментация, характерная для витилиго, вызвана прогрессирующим разрушением меланоцитов [4]. Одним из ключевых вопросов, привлекающих особое внимание, является ассоциация витилиго

с аутоиммунными заболеваниями эндокринной системы, частота которых может достигать 20–23% [5]. Данные последних десятилетий показывают, что пациенты с витилиго подвержены повышенному риску развития таких серьезных состояний, как заболевания щитовидной железы (в том числе аутоиммунный тиреоидит и болезнь Грейвса), сахарный диабет (СД) и аутоиммунная надпочечниковая недостаточность [6].

Актуальность исследования определяется растущим числом случаев связи витилиго с аутоиммунными заболеваниями эндокринной системы, что придает особую остроту проблеме диагностики и ведения пациентов

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

с данной патологией. Витилиго само по себе является серьезным эстетическим дефектом, приводящим к снижению качества жизни больного [7, 8], а ассоциация с серьезными эндокринными заболеваниями создает дополнительные сложности для практикующих врачей разных специальностей.

Принимая во внимание отсутствие четкого понимания молекулярно-биохимических механизмов, лежащих в основе совместного развития витилиго и аутоиммунных эндокринных заболеваний, становится очевидна необходимость глубокого анализа существующей литературы. Понимание природы указанной ассоциации крайне важно для разработки рациональных подходов к диагностике, профилактике и лечению, позволяющих повысить уровень медико-социальной адаптации пациентов.

Данная обзорная статья призвана привлечь внимание широкой медицинской общественности к актуальным вопросам современной науки и практики, стимулируя дальнейшие исследования и внедрение новых стандартов диагностики и лечения.

В ходе анализа были использованы публикации из специализированных научных баз, включая PubMed/MEDLINE, CochraneLibrary, Embase, IndexMedicus и российские профильные журналы по соответствующей тематике, а также актуальные Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению витилиго.

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ

Витилиго входит в аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС-2), 3 типа (АПС-3) и 4 типа (АПС-4), которые включают в себя множество иных эндокринных и неэндокринных заболеваний [9, 10].

Современное понимание АПС, в частности АПС-2, подтверждает, что витилиго является одним из характерных и часто встречающихся ассоциированных проявлений наряду с гнездной алопецией, целиакией и пернициозной анемией [11, 12]. Более того, общность аутоиммунных заболеваний, входящих в комплекс АПС, отражается и в связи с одними гаплотипами группы антигенов гистосовместимости (HLA). Например, многие заболевания, встречающиеся в рамках АПС-2, ассоциированы с HLA B8, DR3, DR4, DR5. Так, витилиго, СД1, ПНН и АИТ, в свою очередь, ассоциированы с HLA DR4 (DRB1*04) [13].

Витилиго в структуре АПС-2 встречается как одно из частых кожных проявлений, что подтверждается данными исследований: в когорте пациентов с витилиго частота ассоциации с АПС-2 достигает 28% для надпочечниковой недостаточности и 69% для аутоиммунных тиреопатий [14]. Генетическая взаимосвязь между этими заболеваниями обусловлена общими гаплотипами HLA II класса, преимущественно HLA-DR3, DR4 и DR5, которые ассоциированы с потерей иммунологической толерантности к антигенам эндокринных тканей [14]. В частности, при АПС-2 наиболее значимыми являются гаплотипы HLA-B8 и HLA-DR3, выявляемые у 60–70% пациентов [14]. Эти же аллели ответственны за предрасположенность к изолированному витилиго, что объясняет высокую частоту коагрегации заболеваний. Современ-

ные исследования подчеркивают, что полигенный риск витилиго, связанный с локусами HLA, совпадает с таковым при других компонентах АПС-2 (например, СД1), формируя общую аутоиммунную «конституцию» [14]. Данные генетические ассоциации согласуются с современной концепцией АПС-2 как полигенного заболевания, при котором комбинация вариантов генов, кодирующих ключевые регуляторные белки иммунной системы (такие как HLA, CTLA-4, PTPN22), приводит к потере иммунологической толерантности и одновременному поражению нескольких органов, включая кожу в виде витилиго [11].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее ярко выраженной и доказанной ассоциацией витилиго являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Проведенный масштабный метаанализ, охвативший 78 исследований, продемонстрировал следующие закономерности. Пациенты с витилиго имели более высокие шансы развития аутоиммунного тиреоидита (OR=10,39, 95% ДИ=2,43–44,40), гипотиреоза (OR=5,54, 95% ДИ=3,36–9,13), гипертиреоза (OR=4,68, 95% ДИ=1,75–12,50), болезни Грейвса (OR=2,93, 95% ДИ=2,62–3,28), тиреоидита Хашимото (OR=2,12, 95% ДИ=1,92–2,34). Также было обнаружено незначительное, но устойчивое увеличение риска рака щитовидной железы (OR=1,13, 95% ДИ: 1,02–1,24) [15].

Современные исследования демонстрируют значительную вариабельность распространенности АИЗ ЩЖ среди пациентов с витилиго. Ряд авторов сообщает о высоких показателях коагрегации этих патологий. В российской когорте взрослых пациентов (2022 г.) аутоиммунные тиреопатии (включая тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса) диагностированы у 69% обследованных в эндокринологическом центре, причем у 46% из них выявлены множественные эндокринные аутоиммунные нарушения [14]. Аналогичные данные представлены в систематическом обзоре Abuhalmeh RM (2024 г.), где частота АИЗЩЖ достигала 32,1% при акрофациальной форме витилиго, ассоциированной с антителами к тиреопероксидазе (ТПО) [16, 17].

В то же время другие исследования фиксируют более низкую распространенность. Так, в работе Teh et al. (2024 г.) на малайзийской выборке АИЗЩЖ выявлены лишь у 3,2% пациентов [16]. Глобальный метаанализ 2024 г., объединивший 82 230 пациентов, указывает среднюю частоту АИЗЩЖ на уровне 3,5% (диапазон: 3,2–28,7%) [16]. Несмотря на статистические расхождения (от 3,2% до 69%), все исследования подтверждают превышение общепопуляционных показателей.

Витилиго демонстрирует значимую ассоциацию с наличием антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), являющихся высокоспецифичным серологическим маркером АИТ и предиктором первичного гипотиреоза [6]. Реже, но также выявляется связь с антителами к тиреоглобулину (АТ-ТГ) (дополнительный маркер АИТ) и антителами к рецептору ТТГ (TRAb), характерными для болезни Грейвса [18]. Частота обнаружения АТ-ТПО у пациентов с витилиго достигает 20–40%, что существенно превышает популяционные показатели и подтверждает общие патогенетические механизмы [6].

Систематический обзор согласно критериям PRISMA [19], выполненный учеными Саудовской Аравии, подтвердил, что нарушение функции щитовидной железы оказывает негативное воздействие на течение витилиго. Например, гипертиреоз способен спровоцировать начало или усиление депигментации, а гипотиреоз замедляет восстановление тканей и снижает эффективность лечебных процедур. В связи с этим, регулярная оценка показателей тиреоидной функции особенно важна для пациентов с витилиго [20]. Эти данные позволяют предположить, что успешное лечение витилиго возможно лишь при условии стабилизации функции щитовидной железы наряду с поддержанием общего здоровья пациента [16].

В контексте патогенеза заслуживают внимания результаты иммуногистохимического анализа, проведенного китайскими исследователями [21]. Ими было установлено, что в образцах ткани щитовидной железы пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) без сопутствующего витилиго наблюдается экспрессия четырех меланоцитарных антигенов: тирозиназы (TYR), белка 2, ассоциированного с тирозиназой (TRP2), гликопротеина лизосомальной мембраны LAMP1 и CD69. Примечательно, что экспрессия тирозиназы наблюдалась исключительно у пациентов с АИТ и отсутствовала в здоровой ткани щитовидной железы. В то же время антигены TRP2, LAMP1 и CD69 экспрессировались как у больных АИТ без витилиго, так и в нормальной щитовидной железе, однако уровень экспрессии LAMP1 и CD69 был статистически значимо выше в группе пациентов с АИТ ($p < 0,005$). На основе этих данных авторы выдвинули гипотезу о вероятном развитии у пациентов с витилиго иммунных механизмов, способных вызывать вторичное повреждение щитовидной железы с последующим развитием АИТ [6, 21].

Согласно крупным когортным исследованиям и метаанализам, распространенность болезни Грейвса среди взрослых пациентов с витилиго варьирует от 0,9% до 17,1% в зависимости от диагностических критериев, географического региона и особенностей когорты. Наибольшие показатели характерны для специализированных клиник Европы, минимальные — для популяционных исследований в Африке и Южной Америке [6, 22, 24, 25]. Крупное исследование Mendelian Randomization (2025 г.) подтвердило двустороннюю причинно-следственную связь между витилиго и БГ ($OR=1,14$, $*p < 0,001$). Распространенность БГ у пациентов с витилиго колебалась от 1,8 до 12,6% в зависимости от региона и методов диагностики [22]. Систематический обзор в *Dermatology* (2024 г.) объединил данные 17 исследований: среди 14 390 взрослых с витилиго частота БГ составила 0,9–15,2%. Самые высокие показатели выявлены в Европе (до 15,2%) и Азии (до 11,7%), самые низкие — в Африке (0,9–3,1%) [23]. В рамках масштабного общенационального исследования, проведенного в Южной Корее, в котором приняли 73 336 человек с диагнозом витилиго и 146 672 добровольцев из контрольной группы, выяснилось, что распространенность болезни Грейвса составляет 0,86% среди больных витилиго и 0,33% в контрольной группе. Ассоциация витилиго и болезни Грейвса чаще всего регистрировалась у молодых людей в возрасте от 20 до 39 лет [24].

Таким образом, учитывая значительный рост заболеваемости и убедительную доказательную базу, рекомендуется проводить ранний скрининг функции щитовидной железы у пациентов с витилиго для предотвращения поздней диагностики и ухудшения состояния в результате развития осложнений.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В последнее время все больше внимания уделяется взаимосвязи между витилиго и СД, в частности потенциальной роли витилиго в развитии инсулинорезистентности и метаболических нарушений.

Эпидемиологические данные, полученные авторами метаанализа литературы, свидетельствуют о высокой вариабельности распространенности СД среди взрослых пациентов с витилиго, которая достигает от 0,1 до 51% в Европе, Америке и Азии, а среди детей эта цифра колеблется от 0,16 до 0,8% [6].

Стоит подчеркнуть результаты важного метаанализа, объединяющего девять крупных исследований с совокупным количеством участников 15 657 человек, страдающих витилиго. Подгрупповой анализ продемонстрировал, что витилиго ассоциировано с повышенным риском развития СД1 ($OR=2,899$, 95% ДИ 1,532–5,482; $P=0,001$) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) ($OR=2,371$, 95% ДИ 1,712–3,283; $P<0,001$). Установленная корреляция между витилиго и СД1 объясняется общими аутоиммунными механизмами в рамках полигландулярных синдромов [25].

У пациентов с витилиго распространенность СД2 достигает 12% против 6% в контрольных группах, а генетические исследования методом менделевской рандомизации демонстрируют повышение риска витилиго при СД2 ($OR=1,13$; $p=0,043$) [26–29]. Согласно исследованию EpiChron Cohort (2025 г.) с участием 218 пациентов с витилиго, у 71,5% выявлена мультиморбидность, включая метаболический синдром ($OR=1,78$, $p<0,014$) и СД2. При этом риск СД2 был выше у пациентов с несегментарной формой витилиго и длительностью заболевания >5 лет [30]. Эта ассоциация объясняется общими патогенетическими путями, включая системное воспаление, окислительный стресс и метаболические нарушения.

Ключевую роль играет хроническое системное воспаление, характеризующееся стойким повышением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β) и маркеров окислительного стресса, включая малоновый диальдегид и 8-оксо-2'-дезоксигуанозин [31, 32]. Данные медиаторы непосредственно влияют на метаболические процессы: TNF- α и IL-6 подавляют сигнальный путь IRS-1/PI3K в гепатоцитах и адипоцитах, нарушая транслокацию GLUT-4 и индуцируя инсулинорезистентность [33]. Параллельно окислительный стресс угнетает функциональную активность ядерного рецептора PPAR- γ — критического регулятора липидного гомеостаза и сенситивности к инсулину. Клинически значимым маркером выступает CXCL10, уровень которого достоверно коррелирует с индексом HOMA-IR ($r=0,68$; $p<0,01$), подтверждая взаимосвязь иммунопатологических процессов при витилиго с метаболической дисфункцией [33].

Существенным патогенетическим звеном является дерегуляция меланоцитарного пула в жировой ткани. Меланоциты подкожной и висцеральной жировой

клетчатки экспрессируют биологически активные молекулы, включая β -эндорфин (модулятор секреции инсулина) и супероксиддисмутазу (ключевой эндогенный антиоксидант) [33]. При витилиго наблюдается дефицит этих клеток (40–60% снижение, $p < 0,001$), что ведет к накоплению реактивных форм кислорода в адипоцитах, снижению экспрессии глюкозного транспортера GLUT-4 и активации липолиза. Эти изменения инициируют каскад метаболических нарушений: гипергликемию натощак ($r = 0,72$; $p = 0,003$) и компенсаторную гиперинсулинемию ($r = 0,81$; $p = 0,001$) [33].

Митохондриальная дисфункция выступает значимым отягчающим фактором в патогенезе ассоциации витилиго и СД2. У пациентов объективно регистрируется уменьшение числа копий митохондриальной ДНК (на 30%, $*p < 0,001$) и структурно-функциональные дефекты комплекса I дыхательной цепи, обуславливающие гиперпродукцию супероксида. Данные нарушения инициируют самоподдерживающийся патологический цикл: окислительный стресс индуцирует повреждение митохондриального аппарата, что потенцирует дальнейшее накопление активных форм кислорода. Последующая активация транскрипционного фактора NF- κ B стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, угнетают PPAR- γ -опосредованную сигнализацию. Результатом этого каскада является прогрессирование инсулинорезистентности и дислипидемии [31, 33]. Дефицит меланоцитов жировой ткани усугубляет указанные процессы посредством снижения β -эндорфин-зависимой стимуляции β -клеток поджелудочной железы и ослабления эндогенной антиоксидантной защиты [33].

Клинически данные механизмы определяют необходимость активного скрининга метаболических нарушений у пациентов с витилиго, включая оценку гликемии натощак, HbA_{1c} и липидного профиля [32, 34]. Терапевтические стратегии, направленные на разрыв патогенетических звеньев (ингибиторы JAK-киназ для подавления цитокиновой сети, агонисты PPAR- γ для восстановления инсулиновой чувствительности, антиоксиданты для коррекции оксидативного стресса), демонстрируют потенциал в снижении кардиометаболических рисков в данной популяции [32, 33].

ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Предполагаемые механизмы, лежащие в основе ассоциации витилиго и надпочечниковой недостаточности, включают общие генетические факторы, аутоантитела, нацеленные как на меланоциты, так и на клетки коры надпочечников, а также дерегуляцию иммунной системы.

Доступные данные о распространенности первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН) в европейских странах демонстрируют значительную вариабельность, колеблясь от 93 до 144 случаев на 1 миллион населения, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для точной оценки глобальной распространенности заболевания [35]. Ассоциация витилиго с ПНН. Хотя отдельные исследования указывают на низкую распространенность ПНН при витилиго (0,3%) [36], эти данные статистически ограничены из-за малого числа случаев ($n = 2$). Более репрезентативные работы демонстрируют иные результаты. Так, в российской когорте Петрова В.А.

и соавт. ($n = 61$) ПНН выявлена у 4,9% пациентов с несегментарным витилиго, что в 12 раз превышает популяционные показатели (0,0004%) [37]. Аналогично, мультицентровое исследование РНИМУ (2022 г.) зафиксировало ПНН у 28% пациентов в структуре аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2-го типа (АПС-2) [14]. Важно отметить, что данные других исследователей не выявили существенных различий в распространенности ПНН между больными витилиго и общей популяцией [38], что подчеркивает противоречивость имеющихся данных и необходимость проведения более масштабных исследований для окончательного установления связи между витилиго и надпочечниковой недостаточностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В свете приведенного обзора актуальной научной литературы мы можем констатировать, что проблема ассоциации витилиго с эндокринными заболеваниями заслуживает отдельного и тщательного рассмотрения. Исследователи последовательно фиксируют наличие значимых статистических зависимостей между витилиго и широким спектром аутоиммунных эндокринных патологий, таких как АИТ, болезнь Грейвса, СД и ПНН.

Современные подходы к изучению патогенеза витилиго постепенно интегрируют различные направления фундаментальной и прикладной медицины. Механизм развития витилиго оказывается связанным как с иммуноопосредованными механизмами повреждения меланоцитов, так и с иными аутоиммунными заболеваниями, включая эндокринные.

Полученные данные ставят перед медицинским сообществом важные практические задачи. Во-первых, необходима реализация последовательных мер по повышению осведомленности врачей всех специальностей о существовании потенциальных ассоциаций витилиго с эндокринными заболеваниями. Во-вторых, врачам следует проявлять повышенное внимание к возможным проявлениям и признакам эндокринных нарушений у пациентов с установленным диагнозом витилиго и проводить соответствующую диагностику в случае наличия подозрительной клинической картины. Такой подход обеспечит своевременное выявление эндокринных заболеваний и позволит начать эффективное лечение, предотвращающее развитие опасных осложнений. Помимо практических выводов, возникает потребность в проведении дальнейших междисциплинарных исследований, направленных на глубокое изучение патогенетических основ взаимосвязи витилиго и эндокринных заболеваний. Определение конкретных биомаркеров, подтверждающих такую связь, станет основой для создания персонализированного подхода к лечению и профилактики данных состояний.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении темы, остаются нерешенными вопросы, касающиеся генетики, иммунологии и патофизиологии, необходимые для полного раскрытия сложных взаимоотношений между витилиго и эндокринными заболеваниями. Перспективы будущих исследований включают создание унифицированной базы данных пациентов с витилиго, стандартизацию лабораторных протоколов и международное сотрудничество ученых, работающих в области аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что патогенез витилиго включает как аутоиммунные, так и неаутоиммунные механизмы, что объясняет многообразие его проявлений и взаимодействие с различными формами СД.

Современные стандарты терапии витилиго, отраженные в международных руководствах и Клинических рекомендациях Минздрава РФ, претерпели значительные изменения. На смену неспецифическим иммуносупрессантам пришла таргетная терапия. Топические ингибиторы янус-киназ (JAK), в частности руксолитиниб (руксели-тиниб), утверждены в качестве терапии первой линии для лечения несегментарного витилиго у взрослых и подростков. В клинической практике также широко применяются и продолжают исследоваться другие JAK-ингибиторы (тофацитиниб, рилтлестиниб). Классические методы, такие как топические кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и узкополосная средневолновая УФБ-фототерапия (NB-UVB) или эксимерный лазер/лампа, остаются важными компонентами лечения, особенно в комбинации с таргетными препаратами. Подход, основанный на патогенезе, позволяет не только повысить эффективность репигментации, но и минимизировать риски системных побочных эффектов. Важно продолжать исследование путей снижения риска развития метаболических нарушений и обеспечить раннюю диагностику и коррекцию эндогенных нарушений, ассоциированных с витилиго.

При стабильных, резистентных к консервативной терапии формах заболевания, важным этапом могут стать методы хирургической трансплантации меланоцитов. Согласно данным российских экспертов, к ним относятся как тканевые (трансплантация эпидермальных пузырей, мини-трансплантаты), так и более перспективные клеточные методы: трансплантация некультивированной или культивирован-

ной аутологичной суспензии меланоцитов [39, 40]. Эффективность последних в российской практике подтверждена: трансплантация культивированных меланоцитов позволила добиться полной репигментации у 81% пациентов [40]. Перспективным направлением является применение мезенхимальных стромальных клеток, обладающих иммуномодулирующим потенциалом. Ключевым условием для любого хирургического вмешательства является стабильное течение витилиго (не менее 12 месяцев) и компенсация сопутствующих эндокринных нарушений, что подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода [39, 40].

Важно продолжать исследование путей снижения риска развития метаболических нарушений и обеспечить раннюю диагностику и коррекцию эндогенных нарушений, ассоциированных с витилиго.

Настоящая работа служит ориентиром для последующего обсуждения и анализа текущих достижений в изучении ассоциации витилиго с эндокринными заболеваниями, способствует привлечению внимания профессионалов к комплексной оценке состояния пациентов с витилиго и стимулирует продолжение научно-исследовательской деятельности в данном направлении

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pathak GN, Tan IJ, Bai G, Dhillon J, Rao BK. Vitiligo: From mechanisms of disease to treatable pathways. *Skin Health Dis.* 2024;4(6):e460. Published 2024 Sep 30. doi: <https://doi.org/10.1159/000506103>
- Seong SH, Oh SH. Up-and-Coming Drugs for the Treatment of Vitiligo. *Ann Dermatol.* 2024;36(4):197-208. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.24.038>
- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology.* 2020;236(6):571-592. doi: <https://doi.org/10.1159/000506103>
- Migayron L, Boniface K, Seneschal J. Vitiligo, From Physiopathology to Emerging Treatments: A Review. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2020;10(6):1185-1198. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00447-y>
- Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):295-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.063>
- Troshina EA, Volnukhin VA, Petrov VA, et al. *Ter Arkh.* 2020;92(10):88-96. Published 2020 Nov 24. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000736>
- Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, et al. Vitiligo and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241445. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241445>
- Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):490-495. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11002.x>
- Sun Y, Kan X, Zheng R, Hao L, Mao Z and Jia Y (2023) Hashimoto's thyroiditis, vitiligo, anemia, pituitary hyperplasia, and lupus nephritis—A case report of autoimmune polyglandular syndrome type III C + D and literature review. *Front. Pediatr.* 11:1062505. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1062505>
- Gatta E, Maltese V, Cimino E, et al. Evaluation of a large set of patients with Autoimmune Polyglandular Syndrome from a single reference centre in context of different classifications. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(4):857-864. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02200-6>
- Husebye ES, Anderson MS, K  mpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1132-1141. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713301>
- Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2018;57(10):1157-1164. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14055>
- Bouayad A, Benzekri L. Thyroid autoimmunity in relation to HLA-DRB1 and HLA-DQB1 polymorphism in nonsegmental vitiligo: a cross-sectional study. *Am J Transl Res.* 2024;16(2):524-530. Published 2024 Feb 15. doi: <https://doi.org/10.62347/LDYE8203>
- Нуралиева НФ, Юкина МЮ, Трошина ЕА, Жукова ОВ, Петров ВА, Волнухин ВА. Частая ассоциация витилиго с эндокринными аутоиммунными заболеваниями: первичные данные в российской когорте взрослых пациентов. // *Вестник РГМУ.* — 2022. — №5. — С.68-74. [Nuralieva NF, Yukina MYu, Troshina EA, Zhukova OV, Petrov VA, Volnukhin VA. Frequent association of vitiligo with endocrine autoimmune diseases: primary data in a Russian cohort of adult patients. // *Bulletin of the Russian State Medical University.* - 2022. - No. 5. - P. 68-74]. doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.055>
- Lee JH, Ju HJ, Seo JM, et al. Comorbidities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2023;143(5):777-789.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.10.021>
- Abuhalimeh RM, Alshmrani LS, Abdullah N, et al. Updates on the Association Between Vitiligo and Thyroid Diseases: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(9):e69697. Published 2024 Sep 19. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.69697>

17. Chivu AM, Bălăşescu E, Pandia LD, Nedelcu RI, Brînzea A, Turcu G, Antohe M, Ion DA. Vitiligo—Thyroid Disease Association: When, in Whom, and Why Should It Be Suspected? A Systematic Review. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(12):2048. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12122048>
18. Sandru F. et al. Spectrum of thyroid antibodies in vitiligo-associated autoimmunity. *Endocr. Pract.* 2021
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. Published 2021 Mar 29. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
20. Ashraf A, Azfar NA, Chaudhry A, Rasul A, Irfan M, Liaqat Z. Frequency of positive thyroid peroxidase antibody levels in patients of generalized vitiligo. *J Pak Assoc Dermatol*. 2021;31:583-587
21. Gong Q, Li X, Gong Q, Zhu W, Song G, Lu Y. Hashimoto's thyroiditis could be secondary to vitiligo: the possibility of antigen crossover and oxidative stress between the two diseases. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(4):277-281. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-016-1641-z>
22. Huang J, Jiang L, Hu Y, et al. Association of Vitiligo With Autoimmune Disorders: A Bidirectional Two-Sample and Summary-Based Mendelian Randomization Study. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(6):e70211. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.70211>
23. Kassem R, Baum S, Barzilai A. Vitiligo. In: Shoenfeld, Y., Cervera, R., Espinosa, G., Gershwin, M.E. (eds) *Autoimmune Disease Diagnosis*. Springer, Cham. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-69895-8_69
24. Bae JM, Lee JH, Yun JS, Han B, Han TY. Vitiligo and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study in Korea. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):871-878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.034>
25. Chang HC, Lin MH, Huang YC, Hou TY. The association between vitiligo and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1442-1445. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.022>
26. Lee JH, Ju HJ, Seo JM, et al. Comorbidities in Patients with Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2023;143(5):777-789.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.10.021>
27. Al-smadi K, Imran M, Leite-Silva VR, Mohammed Y. Vitiligo: A Review of Aetiology, Pathogenesis, Treatment, and Psychosocial Impact. *Cosmetics*. 2023;10(3):84. doi: <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030084>
28. Raveendra L, Hemavathi RN, Rajgopal S. A Study of Vitiligo in Type 2 Diabetic Patients. *Indian J Dermatol*. 2017;62(2):168-170. doi: https://doi.org/10.4103/ijid.IJD_360_16
29. Zhao L, Hu M, Li L. Identifying the Genetic Associations Between Diabetes Mellitus and the Risk of Vitiligo. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;17:2261-2271. Published 2024 Oct 13. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S480199>
30. Clemente Hernández B, Muelas Rives I, Gracia Cazaña T, Álvarez Salafranca M, Poblador-Plou B, Laguna-Berna C, Moreno Juste A, Gimeno-Miguel A, Gilaberte Y. Comorbidities Associated with Vitiligo: Results from the EpiChron Cohort. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(2):432. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14020432>
31. Chang WL, Ko CH. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Cells*. 2023;12(6):936. Published 2023 Mar 19. doi: <https://doi.org/10.3390/cells12060936>
32. Białczyk A, Welniak A, Kamińska B, et al. Oxidative Stress and Potential Antioxidant Therapies in Vitiligo: A Narrative Review. *Mol Diagn Ther* 2023;27:723–739. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00672-z>
33. Lyu C and Sun Y (2022) Immunometabolism in the pathogenesis of vitiligo. *Front. Immunol*. 13:1055958. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055958>
34. Chiarella P. Vitiligo susceptibility at workplace and in daily life: the contribution of oxidative stress gene polymorphisms. *biomed dermatol* 2019;3:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s41702-019-0043-1>
35. Meyer G, Neumann K, Badenhop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):367-373. Published 2014 Feb 4. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0756>
36. Van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):741-746. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12169>
37. Петров В.А., Жукова О.В., Волнухин В.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю., и др. Витилиго, ассоциированное с аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью. // *ПМЖ*. — 2023. — №10. — С.39-42. Petrov V.A., Zhukova O.V., Volnukhin V.A., Troshina E.A., Yukina M.Yu., et al. Vitiligo associated with autoimmune adrenal insufficiency. // *RMJ*. - 2023. - No. 10. — P.39-42.
38. Saleem K, Azim W. Association of vitiligo with other autoimmune disorders. *Diabetes Case Rep*. 2016;1(3):1000114. doi: <https://doi.org/10.4172/2572-5629.1000114>
39. Витилиго: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 2023. — 96 с. Vitiligo: clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation. - 2023. - 96 p.
40. Олисова О.Ю., Каюмова Л.Н., Ерёмин П.С., Гильмутдинова И.Р., Пинегин В.Б., и др. Сравнительный обзор традиционных и перспективных методов лечения витилиго. // *Вестник восстановительной медицины*. — 2024; — Т.23. — №6. — С.90-99. [Olisova O. Yu., Kayumova L. N., Eremin P. S., Gilmutdinova I. R., Pinegin V. B., et al. Comparative review of traditional and promising methods of vitiligo treatment. // *Bulletin of Restorative Medicine*. - 2024; - Vol. 23. - No. 6. - Pp. 90-99]. doi: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2024-23-6-90-99>

Рукопись получена: 09.11.2025. Одобрена к публикации: 19.02.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рагимов Магомедкерим Разинович**, к.м.н. [Magomedkerim R. Ragimov, PhD]; адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2 [address: 129110, Moscow, st. Shchepkina, 61/2]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>; SPIN-код: 8445-6795; e-mail: tga.endocrine@gmail.com

Юзбекова Аида Артуровна [Aida A. Yuzbekova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7306-2581>; e-mail: yuzbekova02@mail.ru

Молочков Антон Владимирович, д.м.н., профессор [Anton V. Molochkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>; SPIN-код: 8853-5050; e-mail: antmd@yandex.ru

Мисникова Инна Владимировна, д.м.н. [Inna V. Misnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; SPIN-код: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Юзбекова А.А., Молочков А.В., Мисникова И.В. Ассоциация витилиго с эндокринными аутоиммунными заболеваниями: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13684>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Yuzbekova AA, Molochkov AV, Misnikova IV. Association of vitiligo with endocrine autoimmune diseases: literature review. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(4):40-45. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13684>

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ У ПАЦИЕНТКИ С СОЧЕТАНИЕМ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© Л.И. Данилова¹, Г.Г. Короленко^{1*}, М.Л. Лущик¹, О.В. Чаплинская², И.И. Бурко¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Гомельская городская клиническая больница №3, Гомель, Беларусь

Тиреотоксический криз (ТК) представляет собой редкое, но потенциально жизнеугрожающее осложнение декомпенсированного тиреотоксикоза, требующее немедленного вмешательства. Диагностика ТК основывается на выраженной клинической картине тяжелого гипертиреоза в сочетании с провоцирующими факторами. Терапию следует начинать при первых подозрениях на развитие криза, без ожидания результатов гормонального анализа, получение которых может занять значительное время. В статье представлен клинический случай пациентки с сочетанием болезни Грейвса и сахарного диабета 1 типа, у которой ТК был своевременно распознан и эффективно купирован. Провоцирующим фактором выступил диабетический кетоацидоз. Описанный случай подчеркивает важность ранней диагностики и интенсивной терапии для улучшения прогноза при ТК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; диабетический кетоацидоз; сахарный диабет 1 типа, тиреотоксикоз; тиреотоксический криз.

THYROTOXIC CRISIS IN A PATIENT WITH COEXISTING GRAVES' DISEASE AND TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Larisa I. Danilova¹, Galina G. Korolenko^{1*}, Maxim L. Lushchyk¹, Olga V. Chaplinskaya², Irina I. Bourko¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Gomel City Clinical Hospital №3, Gomel, Belarus

Thyrotoxic crisis (TC) is a rare but potentially life-threatening complication of decompensated thyrotoxicosis that requires immediate medical intervention. The diagnosis of TC is based on a clinical picture of severe hyperthyroidism in combination with precipitating factors. Treatment should be initiated at the first suspicion of crisis development, without waiting for the results of hormonal analysis, which may take considerable time to obtain. This article presents a clinical case of a female patient with coexisting Graves' disease and type 1 diabetes mellitus, in whom TC was promptly recognized and effectively managed. The precipitating factor was diabetic ketoacidosis. This case highlights the importance of early diagnosis and intensive therapy to improve the prognosis of patients with TC.

KEYWORDS: Graves' disease; diabetic ketoacidosis; type 1 diabetes mellitus; thyrotoxicosis; thyrotoxic crisis; thyroid gland.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тиреотоксический криз (ТК) — это острое неотложное состояние, относящееся к числу критических ситуаций в клинической эндокринологии. Это редкое, но угрожающее жизни осложнение, характеризующееся внезапным усилением симптомов тиреотоксикоза и развитием признаков полиорганной недостаточности [1].

ТК по-прежнему представляет собой серьезную диагностическую и терапевтическую проблему. Согласно статистическим данным, полученным в США и Японии, уровень смертности при ТК превышает 10%, особенно в случаях его несвоевременного распознавания и отсутствия активного лечения [2, 3]. Высокая летальность при ТК обусловлена развитием сердечной недостаточности, фатальных аритмий, недостаточностью коры надпочечников, тромбоэмболическими осложнениями, тяжелым судорожным синдромом с отеком головного мозга, печеночной недостаточностью [4].

Авторы большинства публикаций обращают внимание на тот факт, что ТК не имеет специфических лабораторных маркеров, что затрудняет диагностику. Существующие диагностические шкалы основаны преимущественно на клинических признаках и степени выраженности симптомов [3, 5]. В зависимости от степени системной декомпенсации выделяют 2 стадии: раннюю — надвигающийся «шторм» и фактический криз — «тиреоидный шторм» [5].

Точные механизмы, лежащие в основе развития ТК, изучены недостаточно. Основным пусковым моментом развития ТК считают острое и значительное повышение концентрации свободных фракций тиреоидных гормонов, что приводит к избыточной активации симпатoadrenalовой системы и развитию острой надпочечниковой недостаточности [6]. Относительная острая надпочечниковая недостаточность развивается в результате ускоренного клиренса глюкокортикоидов вследствие чрезмерной активации метаболических процессов.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Избыточная концентрация катехоламинов сопровождается повышением чувствительности периферических тканей к их действию. При этом отсутствует строгая корреляция между уровнем тиреоидных гормонов в крови и тяжестью тиреотоксического криза [5].

Клиническая картина при ТК схожа с проявлениями неосложненного тиреотоксикоза, однако отличается большей выраженностью симптомов и стремительным прогрессированием, часто сопровождающимся развитием полиорганной недостаточности. Клинические проявления ТК могут значительно усиливаться по сравнению с типичным течением тиреотоксикоза. Непереносимость высоких температур при ТК может смениться гипертермией, достигающей 40–41 °С. Синусовая тахикардия приобретает чрезмерный характер, вплоть до развития фибрилляции предсердий, и может сопровождаться сердечной недостаточностью. Диарея, наблюдаемая при тиреотоксикозе, может переходить в профузный понос, нередко наблюдается рвота. Эмоциональная неустойчивость может смениться психозом или комой [7].

Согласно литературным данным, ТК может быть спровоцирован рядом факторов, вызывающих острый стрессовый ответ организма. К числу таких триггеров относят: эмоциональный стресс; травмы; хирургические вмешательства по поводу сопутствующих заболеваний; инфекционные процессы; диабетический кетоацидоз и гипогликемию; внезапное необоснованное прекращение тиреостатической терапии; массивную нагрузку йодом (например, внутривенное введение контрастных веществ при рентгенологических исследованиях); терапию радиоактивным йодом; грубую пальпацию щитовидной железы (ЩЖ); тромбоэмболию легочной артерии; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); инфаркт миокарда; сердечную недостаточность; роды и другие состояния, сопровождающиеся выраженным физиологическим стрессом [8, 9].

Диагностика ТК основывается на наличии клинических признаков тяжелого некомпенсированного тиреотоксикоза. При этом важным диагностическим критерием является наличие провоцирующих факторов.

Терапия ТК должна начинаться немедленно при подозрении на ТК, без ожидания результатов гормонального анализа, получение которых может занять значительное время. Раннее выявление, точнее — своевременное предположение о возможном развитии ТК, быстрая диагностика и интенсивное лечение существенно повышают шансы на благоприятный исход. В то же время отсутствие специфических биологических маркеров и схожесть симптомов с проявлениями провоцирующего заболевания затрудняют диагностику ТК. В качестве иллюстрации своевременной диагностики и лечения ТК представлен клинический случай пациентки с сочетанием болезни Грейвса (БГ) и сахарного диабета 1 типа (СД1).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Т., 29 лет, 18 декабря 2024 г. в экстренном порядке была доставлена в приемное отделение больницы по месту жительства с диагнозом: «Сахарный диабет 1 типа, гипергликемия».

Три года назад у нее была диагностирована БГ. В течение полутора лет она наблюдалась по поводу СД1.

Со слов матери, пациентка вводила инсулин, принимала тирозол, а накануне употребляла алкоголь. Спустя пару дней после эпизода злоупотребления алкоголем у нее появилась тошнота, многократная рвота. Пациентка стала вести себя неадекватно и возбужденно.

В ходе объективного осмотра состояние женщины было оценено как тяжелое, она была недоступна для контакта. Кожные покровы гиперемированы, горячие на ощупь, влажные, выражен акроцианоз с мраморным рисунком на конечностях. Температура тела — 39,5 °С. Слизистые оболочки рта и языка были сухие, язык покрыт коричневым налетом. Отмечался выраженный запах ацетона в выдыхаемом воздухе пациентки. Аускультативно над легкими выслушивалось везикулярное дыхание, ЧД — 24/мин. Тоны сердца были ритмичные, приглушены. АД — 130/90 мм рт. ст. на обеих руках, ЧСС — 150/мин. Периферические отеки отсутствовали. При пальпации ЩЖ была увеличена, эластичная, однородная, безболезненная.

Бригадой скорой медицинской помощи предпринята попытка медикаментозной седации, однако ожидаемого результата достигнуто не было.

В связи с выраженной тяжестью состояния пациентку госпитализировали в отделение интенсивной терапии. Ввиду неэффективности дыхания была начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ), медикаментозная седация продолжена.

По данным лабораторного исследования выявлена гипергликемия (глюкоза венозной крови — 34 ммоль/л) и выраженные изменения кислотно-основного состояния (КОС) — pH 6,8; содержание лактата — 4,5 ммоль/л; выраженный дефицит буферных оснований (Base Excess — BE) — -31,1 ммоль/л.

Отмечены высокие уровни прокальцитонина — 0,55 нг/мл (норма до 0,05), лейкоцитоз — $16,6 \cdot 10^9$ /л (4,0–9,0), концентрация С-реактивного белка (СРБ) — 8,9 мг/л (норма до 6,0), а также повышение концентрации креатинина крови — 134 мкмоль/л. Остальные лабораторные показатели находились в пределах референсных значений.

Гормональный анализ выявил значительные нарушения тиреоидного статуса: тиреотропный гормон (ТТГ) <0,001 мМЕ/л (0,35–4,94), свободный тироксин (свТ4) >64,35 пмоль/л (9,0–9,0), антитела к тиреопероксидазе (АТ ТПО) >1000 (0,35–4,94 МЕ/мл), антитела к рецептору ТТГ (АТ рТТГ) — 40,7 МЕ/л (0–2,65).

Учитывая выраженную гипертермию и воспалительный характер изменений в анализах крови, проведены инструментальные методы обследования. Компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей и рентгенография легких данных за воспалительный процесс не выявили.

Заключение УЗИ щитовидной железы: расположение обычное; контуры железы неровные, четкие; экзогенность неравномерно снижена; экзоструктура неоднородна за счет фиброзной тяжистости; выражена васкуляризация. Суммарный объем железы составил 67,79 см³.

Тяжесть состояния пациентки определялась сочетанием тиреотоксикоза, выраженного диабетического кетоацидоза (ДКА) и алкогольной интоксикации.

Пациентке проводилась инфузионная терапия, интенсивная инсулиноterapia с ежечасным мониторингом

гликемии и коррекцией дозы инсулина по результатам контроля, а также жаропонижающая, антикоагулянтная и антибактериальная терапия. В первые сутки через назогастральный зонд введено 40 мг тирозола.

На фоне проводимой терапии через 24 часа ДКА купирован: показатели КОС нормализовались, гликемия стабилизировалась на уровне 8–11 ммоль/л. Однако сохранялась выраженная гипертермия (39–40 °C) и чрезмерная тахикардия при отсутствии электролитных нарушений (ЧСС — 150–170/мин). На фоне продолжающейся ИВЛ и медикаментозной седации у пациентки возник эпизод фибрилляции предсердий, купированный внутривенным введением метонорма (5 мл). При неврологическом осмотре клинических данных за острую неврологическую патологию не выявлено. По результатам лабораторных исследований отмечена тенденция к снижению лейкоцитоза; уровни прокальцитонина и СРБ не превышали верхний предел референсного интервала.

С учетом выраженной клинической симптоматики тиреотоксикоза и результатов гормонального исследования крови был проведен расчет по шкале BWPS (Burch–Wartofsky), по результатам которого набрано 80 баллов, что свидетельствовало о развитии у пациентки ТК.

Был выставлен клинический диагноз: «Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа: Болезнь Грейвса с диффузным зобом и объемом ЩЖ 67,79 см³, тиреотоксикоз тяжелой степени. Тиреотоксический криз. Тиреотоксическая энцефалопатия. Тиреотоксическая миокардиопатия с пароксизмом фибрилляции предсердий. Н1. Сахарный диабет 1 типа (HbA_{1c} 8,8% от 19.12.2025 г). Диабетический кетоацидоз тяжелой степени».

В отделении интенсивной терапии проводилось следующее лечение ТК: тирозол — 80 мг внутрь через назогастральный зонд однократно, затем 30 мг каждые 8 часов; пропранолол — 40 мг каждые 4 часа, раствор Люголя — по 5 капель внутрь каждые 8 часов через назогастральный зонд (через 1 час после введения тиреостатика); гидрокортизон — 300 мг внутривенно одномоментно, далее по 100 мг каждые 8 часов. Продолжена инфузионная терапия и инсулинотерапия.

На фоне медикаментозной терапии к 4-м суткам пребывания в отделении интенсивной терапии температура тела снизилась до 37,5 °C. Гормональные исследования показали выраженную тенденцию к снижению уровня свТ4. В связи с улучшением состояния пациентки была уменьшена доза тирозола до 40 мг в сутки, скорректирована доза пропранолола, парентеральное введение метилпреднизолона заменено на прием таблетированной формы перорально (64 мг через день). Продолжена терапия раствором Люголя.

На 12-й день комбинированной терапии тиреостатиками, препаратом йода и метилпреднизолоном у пациентки был достигнут лабораторный эутиреоз (свТ4 — 15,1 пмоль/л). В связи с этим принято решение отменить раствор Люголя и продолжить терапию тирозолом в дозе 30 мг/сут под контролем свободных фракций тиреоидных гормонов.

31.12.2024 г. проведена трахеостомия. ИВЛ продолжена в связи с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии.

22.01.2025 г. для дальнейшего лечения пациентка переведена в эндокринологическое отделение. Спустя

месяц выполнена тотальная тиреоидэктомия. С заместительной целью был назначен левотироксин натрия.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рассматриваемом клиническом случае у пациентки наблюдалось сочетание нескольких взаимно отягчающих критических состояний: ДКА тяжелой степени на фоне СД1 и алкогольной интоксикации, а также ТК, развившийся вследствие несоблюдения режима приема тиреостатиков по поводу БГ.

Наличие двух аутоиммунных эндокринных заболеваний позволило сформулировать диагноз аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 3 типа. Следует отметить, что манифестация сахарного диабета произошла через 1,5 года после дебюта тиреотоксикоза, что подтверждает целесообразность раннего выявления островковых аутоантител у молодых лиц с иммунным тиреотоксикозом [10].

Провоцирующим фактором развития ДКА явилось употребление алкоголя при отсутствии адекватной заместительной инсулинотерапии СД1, что, в свою очередь, привело к декомпенсации тиреотоксикоза и клиническому проявлению ТК. Не исключается несоблюдение пациенткой режима приема тирозола.

Основанием для подозрения на развитие данного тяжелого и редкого осложнения стало отсутствие клинического улучшения после купирования клинко-лабораторных проявлений ДКА, несмотря на нормализацию КОС, волеического статуса и уровня гликемии. Пациентка оставалась в медикаментозной седации; сохранялась гипертермия без лабораторных и инструментальных признаков воспалительного процесса.

Повышенные в первый день значения СРБ и прокальцитонина нормализовались в процессе купирования ДКА. По современным данным, состояние ДКА сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, СРБ и биомаркеров перекисного окисления липидов независимо от наличия явной инфекции или сердечно-сосудистой патологии [10, 11].

Важно подчеркнуть, что по данным опубликованных клинических наблюдений, для постановки диагноза ТК не требуется наличие крайне высоких значений свободных фракций тиреоидных гормонов. Диагноз устанавливается преимущественно на основании клинической картины и наличия провоцирующих факторов [8].

В 1993 г. Н.В. Burch и L. Wartofsky разработали и предложили балльную шкалу (Burch–Wartofsky Point Scale, BWPS), предназначенную для диагностики ТК. Она основана на количественной оценке клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной и центральной нервной систем (табл. 1).

Шкала BWPS представляет собой эмпирически полученную систему оценки, которая учитывает тяжесть симптомов полиорганной декомпенсации, включая терморегуляторную дисфункцию, тахикардию/фибрилляцию предсердий, нарушения сознания, застойную сердечную недостаточность и гастрогепатическую дисфункцию, а также роль провоцирующих факторов [5]. При сумме баллов по шкале Burch–Wartofsky результат >44 свидетельствует о наличии ТК и требует безотлагательных лечебных мероприятий. Показатели от 25 до 44 баллов

Таблица 1. Балльная шкала диагностики ТК по Бурху–Вартофскому [5]

Нарушение терморегуляции		Сердечно-сосудистые проявления	
Температура тела, °С	Баллы	Тахикардия, уд/мин	Баллы
37,2–37,7	5	99–109	5
37,8–38,2	10	110–119	10
38,3–38,8	15	120–129	15
38,9–39,4	20	130–139	20
39,5–39,9	25	>140	25
>40,0	30	Фибрилляция предсердий	10
Сердечная недостаточность		Неврологические проявления	
Степень тяжести	Баллы	Степень тяжести	Баллы
Легкая	5	Легкая	10
- отеки ног		- возбуждение	
Умеренная	10	Умеренная	20
- хрипы в нижних отделах легких		- делирий, психоз, ступор	
Тяжелая	15	Тяжелая	30
- отек легких		- судороги, кома	
Гастроинтестинальные, печеночные проявления		Провоцирующий фактор	
Степень тяжести	Баллы		Баллы
Умеренная	10	“+”	10
- диарея, тошнота, рвота, боль в животе			
Тяжелая	20	“-”	0
- желтуха			

Примечание. <25 баллов — ТК маловероятен; 25–44 балла — высокая вероятность развития ТК; >44 баллов — ТК.

расцениваются как высокая вероятность развития ТК. Результат <25 баллов соответствует маловероятному развитию криза.

В 2012 г. Японская тиреоидологическая ассоциация (JTA) предложила обновленные диагностические критерии ТК, в которых особое значение придается нарушению сознания как ключевому диагностическому признаку, превосходящему по значимости другие симптомы [7]. В представленном случае именно чрезмерное возбуждение, неадекватное состояние и температурная реакция пациентки стали доминирующими в клинической картине, что позволило заподозрить развитие ТК.

Таким образом, клиническая настороженность и тщательная оценка симптомов тиреотоксикоза, возникающих на фоне провоцирующих факторов, играют решающую роль в своевременной диагностике ТК. В случаях, когда невозможно достоверно установить, связаны ли симптомы с сопутствующей патологией или с самим кризом, их следует расценивать как проявления ТК.

Как только стало очевидным, что пациентка находится в состоянии ТК, был незамедлительно пересмотрен протокол лечения. Согласно существующим Клиническим рекомендациям [1, 7, 9, 12] при лечении пациентов с ТК следует использовать комплексный подход, включающий патогенетическую терапию тиреостатика-

ми в высоких дозах, препараты неорганического йода, β-адреноблокаторы. Для коррекции нейрогормонального статуса организма в условиях стресса и относительной надпочечниковой недостаточности необходимо вводить высокие дозы глюкокортикоидов. Наряду с этим проводится терапия, направленная на снижение гипертермии, купирование судорожного синдрома и поддержание жизненно важных функций.

К препаратам первой линии лечения ТК относятся препараты из группы тиреостатиков: метимазол (тиамазол), карбимазол, пропилтиоурацил, механизм действия которых основан на ингибировании органификации йода и конденсации йодтиреозильных остатков путем воздействия на тиреоидную пероксидазу. Это приводит к прекращению синтеза новых тиреоидных гормонов. Блокада органификации йода достигается уже в течение первого часа после назначения любого из доступных тиреостатиков [8]. Рекомендуемые дозы тиамазола при ТК составляют 60–80 мг однократно в начальной дозе, с последующим введением по 30 мг каждые 6–8 часов до достижения клинической стабилизации. При отсутствии сознания препарат вводится в измельченном виде через назогастральный зонд. Следует учитывать, что на сегодняшний день не существует доступных форм тиреостатиков для парентерального применения.

Эффект подавления секреции тиреоидных гормонов тиреостатиками проявляется через 24 часа, блокада синтеза — через несколько дней [13].

К препаратам второй линии, усиливающим тиреостатический эффект тионамидов, относятся йодиды. Механизм их действия обусловлен блокадой синтеза тиреоидных гормонов за счет нарушения процессов органификации йода — эффект Вольффа-Чайкоффа. Йод поступает в цитоплазму фолликулярных клеток ЩЖ благодаря действию натрий-йодного переносчика белковой природы (натрий-йод симпортера — NIS). Высокие дозы йода блокируют его функцию, а также функцию ТПО. Считается, что транзитный характер эффекта Вольффа-Чайкоффа обусловлен снижением экспрессии мРНК, кодирующей NIS [14]. Тиреостатический эффект йодида при ежедневном приеме в среднем захватывает 10–14 дней, далее наблюдается «ускользание» [15, 16].

В клинической практике используют концентрированный раствор йодида калия (5 капель, что соответствует 0,25 мл или 250 мг) внутрь каждые 6–8 часов или, как альтернативный препарат, раствор Люголя в аналогичной дозировке и интервале [1]. Препараты йода рекомендуются назначать не ранее чем через час после приема тиреостатиков и достижения снижения, а в ряде случаев — блокады синтеза тиреоидных гормонов. Считается, что в противном случае это может привести к увеличению их синтеза в связи с временной активацией йодозависимых механизмов и ухудшению течения тиреотоксикоза [8, 17]. По данным ряда авторов, рекомендуемая суточная доза йода составляет до 200 мг, при этом более высокие дозы назначаются пациентам с подозрением на снижение желудочно-кишечной абсорбции [9, 17]. В литературе описаны также ректальный и сублингвальный способы введения препаратов йода [18].

Содержание тиреоидных гормонов в крови при использовании неорганического йода снижается быстро, обычно в течение 7–10 дней, что подтверждается и нашим клиническим наблюдением (рис. 1).

Однако после достижения терапевтического эффекта, несмотря на продолжение приема йодидов, может развиваться эффект «ускользания», обусловленный восстановлением чувствительности натрий-йодного симпортера и «прорывом» синтеза тиреоидных гормонов в избыточном количестве. В этом случае возможно развитие синдрома Йод-Базедова [19]. С другой стороны, в ряде исследований было показано, что совместное использование препаратов йода и тиреостатиков позволяет значительно снизить дозу последних при тяжелом тиреотоксикозе для достижения эутиреоза, что уменьшает риск токсических эффектов и не приводит к обострению тиреотоксикоза [16, 20, 21].

В клинической практике после 10–14 дней терапии препаратами йода при БГ обычно показано хирургическое лечение. Однако в представленном случае тяжелое состояние пациентки не позволило выполнить хирургическое вмешательство в указанные сроки. У пациентки развилась двусторонняя пневмония, потребовавшая респираторной поддержки с помощью ИВЛ. На протяжении всего периода наблюдения осуществлялся регулярный мониторинг свободных фракций тиреоидных гормонов для своевременной коррекции терапии. Увеличения значений этих показателей не отмечалось до выполнения тотальной тиреоидэктомии.

В терапии ТК используют β -адреноблокаторы. Препаратом выбора является пропранолол в дозе 40 мг каждые 4 часа. Он обладает селективной способностью ингибировать дейодиназу 1 типа, что приводит к снижению конверсии T4 в T3, а также снижает чувствительность симпатической нервной системы к катехоламинам при высоких концентрациях тиреоидных гормонов. В результате уменьшается выраженность таких симптомов, как тремор, сердцебиение, беспокойство [1, 12].

Одной из ключевых патогенетических стратегий в лечении ТК остается применение ГК в высоких дозах. Их назначение направлено, прежде всего, на коррекцию относительной надпочечниковой недостаточности

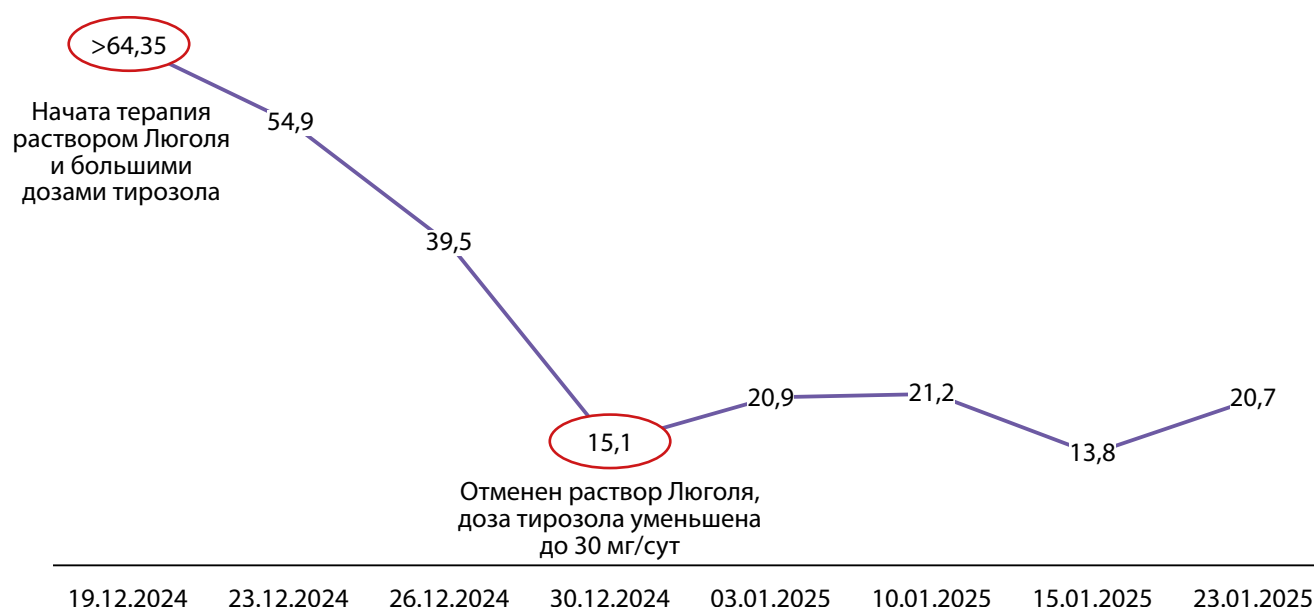


Рисунок 1. Динамика уровня свТ4 (9,0–19,0 пмоль/л) в сыворотке крови пациентки Т., 29 лет, на фоне проводимой медикаментозной терапии.

и патофизиологического феномена острого стресса, а также на снижение конверсии Т4 в Т3 [1, 9]. Наиболее часто применяют гидрокортизон — 300 мг внутривенно болюсно с последующим введением по 100 мг каждые 8 часов. В качестве альтернативы может использоваться метилпреднизолон (250–500 мг/сут внутривенно) с постепенным снижением дозы через 2–3 суток в зависимости от динамики клинической симптоматики. Альтернативой также является дексаметазон в дозе 8 мг/сут внутривенно [1, 9].

Одновременно с патогенетической терапией ТК проводится коррекция гипертермии, водно-электролитных нарушений, психомоторного возбуждения (вплоть до острого психотического состояния), судорожного синдрома, сердечно-сосудистых нарушений. При отсутствии эффекта от осуществляемой терапии целесообразно проведение плазмафереза или экстренного хирургического вмешательства (тотальная тиреоидэктомия) [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае АПС 3 типа наблюдалось сочетание двух жизнеугрожающих состояний — ДКА и тяжелого тиреотоксикоза с развитием ТК. Клинические проявления ДКА маскировали дебют ТК, что затрудняло своевременную диагностику. Тем не менее комплексная оценка клинической картины

позволила заподозрить развитие ТК и начать его своевременную терапию. Ухудшение течения тиреотоксикоза у пациентов с БГ или другими причинами тиреотоксикоза на фоне интеркуррентного заболевания или действия любого другого провоцирующего фактора должно настораживать в отношении возможного развития ТК. При наличии симптомов, соответствующих критериям шкалы Burch-Wartofsky, и при подсчете баллов, указывающих на высокий риск или наличие ТК, необходимо немедленно начинать интенсивную терапию этого критического состояния.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Согласие пациента. Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в любых медицинских журналах, включая «Проблемы эндокринологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
2. Galindo RJ, Hurtado CR, Pasquel FJ, et al. National Trends in Incidence, Mortality, and Clinical Outcomes of Patients Hospitalized for Thyrotoxicosis With and Without Thyroid Storm in the United States, 2004–2013. *Thyroid*. 2019;29(1):36–43. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0275>
3. Wang HJ, Yang GT, Hsu CW, et al. Thyroid Storm in a Patient with Trauma - A Challenging Diagnosis for the Emergency Physician: Case Report and Literature Review. *J Emerg Med*. 2017;52(3):292–298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.09.003>
4. de Mul N, Damstra J, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Risk of perioperative thyroid storm in hyperthyroid patients: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2021;127(6):879–889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.043>
5. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(2):263–277
6. Мкртумян А.М. Неотложная эндокринология : учебное пособие / А.М. Мкртумян, А.А. Нелаева. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 128 с. [Mkrtyumyan A.M. Emergency endocrinology: textbook / A.M. Mkrtyumyan, A.A. Nelaeva. – 3rd ed., rev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2022. – 128 p. (In Russ.)]
7. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012;22(7):661–679. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0334>
8. de Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical Review and Update on the Management of Thyroid Storm. *Mo Med*. 2022;119(4):366–371
9. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J*. 2016;63(12):1025–1064. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0336>
10. Michels AW, Brusko TM, Evans-Molina C, Homann D, Richardson SJ, Powers AC. Challenges and Opportunities for Understanding the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(9):2496–2508. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf267>
11. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024;67(8):1455–1479. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06183-8>
12. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом [Электронный ресурс]. М, 2025. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_thyro_greyw_2025.pdf (Дата доступа: 08.10.2025). [Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease), nodular/multinodular goiter [Electronic resource]. Moscow, 2025. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_thyro_greyw_2025.pdf (Date of access: 08.10.2025). (In Russ.)]
13. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med*. 2015;30(3):131–140. doi: <https://doi.org/10.1177/0885066613498053>
14. Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999;140(8):3404–3410. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.140.8.6893>
15. Southern AP, Anastasopoulou C, Jwayyed S. Iodine Toxicity. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 2, 2024
16. Takizawa H, Uchida T, Suzuki N, et al. Influence of therapeutic inorganic iodine on long-term prognosis of Graves' disease: a multicenter prospective observational study. *Endocr J*. 2025;72(6):663–670. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ24-0575>

17. Ma Y, Li H, Liu J, Lin X, Liu H. Impending thyroid storm in a pregnant woman with undiagnosed hyperthyroidism: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9606. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009606>
18. Alfadhli E, Gianoukakis AG. Management of severe thyrotoxicosis when the gastrointestinal tract is compromised. *Thyroid*. 2011;21(3):215-220. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0159>
19. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376-383. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3292>
20. Sato S, Noh JY, Sato S, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg+inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism. *Thyroid*. 2015;25(1):43-50. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0084>
21. Takata K, Amino N, Kubota S, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(6):845-850. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03745.x>
22. Keklik M, Kaynar L, Yilmaz M, et al. The results of therapeutic plasma exchange in patients with severe hyperthyroidism: a retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci*. 2013;48(3):327-330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.04.010>

Рукопись получена: 17.11.2025. Одобрена к публикации: 26.12.2025. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Данилова Лариса Ивановна, д.м.н., профессор [Larisa I. Danilova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-8843>; SPIN-код: 1760-7167; e-mail: Larisa.dan@gmail.com

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

Чаплинская Ольга Владимировна [Olga V. Chaplinskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4538-5780>; e-mail: O_liri@mail.ru

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Данилова Л.И., Короленко Г.Г., Лущик М.Л., Чаплинская О.В., Бурко И.И. Тиротоксический криз у пациентки с сочетанием болезни Грейвса и сахарного диабета 1 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 46-52. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13688>

TO CITE THIS ARTICLE:

Danilova LI, Korolenko GG, Lushchyk ML, Chaplinskaya OV, Bourko II. Thyrotoxic crisis in a patient with coexisting Graves' disease and type 1 diabetes mellitus. *Problems of endocrinology*. 2026;72(4):46-52. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13688>

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ДИЗАЙН И ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ



© В.А. Аксёнов^{1*}, О.Ю. Реброва^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

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

Данная статья представляет собой аналитический обзор методологии и дизайна прогностических исследований. Оптимальным дизайном для прогностических исследований являются когортные исследования. В обзоре подробно рассматриваются различия между традиционными этиологическими когортными исследованиями и исследованиями, ориентированными на прогнозирование исходов. Приводятся примеры прогностических исследований, посвященных оценке риска гестационного сахарного диабета (ГСД), почечной недостаточности при сахарном диабете 2 типа (СД2), остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе, результатов лечения бесплодия у женщин с повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона и выживаемости у пациентов с аденокортикальным раком. Подчеркивается важность соблюдения методологических стандартов, изложенных в руководствах STROBE и TRIPOD, а также необходимость предотвращения типичных методологических ошибок, таких как измерение предикторов после наступления исхода или использование ROC-анализа без предварительного построения прогностической модели. Особое внимание уделяется применению корректных статистических методов, поскольку их недостаточное понимание может привести к искаженным выводам и снижению научной достоверности результатов. Развитие прогностических когортных исследований и внедрение строгих аналитических подходов способствует повышению качества клинической практики и укреплению доказательной базы современной эндокринологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дизайн исследования; когортные исследования; прогностическое исследование; анализ данных; методологические стандарты.

PROGNOSTIC RESEARCH IN ENDOCRINOLOGY: DESIGN AND COMMON ERRORS

© Valeriy A. Aksenov^{1*}, Olga Yu. Rebrova^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

This article provides a conceptual overview of the methodology and design of prognostic research. It presents cohort studies as the most suitable design for prognostic investigations and discusses in detail the distinctions between traditional etiological cohort studies and those primarily aimed at predicting outcomes. The article reviews examples of prognostic studies that focus on predicting gestational diabetes mellitus, renal failure in type 2 diabetes mellitus, osteoporotic fractures in postmenopausal women, outcomes of infertility treatment in women with elevated follicle-stimulating hormone levels, and survival in patients with adrenocortical carcinoma. The importance of adhering to the methodological standards outlined in the STROBE and TRIPOD guidelines is emphasized. It also highlights the need to avoid common design and analytical pitfalls, such as measuring predictors after the outcome has occurred or using ROC analysis without developing a multivariable prediction model. Particular attention is given to employing appropriate statistical methods, as a lack of understanding of these methods may lead to biased inferences and diminish the scientific value of the published research. Incorporating well-designed prognostic cohort studies and rigorous analytical approaches will enhance clinical practice and strengthen the evidence base in modern endocrinology.

KEYWORDS: study design; cohort studies; prognostic research; data analysis; methodology standards.

В современной медицине, включая эндокринологию, все большее внимание уделяется внедрению риск-ориентированных и персонализированных подходов к профилактике и лечению. Эти подходы предусматривают адаптацию медицинских вмешательств с учетом индивидуального уровня риска, то есть вероятности наступления определенного события у конкретного пациента в заданный период времени. Основная цель риск-ориентированной клинической практики состоит в создании индивидуализированных стратегий ведения пациентов

и оптимизации планирования медицинской помощи, что позволяет существенно повысить ее результативность.

Прогностические модели разрабатываются и используются для оценки вероятности возникновения определенных событий у разных групп людей: тех, кто находится в группах риска, пациентов с установленными диагнозами, а также у бессимптомных индивидуумов. Такие модели применяются для прогнозирования вероятности рецидивов, появления осложнений или наступления летального исхода в рамках определенного временного

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

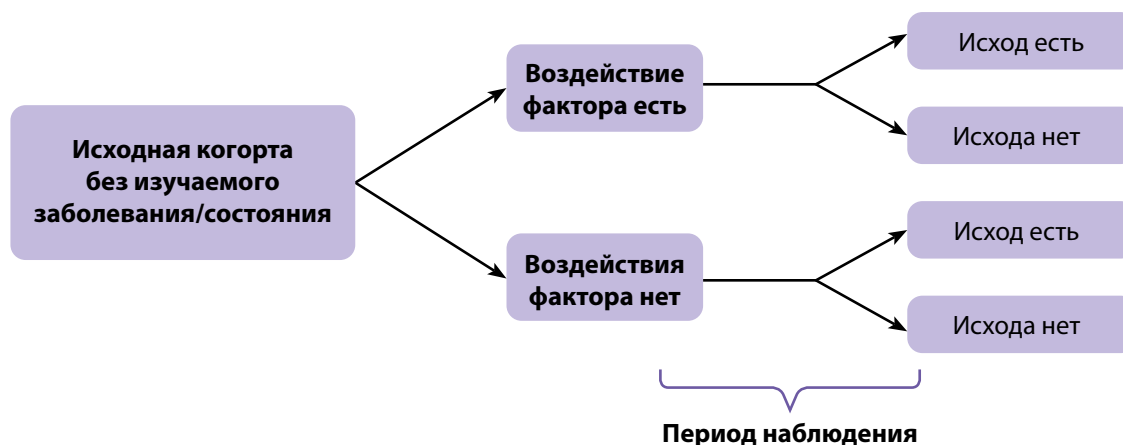


Рисунок 1. Схема этиологического когортного исследования.

периода после установления конкретного диагноза. Аналогично они могут применяться для предсказания исхода в течение определенного периода у лиц без установленного диагноза, например, для оценки вероятности развития сахарного диабета 2 типа (СД2) или остеопоротических переломов шейки бедра у лиц без остеопороза. В каждом из описанных сценариев количественная оценка прогноза помогает пациентам и клиницистам совместно решать, насколько оправдано проведение вмешательства. Если прогноз благоприятен и предполагает естественное улучшение состояния без вмешательства, то, скорее всего, в нем нет необходимости. С другой стороны, если прогноз остается неблагоприятным независимо от того, проводилось вмешательство или нет, целесообразность его проведения ставится под сомнение, учитывая связанные с ним риски и стресс, который оно может вызвать у пациента.

Историческим примером применения прогностических моделей в эндокринологии можно назвать прогностический индекс рака щитовидной железы EORTC, разработанный Баяром и его коллегами в 1979 г. [1]. Являясь одной из первых многофакторных моделей стратификации риска при раке щитовидной железы, индекс EORTC сыграл значимую историческую роль в развитии прогностических систем. Однако в современной клинической практике он уступил место более точным и проверенным прогностическим моделям.

ОСОБЕННОСТИ ДИЗАЙНА

Основным рекомендуемым дизайном прогностических исследований является когортное исследование, которое может быть проспективным или ретроспективным (проспективным по ретроспективно собранным (архивным) данным). Предпочтительным считается проспективный сбор данных, поскольку обеспечивает полный контроль над определением всех потенциальных предикторов и исходов, а также позволяет применять наиболее точные методы их измерения.

В научной литературе и методологических руководствах, посвященных когортным исследованиям, обычно подчеркивается их роль в изучении **этиологических проспективных когортных исследованиях** участников распределяют в группы в зависимости

от их экспозиции эндогенному или экзогенному фактору — например, курящие и некурящие. Основной целью таких исследований является оценка возможной причинно-следственной связи между изучаемым фактором и последующим исходом¹. Необходимым условием проведения когортных исследований является отсутствие изучаемого состояния на момент включения в исследование. Ключевым элементом является стратификация участников по признаку экспозиции, что позволяет выделить влияние изучаемого фактора с учетом потенциальных вмешивающихся переменных. Такой дизайн дает возможность сравнивать частоту развития исходов между экспонированной и неэкспонированной группами (рис. 1).

Таким образом, когортные исследования этого типа призваны ответить на вопрос: «Может ли фактор А быть причиной заболевания Б?».

Классическим примером этиологического проспективного когортного исследования является исследование British Doctors Study, в котором была доказана связь между курением и заболеваемостью раком легких [2].

В эндокринологии примером этиологического проспективного когортного исследования может быть исследование связи между воздействием внешней радиации и раком щитовидной железы (РЩЖ) в рамках исследования продолжительности жизни (Life Span Study, LSS) [3].

Это исследование является одним из основных долгосрочных проспективных когортных исследований последствий атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки для здоровья человека. Оно началось в 1950 г. и охватило около 120 000 человек, включая примерно 94 000 подвергшихся и 27 000 не подвергшихся облучению. Одним из долгосрочных последствий радиационного воздействия стало повышение уровня заболеваемости раком щитовидной железы среди на-

¹ Когортные исследования при определенных условиях могут убедительно свидетельствовать в пользу причинно-следственной связи, особенно если соблюдены дополнительные критерии, такие как большой размер эффекта, согласованность с результатами других исследований и биологическое правдоподобие. Но окончательное доказательство причинно-следственной связи обычно требует проведения экспериментальных исследований, таких как рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), которые позволяют минимизировать систематические ошибки и контролировать вмешивающиеся факторы. Однако РКИ не могут проводиться для установления этиологии или факторов риска и течения болезней.

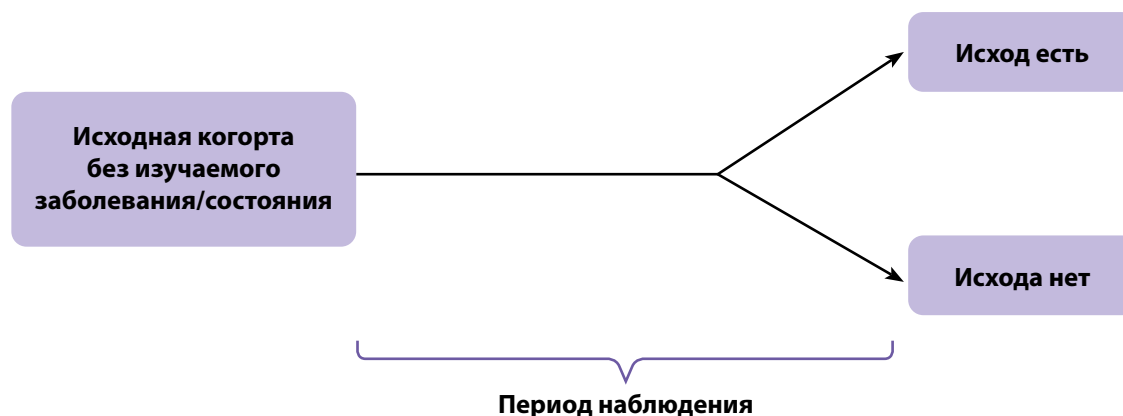


Рисунок 2. Схема прогностического когортного исследования.

селения, подвергшегося воздействию радиации, особенно среди тех, кто получил облучение в детском или подростковом возрасте. Для лиц, подвергшихся воздействию в возрасте 5 лет, при достижении ими 30-летнего возраста избыточный относительный риск на Грей (ERR/Gy)² составил 4,3 по сравнению с 3,3 для лиц, подвергшихся воздействию в возрасте 10 лет [4].

Минимальный латентный период развития РЩЖ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в детском или подростковом возрасте, составляет приблизительно 5–10 лет. Избыточный риск не достигал максимального значения сразу после воздействия, а постепенно нарастал в течение нескольких десятилетий, как правило, достигая пика заболеваемости через 20–40 лет после облучения. Повышенный риск среди выживших сохранялся на устойчиво высоком уровне даже спустя шесть десятилетий после бомбардировок, что подчеркивает необходимость длительного диспансерного наблюдения за лицами с радиационно-индуцированными злокачественными новообразованиями [5].

В отличие от этиологических когортных исследований, ориентированных на выявление причинно-следственных связей, в **прогностических когортных исследованиях** ключевая методологическая задача заключается в максимально точном предсказании будущего клинического исхода на основе совокупности исходных переменных (предикторов). Анализ причинности при этом не входит в цели исследования. Основной фокус смещен с объяснения механизмов возникновения исхода на оценку вероятности его наступления, то есть на ответ на вопрос: «Каков наиболее вероятный исход при данных исходных характеристиках пациента?» В связи с этим в прогностических исследованиях применяется особый тип когортного дизайна, не предполагающий исходного распределения участников по группам в зависимости от экспозиции определенному фактору [6, 7]. Целью таких исследований является идентификация и количественная оценка исходных характеристик, статистически ассоциированных с последующим развитием конкретных исходов, а не установление причинно-следственных отношений между факторами и исходами.

В прогностических когортных исследованиях исходная когорта формируется из участников, находящихся на одной и той же четко определенной стадии заболевания, либо в момент первого проведения скринингового обследования или начала лечебного вмешательства. Обязательным методологическим условием является отсутствие у всех включенных участников изучаемого клинического исхода на момент начала наблюдения [7]. Включение в когорту осуществляется на основе унифицированных критериев, таких как наличие определенной нозологической формы, пограничного патологического состояния, такого как нарушение толерантности к глюкозе, или факт применения медицинского вмешательства, например, операции по поводу аденомы гипофиза. У всех участников регистрируются исходные и последующие значения широкого спектра потенциальных предикторов, отражающих их клиничко-анамнестические, инструментальные и лабораторные характеристики. Дальнейшее наблюдение за когортой осуществляется проспективно с целью регистрации заранее определенных исходов (рис. 2). Формирование групп по наличию или отсутствию изучаемого исхода проводится на этапе статистического анализа, что обеспечивает возможность применения многомерных аналитических методов, включая логистическую регрессию, регрессию Кокса, построение деревьев решений и др.

В ретроспективных прогностических когортных исследованиях информация о потенциальных предикторах извлекается из архивных источников, содержащих ранее собранные данные о факторах риска, клинических характеристиках пациентов и других значимых параметрах. Аналогично проспективному дизайну, на этапе формирования когорты включает лиц, не имеющих изучаемого исхода. К таким популяциям могут относиться пациенты с впервые установленным диагнозом либо лица, недавно подвергшиеся определенному воздействию, например пациенты, впервые начавшие терапию тиреостатиками по поводу болезни Грейвса.

Использование такого дизайна обеспечивает строгую временную упорядоченность процесса прогнозирования. Начальная точка отсчета времени (например, момент проведения скрининга на сахарный диабет, выполнения медицинского вмешательства или госпитализации) определяется идентично для всех участников, что

² Избыточный относительный риск (ERR) — это мера увеличения риска заболевания (например, рака) по сравнению с базовым риском в неэкспонированной группе. Он рассчитывается как разница между относительным риском и единицей ($ERR=RR-1$).

позволяет задать единую нулевую временную точку (zero time) для предсказания последующих событий [7]. Такая стандартизация исходного состояния и корректный учет предикторов способствуют повышению воспроизводимости и клинической применимости разрабатываемых прогностических моделей.

Благодаря возможности одновременного анализа большого числа переменных и их комбинаций, когортные исследования, не предусматривающие предварительно распределения участников по группам в зависимости от экспозиции изучаемому фактору, представляют собой необходимый и методологически обоснованный дизайн для разработки и валидации прогностических моделей в клинической и эпидемиологической практике.

Поскольку достоверное предсказание будущих событий со стопроцентной точностью принципиально невозможно, прогностические исследования по своей природе носят вероятностный характер и ориентированы на количественную оценку рисков. В отличие от этиологических исследований, которые, как правило, фокусируются на оценке относительного риска³ исхода, ассоциированного с конкретным фактором, прогностические исследования направлены на определение индивидуального абсолютного риска на основе совокупности клинико-лабораторных и анамнестических характеристик пациента [8]. С практической точки зрения именно абсолютный риск — то есть вероятность конкретного клинического исхода в течение определенного периода — является наиболее информативным и ценным для врача и пациента показателем.

В эндокринологии для оценки абсолютного риска применяется множество калькуляторов, номограмм и систем стратификации риска. К ним относятся разработанный Американской диабетической ассоциацией интерактивный онлайн-калькулятор риска СД2 у лиц без сахарного диабета (СД) [9], номограмма для прогнозирования риска гестационного сахарного диабета (ГСД) у женщин с синдромом поликистозных яичников [10], система стратификации риска рака щитовидной железы TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) на основе ультразвукового исследования [11], калькулятор 10-летнего риска остеопоротических переломов бедра, позвоночника, проксимального отдела плечевой кости или предплечья у лиц в возрасте от 40 до 90 лет (FRAX) [12] и др.

Любая прогностическая модель подлежит обязательной проверке ее прогностических свойств, то есть валидации. Цель валидации заключается в оценке точности и устойчивости модели либо на новых данных той же выборки, не использованных при ее построении (внутренняя валидация), либо на независимых данных, полученных из других источников (внешняя валидация). В условиях ограниченного объема данных вместо классической внутренней валидации применяются методы имитации повторной выборки, такие как кросс-валидация, скользящий экзамен и аналогичные процедуры, что позволяет снизить риск переобучения и повысить надежность прогностических моделей.

³ Относительный риск — отношение вероятности наступления исхода в группе лиц, подвергшихся влиянию экзогенного или эндогенного фактора, к вероятности того же исхода в группе лиц, не подвергшихся влиянию этого фактора.

ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Одним из примеров проспективного прогностического когортного исследования в эндокринологии является британское исследование раннего прогнозирования риска ГСД [13].

Целью исследования была разработка модели прогнозирования риска ГСД на сроке 11–13 недель беременности, основанной исключительно на характеристиках матери и данных акушерского анамнеза. Эта цель согласуется с позицией по ГСД британского Национального института здоровья и качества медицинской помощи (NICE). В отличие от Российских клинических рекомендаций по ГСД [14], предусматривающих универсальный скрининг, т.е. обязательное обследование на ГСД всех беременных между 24-й и 28-й неделями, Руководство NICE по ГСД [15] рекомендует прицельный скрининг, т.е. обследование только тех женщин, которые имеют факторы риска ГСД. Поэтому данная прогностическая модель разрабатывалась для идентификации беременных высокого риска по ГСД с целью модификации их образа жизни, усиленного наблюдения и обеспечения последующей диагностики этого осложнения между 24-й и 28-й неделями беременности.

В качестве прогностических факторов в этом исследовании использовались возраст матери, масса тела, рост, расовое происхождение (этничность), семейный анамнез сахарного диабета, использование препаратов для индукции овуляции, масса тела предыдущего новорожденного и наличие ГСД в анамнезе.

В начальную когорту, сформированную в период с 2006 по 2013 гг., вошло 75 161 женщин с одноплодной беременностью. Критериями исключения были диагностированный до беременности сахарный диабет 1-го или 2-го типа, а также случаи беременности, завершившейся прерыванием, выкидышем или родами до 30-й недели. Из 75 161 включенных в когорту женщин у 1827 (2,4%) впоследствии был диагностирован ГСД, в то время как у 73 334 беременных диабет не был зарегистрирован.

После завершения наблюдения был проведен сравнительный анализ включенных в модель предикторов у женщин с диагностированными ГСД и у пациенток без осложнений беременности. На основе проведенного анализа данных с использованием логистической регрессии была создана прогностическая модель, демонстрирующая частоту выявления ГСД (чувствительность) на уровне 83,2% при частоте ложноположительных результатов, составляющей 40%. Модель также продемонстрировала высокую дискриминационную способность: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,823 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,820–0,826). Это означает, что при случайном выборе пары беременных — с ГСД и без него — модель правильно ранжировала риск в 82,3% случаев.

Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что скрининг ГСД в первом триместре может быть эффективно проведен с использованием неинвазивных и доступных в рамках рутинной практики материнских данных. Это создает возможность для ранней стратификации риска и организации целенаправленного наблюдения за состоянием беременных женщин.

Высокая частота выявления (83,2%) указывает на то, что значительное большинство женщин, у которых позднее разовьется ГСД, будет идентифицировано, тогда как уровень ложноположительных результатов (40 %) — хотя и существенный — может быть приемлемым в контексте скрининга при условии последующего прохождения диагностического обследования.

Это исследование является наглядной иллюстрацией выбора соотношения чувствительности и специфичности прогностической модели в программах раннего выявления заболеваний. Как известно, соотношение между чувствительностью и специфичностью тестов задается в зависимости от их цели (диагностической или скрининговой) и конкретной решаемой задачи — с учетом «цены» ошибок I и II рода (ложноположительных и ложноотрицательных результатов) [16].

В этом исследовании в контексте скрининга ГСД приоритет был отдан высокой чувствительности прогностической модели. Это связано с рисками не выявленного ГСД, включающими преэклампсию, преждевременные роды, инфекции мочевыводящих путей, послеродовое кровотечение и кесарево сечение вследствие крупного плода. В отдаленной перспективе у женщин возрастает вероятность развития СД2, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Для плода отсутствие своевременной диагностики ГСД связано с риском макросомии (масса >4 кг), гипогликемии, гипербилирубинемии, респираторного дистресс-синдрома и родовых травм. В дальнейшем у таких детей увеличивается вероятность развития ожирения, СД2 и неврологических нарушений [17].

Ложноположительные результаты (в этом случае 40%) считаются допустимыми, поскольку усиленное медицинское наблюдение не предусматривает никаких инвазивных процедур и не наносит вреда здоровым беременным. Психологический дискомфорт от ложной тревоги значительно менее критичен по сравнению с последствиями не выявленного ГСД.

Другим примером прогностического исследования в диабетологии является исследование, в котором изучалась возможность использования трех циркулирующих белков — аденомедулина, TNFR1 и NT-proBNP — для прогнозирования ухудшения функции почек у пациентов с СД2 [18]. Исследование показало, что повышенные исходные уровни этих биомаркеров независимо ассоциируются с более быстрым снижением скорости клубочковой фильтрации и высоким риском тяжелой почечной недостаточности. Эти ассоциации сохранялись после поправки на традиционные клинико-лабораторные факторы, такие как возраст, артериальное давление и креатинин. Таким образом, использование этих биомаркеров, особенно TNFR1, может повысить точность стратификации риска у больных диабетом и способствовать более раннему целенаправленному вмешательству.

В области остеопороза крупное проспективное исследование у женщин в постменопаузе [19] позволило выявить ключевые предикторы риска остеопоротических переломов. Наиболее сильным фактором выступала низкая минеральная плотность кости, однако независимое прогностическое значение имели также наличие переломов в анамнезе и повышенные уровни маркеров костного обмена. Эти результаты подчеркивают много-

компонентный характер прогноза: ни один показатель, включая минеральную плотность, не способен в полной мере объяснить индивидуальный риск, что указывает на необходимость многофакторных моделей с использованием нескольких независимых предикторов.

Примером прогностического исследования в репродуктивной эндокринологии является проспективное когортное исследование [20], посвященное прогнозированию результатов программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с исходно повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ ≥ 12 МЕ/л), которые традиционно рассматриваются как пациентки со сниженным овариальным резервом. Было показано, что хотя высокий ФСГ в целом связан с меньшими шансами на беременность и роды, возраст и количество полученных ооцитов оказываются независимыми и более сильными предикторами успешного исхода.

Прогностическое исследование выживаемости у больных с распространенным аденокортикальным раком (АКР) III–IV стадий [21] продемонстрировало, что модифицированная система стадирования ENSAT (mENSAT), учитывающая размер опухоли, поражение лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов, обладает наибольшей прогностической ценностью в отношении выживаемости. Шкала GRAS, включающая степень злокачественности опухоли, радикальность ее удаления, возраст и наличие симптомов, также продемонстрировала высокую эффективность для стратификации пациентов по уровням риска. Использование этих инструментов позволяет более точно оценивать прогноз и оптимизировать тактику лечения при данном редком агрессивном новообразовании надпочечников.

Во всех этих исследованиях исходная когорта формировалась на основе унифицированных критериев включения. У всех участников в качестве потенциальных предикторов измерялись показатели, характеризующие их клинико-anamnestический профиль в соответствии с целями исследования. В ходе проспективного наблюдения регистрировались случаи развития изучаемого исхода, после чего, по завершении периода наблюдения, когорта разделялась на группы в зависимости от наличия либо отсутствия данного исхода.

Совокупность приведенных примеров иллюстрирует широкие возможности применения такого дизайна в прогностическом моделировании. Такой подход способствует индивидуализированной стратификации риска и поддержке принятия клинических решений в эндокринологической практике.

Когортные исследования с дизайном прогностического исследования также применяются в крупных популяционных исследованиях, направленных на изучения множества факторов риска. Такой дизайн имело знаменитое Фремингемское исследование (Framingham Heart Study), долгосрочное эпидемиологическое исследование, начатое в 1948 г. и продолжающееся до настоящего времени. Оно сыграло ключевую роль в формировании современного представления о влиянии эндокринной патологии на развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках этого проекта было убедительно показано, что сахарный диабет является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и заболеваний

периферических артерий [22], выявлена связь метаболического синдрома с сердечно-сосудистым риском [23], а также установлена роль нарушений функции щитовидной железы, включая субклинические формы, в повышенной сердечно-сосудистой смертности и риске ишемических событий [24].

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ

В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE)⁴, при подготовке научных публикаций авторам следует ориентироваться на руководства, представленные на международной платформе EQUATOR Network [25]. В отношении наблюдательных и прогностических исследований ключевыми документами являются руководства STROBE [26] и TRIPOD [27].

Руководство STROBE предназначено для обеспечения полноты и прозрачности описания наблюдательных исследований, включая когортные, тогда как руководство TRIPOD направлено на стандартизацию отчетности о разработке, валидации и применении прогностических моделей. Подчеркивается, что использование отдельных предикторов, как правило, не позволяет достичь надежной оценки диагностических или прогностических вероятностей и рисков. Поэтому практически во всех областях медицины широкое распространение получили многофакторные модели, которые могут быть диагностическими (в одномоментных (поперечных) исследованиях) и прогностическими (в динамических (продольных) исследованиях).

Аналогично другим рекомендациям платформы EQUATOR Network, руководства STROBE и TRIPOD включают контрольные перечни (checklists), охватывающие все ключевые аспекты исследования — от его дизайна до представления результатов. По каждому пункту приведены пояснения и примеры, что способствует стандартизации структуры научных публикаций и снижает риск упущения значимых элементов при подготовке рукописей статей. Во многих журналах предоставление заполненных контрольных перечней с указанием страниц, на которых представлена соответствующая информация, являются обязательным требованием к направляемым в редакцию рукописям.

Систематическое использование рекомендаций STROBE и TRIPOD вносит вклад в повышение воспроизводимости и прозрачности результатов научных работ, облегчает их критическую оценку рецензентами и редакторами и способствует более эффективной интеграции данных наблюдательных и прогностических исследований в клиническую практику.

ОШИБКИ ДИЗАЙНА И АНАЛИЗА ДАННЫХ

Одной из наиболее распространенных и концептуально серьезных ошибок в дизайне прогностических исследований является **нарушение принципа временной последовательности** между измерением потенциального предиктора и наступлением изучаемого исхода.

Эта ошибка возникает, когда исследователи определяют значения потенциально прогностических, динамически изменяющихся во времени показателей после того, как прогнозируемое событие уже произошло, или одновременно с ним. Подобная практика подрывает фундаментальную цель прогностических исследований, заключающуюся в предсказании будущих событий, а не в объяснении уже свершившихся.

Наиболее часто нарушение временной последовательности наблюдается в исследованиях, где формирование групп осуществляется на основании наличия или отсутствия изучаемой патологии. Представим гипотетическое исследование, посвященное прогнозированию почечной недостаточности при диабетической нефропатии. После разделения участников по исходу в этих группах измеряются потенциальные предикторы, которые могут изменяться в период между исходной точкой и событием, такие как биомаркеры или физиологические параметры. Такой подход противоречит базовым принципам прогностического исследования, требующим, чтобы прогнозируемый исход отсутствовал у всех участников на момент включения в исследование. В частности, в исследованиях, посвященных прогнозированию остеопоротических переломов, потенциальные предикторы измеряются задолго до развития переломов, как описано выше [19].

Включение в модель показателей, которые изменяются между исходной точкой и наступлением события и измеряются уже после его реализации, представляет собой серьезное методологическое нарушение. В подобных случаях утрачивается ключевой временной аспект, определяющий последовательность событий и направленность ассоциации между предполагаемым фактором риска (предиктором) и исходом. В результате становится невозможно установить, что предшествовало чему: изменение исследуемого биомаркера или само развитие клинического события.

Например, в прогностическом исследовании почечной недостаточности при диабетической нефропатии формирование групп осуществляется на основе уже установленного диагноза почечной недостаточности, а концентрация предполагаемого биомаркера определяется одновременно с постановкой диагноза или позже. В этом случае возникает принципиальный методологический вопрос: отражает ли зафиксированное значение биомаркера его исходный уровень, предшествующий развитию почечной недостаточности, или же оно представляет собой вторичное проявление уже сформировавшегося патологического процесса? Если изменение показателя происходит в ответ на само заболевание, он не может рассматриваться как истинный предиктор; его значение ограничивается диагностической, а не прогностической применимостью.

Подобные методологические нарушения существенно снижают достоверность и практическую значимость полученных результатов, лишая выявленные маркеры прогностической ценности и делая их непригодными для индивидуальной оценки риска или разработки профилактических стратегий. Для обеспечения внутренней валидности и интерпретируемости выводов в прогностических исследованиях должен строго соблюдаться принцип временной последовательности, обеспечивая

⁴ International Committee of Medical Journal Editors [http://www.icmje.org/]. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [2024 Dec].

измерение потенциальных предикторов до наступления исследуемого исхода в рамках надлежащим образом спланированных проспективных когортных исследований.

Второй распространенной методологической проблемой подобных исследований является **чрезвычайно низкое качество анализа данных** [28].

В прогностических исследованиях сложные многомерные аналитические методы нередко применяются при отсутствии у авторов достаточной подготовки и необходимых базовых статистических знаний. Это приводит к некорректным результатам и выводам, искаженной интерпретации данных, снижению достоверности полученных результатов и ухудшению воспроизводимости исследований. Подобная практика указывает на методологические пробелы в организации и проведении работ, когда использование продвинутых аналитических подходов осуществляется без должного понимания принципов статистического анализа.

Основная причина такой ситуации заключается в стремлении исследователей применять «модные» или технологически сложные методы без глубокого осознания их концептуальных предпосылок и ограничений. Часто мотивацией становится желание повысить публикационную активность или следовать примеру авторов высокорейтинговых публикаций. Однако использование современных статистических программ без понимания теоретической основы биостатистики создает лишь иллюзию научной строгости, которая в действительности может быть ложной. Важно, чтобы исследователи либо повышали собственную статистическую компетентность, либо привлекали к работе квалифицированных специалистов по анализу данных.

Существенной и распространенной ошибкой при выполнении многомерного прогнозирования является **неверная подготовка данных** (без учета времени наступления исхода и сроков наблюдения пациентов) и соответствующий **неправильный выбор метода математического моделирования**. Например, после нейрохирургического лечения аденомы гипофиза у пациентов возможны рецидивы, которые регистрируются в разные сроки послеоперационного наблюдения — от нескольких месяцев до десятков лет. Тогда если у пациента нет рецидива на сроке 3 года, это не значит, что он не возникнет на сроке 5 лет, и считать этот конкретный случай негативным при построении прогностической модели нет оснований. Правильным подходом в таком случае является либо фиксация определенного горизонта прогнозирования, как, например, в исследовании Nadezhdina EY и др. [29], либо учет точного времени возникновения исходов и применение соответствующих математических моделей (например, регрессии пропорциональных рисков Кокса).

Еще одной типичной ошибкой при проведении прогностических исследований является **использование отдельных предикторов и ROC-анализа** в качестве самостоятельного инструмента прогнозирования вместо построения полноценной прогностической модели. Как правило, в таких случаях анализируется бинарный клинический исход и оценивается прогностическая ценность количественных потенциальных предикторов — например, концентраций биомаркеров или

ультразвуковых параметров. По полученным данным строятся ROC-кривые, вычисляется площадь под кривой и определяется оптимальное пороговое значение, после чего результат ошибочно представляется как прогностическая модель. Между тем, в соответствии с руководством TRIPOD, прогностическая модель определяется как комбинация нескольких предикторов, объединённых с целью оценки вероятности наступления конкретного исхода или события в определённый момент времени в будущем.

Для объединения предикторов в рамках прогностического моделирования применяются разнообразные статистические методы, которые условно можно разделить на классические подходы и современные методы машинного обучения. Среди традиционных инструментов наибольшее распространение получили регрессионные модели: линейная регрессия используется для анализа непрерывных исходов, тогда как логистическая регрессия применяется при бинарных исходах. При исследовании времени до наступления событий используется модель пропорциональных рисков Кокса. Выбор конкретного метода определяется типом данных, целями исследования и характеристиками изучаемой выборки. В клинических исследованиях предпочтение, как правило, отдается регрессионным моделям благодаря их интерпретируемости и возможности получения клинически осмысленных результатов. В противоположность этому, методы машинного обучения нередко воспринимаются как менее прозрачные и функционирующие по принципу «черного ящика».

В прогностических исследованиях ROC-анализ играет ключевую роль при оценке качества построенной модели, сравнении альтернативных моделей и выборе оптимальных пороговых значений прогнозируемой вероятности для бинарной классификации. В таких исследованиях ROC-кривая представляет собой графическое отображение соотношения чувствительности и специфичности при различных значениях прогнозируемой вероятности (непрерывного показателя в диапазоне от 0 до 1). Основными характеристиками эффективности модели являются дискриминация (discrimination) и калибровка (calibration).

Дискриминационная способность модели отражает её способность различать пациентов с наличием и отсутствием целевого исхода. Для её количественной оценки вычисляют площадь под ROC-кривой и статистически проверяют, отличается ли она от значения 0,5, соответствующего случайной классификации. Калибровочная кривая демонстрирует согласованность между предсказанными вероятностями и наблюдаемыми частотами исходов. Оптимальным способом ее представления считается калибровочный график, на котором значения предсказанной вероятности откладываются по оси X, а наблюдаемые относительные частоты исхода — по оси Y.

Кроме того, для выбранных пороговых значений вероятности необходимо рассчитывать классификационные показатели модели, включая чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) с возможной поправкой на распространенность исхода и другие метрики. Эти

показатели характеризуют эффективность модели при выбранных пороговых значениях вероятности. Следует подчеркнуть, что ограничение оценки только чувствительностью и специфичностью является методологически недостаточным. В клинической практике решения принимаются исходя преимущественно из прогностических ценностей, именно они определяют прикладную значимость модели. При этом нередко наблюдается ситуация, когда модель демонстрирует высокое значение лишь одной из двух прогностических ценностей: высокой ПЦПР — при подтверждении диагноза, или высокой ПЦОР — при его исключении. В таких случаях применение модели оправдано только для соответствующих прогностических сценариев. При оценке всех операционных характеристик необходимо рассчитывать ДИ, а точность модели должна интерпретироваться консервативно — по нижним границам ДИ.

Если же ROC-анализ проводится не для оценки прогностической модели, а для отдельного предиктора, то ROC-кривая строится не по прогнозируемым вероятностям исхода, а по значениям самого количественного показателя (например, концентрации биомаркера). В этом случае ROC-анализ используется для определения порогового значения, которое оптимально разделяет наблюдения с наличием и отсутствием исхода. Однако подобный подход обеспечивает лишь бинарную дискриминацию («исход будет/исхода не будет») и не позволяет вычислить индивидуальную вероятность события, то есть количественный прогноз абсолютного риска. Следовательно, такой анализ не отвечает основным целям прогностического моделирования и может рассматриваться только как этап идентификации потенциальных кандидатов в предикторы, подлежащих последующему включению в многофакторную модель. Кроме того, оценка изолированных предикторов не учитывает влияние возможных вмешивающихся факторов, что может привести к завышенной оценке их прогностической значимости.

Еще одной частой ошибкой является **некорректная интерпретация результатов** моделирования. Подобно тому, как корреляционные зависимости не свидетельствуют о причинно-следственных связях, прогностические модели также не должны рассматриваться как доказательства причинного влияния предикторов на исход. Их задача — не объяснять механизмы, а обеспечивать статистически обоснованное прогнозирование вероятности события.

В качестве примера ошибок методологии прогностических исследований приводим сравнительно новую, но быстро распространяющуюся разновидность дефектов методологии и анализа данных — **фетишизацию методов машинного обучения и искусственного интеллекта**. В этом случае эти инструменты воспринимаются как универсальные и самодостаточные «черные ящики», способные в полуавтоматическом режиме извлекать клинически значимую информацию практически из любых массивов данных и обеспечивать высокую точность прогнозов. Такое восприятие приводит к подмене методологического анализа технологическим энтузиазмом, когда внимание исследователей смещается с качества данных, дизайна исследования и клинической интерпретируемости модели на сам факт применения «интел-

лектуальных» алгоритмов. Например, в исследование Андрейченко А.Е. и др. [30] по прогнозированию госпитализации больных с сахарным диабетом была включена 170 141 запись 23 742 пациентов с СД, а для создания моделей применялась логистическая регрессия, методы градиентного бустинга (LightGBM, XGBoost, CatBoost), методы, основанные на деревьях решений (RandomForest и ExtraTrees), а также алгоритм на основе нейронных сетей (Multi-layer Perceptron). Такой выбор методов выглядит самоцелью — продемонстрировать техническую сложность анализа, а не обеспечить его научную достоверность. Это нагромождение моделей лишь создает иллюзию строгости, не компенсируя критических методологических изъянов.

При этом в список предикторов включены показатели, которые являются симптомами неотложных состояний при СД, требующих госпитализации⁵, а также количество госпитализаций в течение 12 месяцев. Ключевая методологическая проблема заключается в использовании в качестве предикторов симптомов и признаков, которые сами по себе являются непосредственными показаниями к экстренной госпитализации, то есть частью клинического эпизода, рассматриваемого как изучаемый исход. По сути, модель обучается предсказывать госпитализацию по тем же клиническим признакам, которые врач использует для принятия решения о ней. Это приводит к циркулярной логике: модель «предсказывает» исход, используя его же определители, что делает результаты исследования клинически бесполезными. Включение в модель количества госпитализаций за предыдущий год почти тождественно исходу, а также создает зависимость модели от специфики использования стационарной помощи и организационных особенностей системы здравоохранения, а не от стабильных характеристик пациента.

В результате модель фактически не прогнозирует риск госпитализации, а описывает структуру и частоту уже сложившихся неотложных состояний и врачебных решений о госпитализации.

Следует также отметить, что о количественной оценке риска госпитализации пациентов с СД под влиянием тех или иных факторов в этом исследовании даже не упоминается.

Прогностическая модель в такой популяции должна базироваться на стабильных характеристиках пациента (возраст, длительность СД, осложнения, сопутствующие заболевания, лабораторные тесты, предыдущее использование службы здравоохранения и др.), а не на острых симптомах, являющихся показаниями к госпитализации.

Интересно, что эта же группа авторов опубликовала аналогичное исследование, в котором таким же способом прогнозировалась госпитализация пациентов с артериальной гипертензией [31].

⁵ Бледность кожных покровов, боль в животе, боль за грудиной, венозный застой легких, жажда, крупноочаговые изменения, легочная гипертензия, лихорадка, нарушение зрения, неритмичные тоны сердца, ослабленное дыхание, отек легких, отеки, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, сердцебиение, суправентрикулярная тахикардия, расширенная тень средостения, тошнота, фибрилляция предсердий, хрипы в легких, цианоз кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностические исследования занимают важное место в построении устойчивой и эффективной клинической практики, которая ориентирована на предоставление качественной медицинской помощи, профилактику болезней и сохранение здоровья.

Учитывая важность надежных оснований для принятия клинических решений в эндокринологической практике, при проведении научных исследований необходимо обеспечить тесное взаимодействие медицинских специалистов с профессионалами в области биостатистического анализа. Внедрение статистического рецензирования в научно-медицинских журналах так-

же являются ключевой мерой, направленной на повышение надежности и научной обоснованности публикуемых работ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Byar DP, Green SB, Dor P et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* (1965). 1979;15(8):1033-1041. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-2964\(79\)90291-3](https://doi.org/10.1016/0014-2964(79)90291-3)
- Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *BMJ* 1956;233:1071-1076. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5001.1071>
- Ozasa K, Grant EJ, Kodama K. Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring. *J Epidemiol*. 2018;28(4):162-169. doi: <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170321>
- Berrington de Gonzalez A, Sawyer I, Veiga LHS. Comparison of radiation-related cancer risks from the atomic bomb survivors with studies of pediatric medical radiation exposure. *Carcinogenesis*. 2025;46(3):bgaf058. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgaf058>
- Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, Schlumberger M. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(2):180-187. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000257>
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2nd ed., Edinburgh; Churchill Livingstone, 2000
- Флетчер Р., Флетчер С., Варнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера. 1998;352. [Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical Epidemiology: The Essentials. Moscow: Media Sfera, 1998. 352 p. (In Russ.)]
- van Diepen M, Ramspek CL, Jager KJ, Zoccali C, Dekker FW. Prediction versus aetiology: common pitfalls and how to avoid them. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:suppl_2:ii1-ii5. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw459>
- American Diabetes Association. Diabetes Risk Test [Электронный ресурс]. Arlington (VA): American Diabetes Association; c2024 [дата обращения: 16.12.25]. — Режим доступа: <https://diabetes.org/diabetes-risk-test>
- Ouyang P, Duan S, You Y, Jia X, Yang L. Risk prediction of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome based on a nomogram model. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):408. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05670-x>
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>
- FRAX® Plus. Calculation tool [Электронный ресурс]. University of Sheffield; c2023 [дата обращения: 16.12.25]. — Режим доступа: <https://www.fraxplus.org/calculation-tool>
- Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1159/000369970>
- Андреева Е.Н., Арбатская Н.Ю., Аржанова О.Н. и др. Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет» Минздрава России. Версия 2024 года. // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №1. — С.12-24. [Andreeva EN, Arbatskaya NYu, Arzhanova ON, et al. Clinical recommendations «gestational diabetes mellitus» of the Russian Ministry of Health. Version of the year 2024. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(1):12-24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12758>
- Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 (NICE Guideline, No. 3.) — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555331/>
- Crinson I, Martino L. Public Health Textbook [Электронный ресурс] / Health Knowledge. — 2017. [дата обращения: 16.12.25]. — Режим доступа: <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook>
- ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
- Saulnier PJ, Gand E, Velho G, et al; SURDIAGENE Study Group. Association of Circulating Biomarkers (Adrenomedullin, TNFR1, and NT-proBNP) With Renal Function Decline in Patients With Type 2 Diabetes: A French Prospective Cohort. *Diabetes Care*. 2017;40(3):367-374. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1571>
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone*. 2003;32(1):78-85. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00919-5](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00919-5)
- Huang LN, Jun SH, Drubach N, Dahan MH. Predictors of in vitro fertilization outcomes in women with highest follicle-stimulating hormone levels ≥ 12 IU/L: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124789. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124789>
- Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2119-2125. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv329>
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035-2038. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.241.19.2035>
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(10):1104-1109. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.159.10.1104>
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA*. 2006;295(9):1033-1041. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.9.1033>
- The EQUATOR Network [Электронный ресурс]. Enhancing the quality and transparency of health research. [дата обращения: 08.01.2026]. — Режим доступа: <https://www.equator-network.org/>
- Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-835. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577511>

27. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Loannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162:1:W1-73. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-0698>
28. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. // *Российская ринология*. — 2018. — Т.26. — №1. — С.65—68. [Rebrova OYu. Description of the statistical analysis of the data contained in original articles. Typical errors. *Rossiiskaya rinologiya*. 2018;26:1:65—68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/rostrino201826165-68>
29. Nadezhdina EY, Rebrova OY, Grigoriev AY, Ivaschenko OV, Azizyan VN, Melnichenko GA, Dedov II. Prediction of recurrence and remission within 3 years in patients with Cushing disease after successful transnasal adenectomy. *Pituitary*. 2019;22(6):574-580. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00985-5>.
30. Андрейченко А.Е., Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Гусев А.В. Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих риск госпитализации пациентов с сахарным диабетом в течение последующих 12 месяцев. // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т.27. — №2. — С.142-157. [Andreychenko AE, Ermak AD, Gavrilov DV, Novitskiy RE, Gusev AV. Development and validation of machine learning models to predict unplanned hospitalizations of patients with diabetes within the next 12 months. *Diabetes mellitus*. 2024;27(2):142-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13065>
31. Андрейченко А.Е., Ермак А.Д., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э., Драпкина О.М., Гусев А.В. Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих госпитализации пациентов с артериальной гипертензией в течение 12 месяцев. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2025. — Т.24. — №1. — С.41-30. [Andreychenko AE, Ermak AD, Gavrilov DV, Novitskiy RE, Drapkina OM, Gusev AV. Development and validation of machine learning models predicting hospitalizations of hypertensive patients over 12 months. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):41-30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4130>

Рукопись получена: 24.12.2025. Одобрена к публикации: 02.02.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Аксёнов Валерий Алексеевич**, к.м.н. [**Valeriy A. Aksenov**, MD, PhD]; адрес: 460001, Россия, г. Оренбург, ул. Туркестанская, д. 39/1, кв. 51 [address: 460001, Russia, Orenburg, st. Turkestanskaya, 39/1, ap. 51]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2468-0613>; SPIN-код: 1128-3353; e-mail: v_aksenov@bk.ru

Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н. [Olga Yu. Rebrova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; SPIN-код: 7360-3254; e-mail: rebrova_oyu@rsmu.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Аксёнов В.А., Реброва О.Ю. Прогностические исследования в эндокринологии: дизайн и типичные ошибки // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 53-62. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13702>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aksenov VA, Rebrova OY. Prognostic research in endocrinology: design and common errors. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(4):53-62. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13702>

ВЛИЯНИЕ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ АУТОИММУННЫМИ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



© А.В. Витебская*, В.А. Подзолкова

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

ОБОСНОВАНИЕ. Применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) может приводить к развитию гипергликемии. Пульс-терапия (ПТ) ГКС обладает меньшими побочными эффектами по сравнению с длительным пероральным приемом ГКС у взрослых пациентов. Контроль гликемии на фоне ПТ ГКС в детском возрасте малоизучен.

ЦЕЛЬ. Изучить краткосрочные и долгосрочные эффекты ПТ метилпреднизолоном на показатели углеводного обмена детей с хроническими аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы показатели углеводного обмена 15 пациентов (13 девочек, 2 мальчика) до, на фоне и после ПТ метилпреднизолоном (3 введения; 0 ч, 24 ч, 48 ч; суммарная доза 27,0 (23,0; 31,6) мг/кг). Наблюдение продолжалось от 0,5 до 6,3 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Во время ПТ уровень гликемии превышал нормальные значения у всех пациентов через 4–10 ч после начала ПТ, достигая пика через 7 ч — 10,8 (9,9; 11,8) ммоль/л. Пики гликемии через 7 ч после второго и третьего введения были статистически значимо ниже по сравнению с первым днем — 9,1 (8,2; 10,7) ммоль/л ($p < 0,05$) и 8,9 (7,4; 9,2) ммоль/л ($p < 0,01$) соответственно. Через 24 ч после каждого введения ГКС отмечалась тенденция к нормализации гликемии. Значения гликемии через 72 ч не коррелировали с возрастом, SDS ИМТ, дозой метилпреднизолона и пиковыми значениями гликемии в ходе ПТ. Статистически значимых различий между показателями гликемии пациентов, впервые перенесших ПТ, и пациентов, имевших в прошлом опыт ПТ, выявлено не было.

Наблюдение в течение 2,7 (0,5; 4,6) года не выявило отсроченных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПТ ГКС у детей приводила к краткосрочной ГКС-индуцированной гипергликемии. Максимальные значения гликемии отмечались через 7 ч после каждого введения ГКС; после повторных введений ГКС подъем гликемии был менее выражен, чем после первого введения. Спонтанная нормализация гликемии отмечалась через 24 часа после введения метилпреднизолона. Мы не выявили каких-либо отсроченных нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пульс-терапия; глюкокортикоиды; метилпреднизолон; глюкоза крови; катамнез.

THE EFFECTS OF METHYLPREDNISOLONE PULSE THERAPY ON GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE AND AUTOINFLAMMATORY DISEASES

© Alisa V. Vitebskaya*, Vera A. Podzolkova

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

BACKGROUND: The use of glucocorticosteroids (GCS) in high doses can lead to hyperglycemia. GCS pulse therapy (PT) cause fewer side effects compared to long-term oral administration of GCS in adult patients. Glycemic control in children while GCS PT is not well studied.

AIM: To study short- and long-term effects of methylprednisolone pulse therapy on carbohydrate metabolism parameters in children with autoimmune and autoinflammatory diseases

MATERIALS AND METHODS: We analyzed carbohydrate metabolism parameters of patients before, during, and after PT with methylprednisolone (3 infusions; 0 h, 24 h, 48 h; total dose 27.0 (23.0; 31.6) mg/kg). Observation lasted for 0.5–6.3 years.

RESULTS: We analyzed data from 15 patients (13 girls, 2 boys). During PT, the glycemia level exceeded normal ranges in all patients in 4–10 hours after the start of PT, reaching a peak in 7 h – 10.8 (9.9; 11.8) mmol/l. Glycemia peaks 7 h after the second and the third infusions were significantly lower compared to the first day – 9.1 (8.2; 10.7) mmol/l ($p < 0.05$) and 8.9 (7.4; 9.2) mmol/l ($p < 0.01$), correspondently. A tendency toward normalization of glycemia was noted in 24 h after each administration of GCS. Glycemic values in 72 h did not correlate with age, SDS BMI, methylprednisolone dose, and peak glycemic values during PT. There were no significant differences between the glycemic indices of patients undergoing PT for the first time and those who already had experience of PT. Observation for 2.7 (0.5; 4.6) years did not reveal any delayed complications.

CONCLUSION: GCS PT in children resulted in short-term GCS-induced hyperglycemia. Peak glycemia values were observed in 7 hours after each GCS infusion; the rises of glycemia after repeated infusions were lower than after the first one. Spontaneous glycemia normalization was observed in 24 hours after methylprednisolone administration. We did not reveal any delayed disorders of carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: pulse therapy; glucocorticoids; methylprednisolone; blood glucose; follow-up.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Проблемы эндокринологии 2026;72(4):63–69

Received: 07.05.2025. Accepted: 10.04.2026.

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13606>



Problems of Endocrinology. 2026;72(4):63–69

ОБОСНОВАНИЕ

Препараты глюкокортикостероидов (ГКС) — это обширная группа синтетических гормонов коры надпочечников, применяющихся с противовоспалительной целью у пациентов с аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Несмотря на высокую эффективность, использование ГКС ограничено широким спектром побочных эффектов. Назначение ГКС приводит к ятрогенному гиперкортицизму, для которого типичны осложнения, описанные при эндогенном избытке кортизола, в том числе нарушения углеводного обмена [1, 2].

Пульс-терапия (ПТ) ГКС является предпочтительным методом лечения при состояниях, требующих быстрого иммунодепрессивного и противовоспалительного эффектов. Гипергликемия — частый побочный эффект ПТ. Исследования, посвященные изучению краткосрочных и долгосрочных осложнений ПТ, показали хорошую переносимость ПТ по сравнению с длительным приемом ГКС внутрь. Однако в большинстве исследований принимали участие взрослые пациенты, а влияние ПТ на контроль гликемии в детском возрасте малоизучено [3, 4, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить краткосрочные и долгосрочные эффекты ПТ метилпреднизолоном на показатели углеводного обмена у детей с хроническими аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Университетская детская клиническая больница (в настоящее время — Сеченовский центр материнства и детства) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Время исследования. Проанализированы медицинские карты пациентов, которым в период с сентября 2018 по май 2019 гг. проводился контроль гликемии на фоне ПТ метилпреднизолоном. Повторные обследования пациентов были выполнены в период с апреля 2019 по июнь 2024 гг.

Изучаемые популяции

Популяция. В исследование были включены пациенты с хроническими аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями без нарушений углеводного обмена.

Критерии включения: 1) девочки и мальчики младше 18 лет; 2) ПТ метилпреднизолоном в течение 3 суток в суммарной дозе 750–2500 мг; 3) наличие результатов исследования гликемии с помощью глюкометра на фоне ПТ (не менее четырех измерений в сутки).

Критерии исключения: наличие нарушений углеводного обмена по данным анамнеза (например, сахарного диабета 1 типа) и результатам исследования глюкозы плазмы натощак (ГПН) до проведения ПТ.

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

путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования:

одноцентровое, интервенционное, динамическое, ретроспективное, частично проспективное (пациенты могли наблюдаться в клинике до достижения 18 лет; длительность наблюдения составила от 0,5 до 6,3 года).

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

По назначению врача-ревматолога пациентам проводилась ПТ: в течение трех суток 1 раз в день внутривенно капельно вводился метилпреднизолон с 0,9%-ным раствором натрия хлорида; повторные инфузии проводились через 24 и 48 ч. До проведения ПТ всем пациентам проводилось исследование ГПН и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

В период проведения ПТ метилпреднизолоном пациентам предлагалось дополнительно измерять гликемию. После подписания информированного согласия на медицинское вмешательство гликемия измерялась с помощью индивидуальных глюкометров через 2, 4, 7, 10, 21, 24, 28, 31, 34, 45, 48, 52, 55, 58, 69, 72 ч после первого введения препарата.

Пациенты получали питание в соответствии с общепринятым в стационарах столом ОВД (основной вариант стандартной диеты); на время проведения ПТ рекомендовалось исключить дополнительное питание, сладкие продукты и напитки, в том числе соки.

Методы

На основании данных о росте и массе тела рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), в соответствии с нормативами Всемирной организации здравоохранения вычислялся SDS ИМТ, на основании чего делалось заключение о дефиците массы тела (ниже -2,0), нормальной массе тела (от -2,0, до +1,0), избытке массы тела (выше +1,0, до +2,0), ожирении 1 степени (выше +2,0, до +2,5) или 2-й степени (выше +2,5, до +3,0).

Оценивались показатели углеводного обмена: ГПН (в норме <6,1 ммоль/л), HbA_{1c} (в норме <6,0%). При наличии ожирения пациенту проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением ГПН (в норме <6,1 ммоль/л) и глюкозы плазмы через 2 ч (в норме <7,8 ммоль/л) после стандартной нагрузки глюкозой (1,75 г/кг, но не более 75 г).

В период проведения ПТ пациенты измеряли гликемию с помощью глюкометров Контур ТС, соответствующих ГОСТ Р ИСО-15197-2015.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики — данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для сравнения двух связанных совокупностей использовали критерий Вилкоксона, для выявления корреляций — коэффициент Спирмена. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга у детей», протокол одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 18.05.2023 (протокол №09-23).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы данные 15 пациентов (13 девочек, 2 мальчика). ПТ ГКС была назначена с целью лечения ювенильного идиопатического артрита (7 пациентов); ювенильной системной склеродермии (5 пациентов); панникулита Вебера-Крисчена, язвенного колита, неспецифического аортоартериита Така-ясу (по 1 пациенту). Пять пациентов из 15 имели опыт ПТ в прошлом, пероральные препараты ГКС на момент проведения ПТ не назначались. До ПТ у всех пациентов показатели углеводного обмена соответствовали нормальным значениям. Суммарная доза метилпреднизолона при проведении ПТ составила 1495 (1375; 1500) мг (27,0 (23,0; 31,6) мг/кг). Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

В период проведения ПТ уровень гликемии превышал нормальные значения у всех пациентов через 4–10 ч после начала ПТ, достигая пика через 7 ч — 10,8 (9,9; 11,8) ммоль/л. Аналогичные пики гликемии через 7 часов после второго (31 ч) и третьего (55 ч) введения были статистически значимо ниже по сравнению с первым днем — 9,1 (8,2; 10,7) ммоль/л ($p < 0,05$) и 8,9 (7,4; 9,2) ммоль/л ($p < 0,01$) соответственно (рис. 1, табл. 2).

Через сутки после каждого введения ГКС (24, 48 и 72 ч) отмечалась тенденция к нормализации гликемии (рис. 1). Площадь под кривой (ППК) гликемии после каждого следующего введения метилпреднизолона была меньше, чем в предыдущий день; статистически значимые различия ($p < 0,01$) получены при сравнении ППК в первый и третий дни (табл. 2).

Через 72 ч после первого введения метилпреднизолона гипергликемия натошак сохранялась лишь у двух пациентов — девушки 15,9 года и юноши 17,5 года (пациенты №2 и №11; 6,8 и 6,3 ммоль/л соответственно);

гликемия самостоятельно нормализовалась через сутки. Значения гликемии через 72 ч не коррелировали с возрастом, SDS ИМТ, дозой метилпреднизолона и пиковыми значениями гликемии в ходе ПТ.

Статистически значимых различий между показателями гликемии пациентов, впервые перенесших ПТ, и пациентов, имевших в прошлом опыт ПТ, выявлено не было.

При контрольном обследовании через 6 мес пациентов, сохранявших гипергликемию через 72 ч от начала ПТ (№2 и №11), показатели ГПН были в пределах нормальных значений (4,30 и 3,58 ммоль/л); исследование HbA_{1c} удалось провести только у пациента №11 (5,5%), так как у пациентки №2 на момент обследования была выявлена анемия (гемоглобин 77–84 г/л), ассоциированная с основным заболеванием. При повторном обследовании через 1 год — HbA_{1c} — 5,1%.

Двум пациентам с ожирением после завершения ПТ был проведен ПГТТ. Показатели гликемии на фоне ПТ юноши с ожирением 1 степени (пациент №12) не отличались от показателей других пациентов. ПГТТ не выявил нарушений углеводного обмена; отмечена умеренная инсулинорезистентность. В дальнейшем ГКС не назначались. При последнем наблюдении в 17,8 года у пациента была нормальная масса тела, нарушения углеводного обмена отсутствовали (табл. 3).

Девушка с ожирением 2-й степени (пациентка №8) была единственной, у кого на 3-и сутки ПТ выявлялись значения гликемии, соответствующие критериям СД (11,4–12,1–11,1 ммоль/л через 52–55–58 ч). ПГТТ не выявил нарушений углеводного обмена (табл. 3). В дальнейшем пациентке был назначен пероральный прием метилпреднизолона (начальная доза 25 мг (0,35 мг/кг) в пересчете на преднизолон) с последующим постепенным снижением дозы. На этом фоне показатели ГПН, определяемые амбулаторно каждые 3 месяца, оставались в пределах нормативных значений. Повторное обследование проведено через 11 мес на фоне сохраняющегося ожирения, продолжающегося приема метилпреднизолона (10 мг (0,15 мг/кг) по преднизолону). Нарушения углеводного обмена вновь были исключены (табл. 3).

Таблица 1. Характеристики пациентов при первичном обследовании и при последнем наблюдении

Характеристика	При первичном обследовании	При последнем наблюдении
Возраст	14,9 (11,5; 16,4) года	17,6 (17,3; 17,8) года
SDS ИМТ	+0,59 (-0,52; +1,19) Из них: 9 — нормальные значения; 3 — избыток массы тела (SDS ИМТ +1,12, +1,25, +1,36); 1 — дефицит массы тела (SDS ИМТ -2,87); 1 — ожирение 1-й (SDS ИМТ +2,07); 1 — ожирение 2-й степени (SDS ИМТ +2,99)	+0,70 (-0,40; +0,98) ¹ Из них: 12 — нормальные значения; 2 — избыток массы тела (SDS ИМТ +1,92 и +1,98); 1 — ожирение 2-й степени (SDS ИМТ +2,75)
Гликированный гемоглобин HbA _{1c}	5,1 (5,0; 5,7) %	-
Глюкоза плазмы натошак	4,7 (4,4; 5,0) ммоль/л	4,3 (4,0; 4,5) ммоль/л ¹

Примечание: ¹ $p > 0,05$ — статистически значимых различий с аналогичным показателем при первичном обследовании не выявлено.

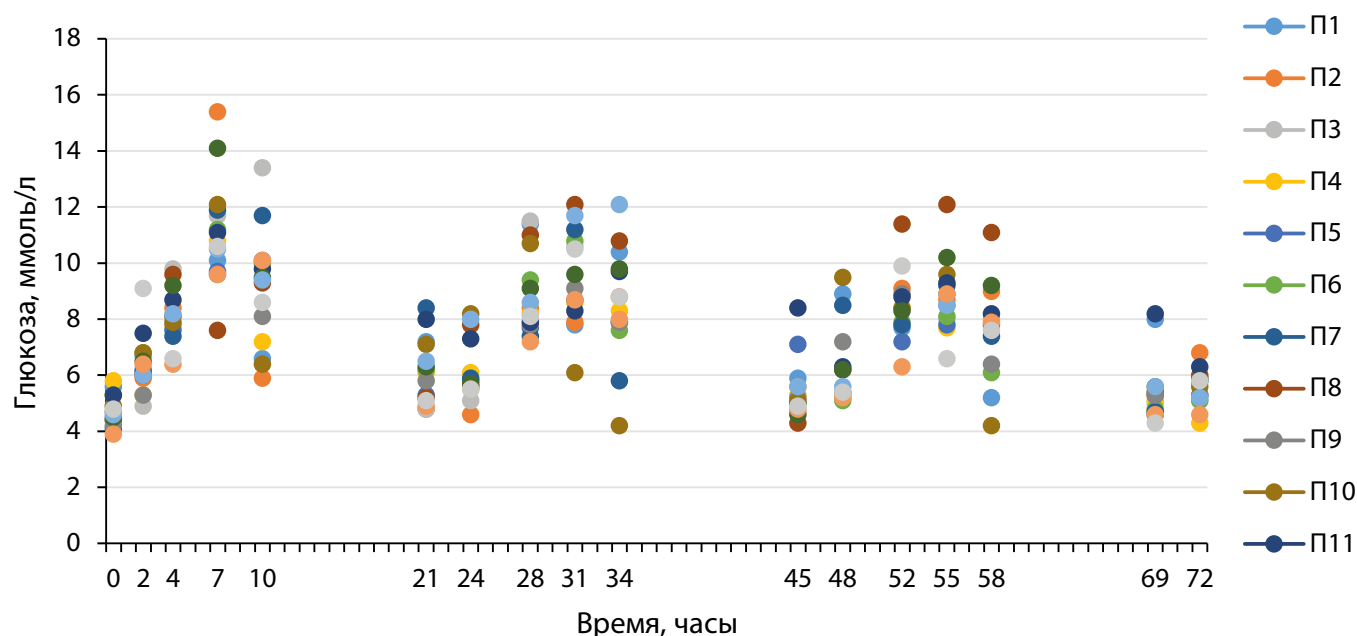


Рисунок 1. Показатели гликемии в период проведения пульс-терапии метилпреднизолоном.

Таблица 2. Показатели гликемии по данным глюкометра на фоне пульс-терапии

Время с момента введения метилпреднизолона	Показатели гликемии, ммоль/л		
	День 1	День 2	День 3
2 ч; 26 ч; 50 ч	6,2 (6,0; 6,8)	-	-
3 ч; 27 ч; 51 ч	-	8,4 (7,9; 10,1)	8,4 (7,8; 8,9)
4 ч; 28 ч; 52 ч	8,1 (7,7; 8,6)	-	-
7 ч; 31 ч; 55 ч	10,8 (9,9; 11,8)	9,1 (8,5; 10,7) ¹	8,7 (8,1; 9,3) ²
10 ч; 34 ч; 58 ч	9,4 (7,7; 10,1)	8,3 (7,9; 9,8)	7,8 (6,4; 8,2)
21 ч; 45 ч; 69 ч	6,1 (5,2; 6,8)	5,1 (4,9; 5,6)	5,1 (4,7; 5,5)
24 ч; 48 ч; 72 ч	5,8 (5,6; 6,7)	5,6 (5,3; 6,8)	5,6 (5,2; 5,9)
Площадь под кривой гликемии, ммоль/л * час	194,4 (176,9; 213,0)	182,4 (177,7; 205,1)	168,5 (166,0; 184,1) ²

Примечание: ¹ p<0,05, ² p<0,01 — статистически значимые различия с аналогичным показателем в день 1.

Таблица 3. Характеристики и результаты обследования пациентов с ожирением

Пол	Возраст, стадия полового созревания, рост, вес (SDS IMT) при проведении ОГТТ	HbA _{1c}	Инсулин, индексы инсулинорезистентности	Результаты перорального глюкозотолерантного теста		Возраст, стадия полового созревания, рост, вес (SDS IMT), показатели ГПН при последнем наблюдении
				Исходно	Через 2 часа	
Пациентка №8	11,3 года, Таннер 3, 154 см, 71,5 кг (SDS IMT +2,99)	5,5%	22,5 Ед/л; НОМА 4,5; Caro 0,2	4,5 ммоль/л	5,8 ммоль/л	17,6 года, Таннер 5, 169 см, 93,4 кг (SDS IMT +2,75); ГПН 4,3 ммоль/л
	12,2 года, Таннер 3, 157 см, 73,0 кг (SDS IMT +2,67)	5,0%	17,2 Ед/л; НОМА 4,5; Caro 0,2	3,8 ммоль/л	4,4 ммоль/л	
Пациент №12	12,2 года, Таннер 2, (SDS IMT 2,04)	5,9%	23,0 Ед/л; НОМА 4,4; Caro 0,2	4,3 ммоль/л	7,6 ммоль/л	17,8 года, Таннер 5, 180 см, 75 кг (SDS IMT +0,81); ГПН 4,7 ммоль/л

Примечание: IMT — индекс массы тела, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, индексы НОМА, Caro — индексы инсулинорезистентности.

Пероральный прием ГКС был полностью прекращен пациенткой №8 в 12,5 года. Показатели ГПН исследовались каждые 6 мес, всегда оставались в пределах нормальных значений. В связи с рецидивом основного заболевания повторные курсы ПТ ГКС по прежней схеме проводились в 14,9 и 16,5 года. На фоне ПТ отмечалось умеренное повышение гликемии (по данным самоконтроля) максимально — до 9,6 ммоль/л, с нормализацией гликемии на следующие сутки после окончания ПТ. После 16,5 года к терапии подключен тофацитиниб, терапия ГКС не возобновлялась. При плановом обследовании в 17,5 года, несмотря на сохраняющееся ожирение, уровень ГПН оставался в пределах нормальных значений (табл. 3).

Наблюдение за всей группой пациентов велось 2,7 (0,5; 4,6) года после проведения ПТ. За период наблюдения 3 пациента перенесли повторные курсы ПТ; 8 принимали ГКС в таблетированном виде; на момент последнего наблюдения пероральная терапия ГКС продолжалась у 4 пациентов в поддерживающих дозах 5–10 мг. Ни у кого не выявлено нарушений углеводного обмена. Характеристики пациентов на момент последнего наблюдения представлены в таблице 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В выборке пациентов значительно преобладали лица женского пола, что обусловлено относительно высокой распространенностью хронических аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний среди девушек-подростков по сравнению с юношами [1, 3]. В исследование были включены пациенты с различной массой тела — ИМТ варьировал от дефицита массы тела до ожирения 2-й степени. Набор участников исследования после ПТ проводился только в условиях федерального стационара, а наблюдение осуществлялось до достижения пациентами 18 лет, что могло способствовать «ускользанию» пациентов из-под наблюдения.

Сопоставление с другими публикациями

В последние десятилетия терапевтические подходы к терапии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний претерпели существенные изменения в связи с появлением и внедрением в клиническую практику новых препаратов. В то же время все больше внимания стали уделять безопасности применения ГКС и их влиянию на качество жизни пациентов [6, 7].

Согласно данным литературы, несмотря на то, что гипергликемия отмечается даже при однократном введении ГКС [5], при ПТ она обычно протекает бессимптомно, не является предметом жалоб пациентов и не требует назначения дополнительной терапии [3].

На риск развития гипергликемии, индуцированной ГКС, могут влиять многочисленные факторы. В первую очередь, это выбор препарата и доза, путь и режим введения ГКС. Также повышают риски старший возраст и большее значение ИМТ пациента, наличие абдоминального ожирения и гипертриглицеридемии, семейный анамнез СД, нарушение функции почек, артериальная гипертензия, цитомегаловирусная инфекция, курение, раса и этническая принадлежность (например, афроамериканцы имеют повышенный риск), сопутствующий прием иммунодепрессантов или диуретиков [8].

ПТ оказывает существенно меньший долгосрочный эффект на гликемический контроль пациентов без предшествующих нарушений углеводного обмена, что является безусловным преимуществом. Например, после завершения терапии метилпреднизолоном у взрослых пациентов с аутоиммунным гепатитом нарушений углеводного обмена в группе ПТ не было выявлено, в отличие от групп пациентов, получавших ГКС перорально (27%) или комбинированные схемы пероральных препаратов и ПТ (26%) [4].

Наблюдательные исследования колебаний гликемии на фоне ПТ и приема высоких пероральных доз ГКС немногочисленны и посвящены разным препаратам и режимам введения для лечения различных нозологий. Результаты этих работ объединяет то, что у пациентов без предшествующего СД гипергликемия обычно развивается через несколько часов после введения препарата, сохраняется днем, вечером и ночью, но к следующему утру гликемия нормализуется [9, 10, 11]. В качестве примера можно привести одно из исследований с режимом ПТ, аналогичным нашему. При внутривенном введении 500 мг метилпреднизолона в течение трех дней отмечалась стойкая гипергликемия выше 11,1 ммоль/л примерно через 3 ч после начала инфузии, сохранявшаяся в течение дня, а самостоятельная нормализация гликемии зафиксирована к следующему утру [10]. Наши данные согласуются с опубликованными ранее — мы отмечали пик гликемии через 4–10 часов от введения метилпреднизолона с последующим самостоятельным снижением.

Существенным ограничением, затрудняющим проведение сравнения результатов нашего исследования с литературными данными, является то, что все приводимые работы выполнены с участием взрослых, а не детей. Нам удалось найти лишь одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность пульс-терапии дексаметазоном при ювенильном идиопатическом артрите. У 2 пациентов из 30 отмечалась транзиторная гипергликемия выше 140 мг/л на фоне инфузии ГКС, но какие-либо подробности отсутствуют. Остается неясным, действительно ли у остальных пациентов не было подъема гликемии, или в момент наиболее вероятного пика просто не проводились измерения [11]. Стоит также обратить внимание на особенность одного исследования с относительно молодыми пациентами (средний возраст 32 года), где после дневных гипергликемий, вызванных пероральным приемом 1–2 мг/кг метилпреднизолона, на следующее утро у трети пациентов отмечались гипогликемии, что косвенно свидетельствует об отсутствии у них постоянной инсулинорезистентности [13].

Выраженность пика и длительность гипергликемии в различных исследованиях коррелируют с показателями ИМТ и гликированного гемоглобина [5, 13, 14]. Мы не выявили такой зависимости, однако длительная гипергликемия на 3-и сутки ПТ отмечалась только у пациентки с ожирением 2-й степени.

Полученные нами данные о тенденции уменьшения гипергликемического ответа на повторные введения ГКС в рамках ПТ согласуются с литературными данными. Например, в исследовании с участием женщин, получавших

в течение 5 дней по 30 мг дексаметазона в рамках химиотерапии онкогинекологических заболеваний, гипергликемия была максимальна в первый день терапии, отмечалась после всех введений препарата, но на 5-й день значения гликемии были ниже, чем после первого введения ГКС [14]. Интересно, что подобная динамика гипергликемии согласуется с нашими данными полученными при наблюдении за детьми с сахарным диабетом 1 типа, которым в связи с тяжелыми системными заболеваниями назначалась ПТ ГКС — повышенная потребность в инсулине отмечалась через 3–6 ч и сохранялись от нескольких часов до 3 суток после каждого введения [15].

Мы не выявили связь максимального уровня гликемии с предшествующей ПТ. Мнения исследователей по этому вопросу неоднозначны. В исследовании ПТ дексаметазоном в течение 4-х суток такой закономерности отмечено не было [9]. Еще в одной работе было зафиксировано, что гипергликемическая реакция у ГКС-«наивных» пациентов была ниже, чем у тех, кто до этого принимал аналогичные препараты в небольшой дозе [13]. С помощью систем непрерывного мониторинга глюкозы в период пандемии COVID-19 было продемонстрировано, что прием метилпреднизолона вызывал значительно больший гипергликемический эффект у пациентов без диабета, чем с ранее выявленным диабетом [16].

Ни одному из пациентов в рамках нашего исследования не потребовалась сахароснижающая терапия. Однако для поддержания нормогликемии у взрослых пациентов нередко используются различные режимы инсулинотерапии [1, 17], а также опубликованы данные о попытках применения таблетированных препаратов, в частности митиглинида и репаглинида [1, 10].

Клиническая значимость результатов

Результаты нашего исследования подтвердили безопасность ПТ для пациентов детского возраста, продемонстрировав кратковременные гипергликемические реакции длительностью несколько часов после введения метилпреднизолона, не требовавшие назначения дополнительной терапии. Продemonстрирован катамнез пациентов, которые изначально могли быть отнесены к группе риска по развитию нарушений углеводного обмена (пациенты с ожирением и пациенты с гипергликемией через сутки после ПТ).

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является малый объем выборки, что обусловлено необходимостью включить в исследование пациентов, получивших курс ПТ по одинаковому протоколу (для ПТ в реальной клинической практике применяются различные синтетические ГКС

в различных дозах и режимах введения), а также связано с инвазивностью гликемического контроля с помощью глюкометра. Также результаты исследования могут быть искажены вследствие значительного преобладания в выборке лиц женского пола. Исследование HbA_{1c} в катамнезе было ограничено отсутствием официальных рекомендаций по рутинному определению данного показателя у пациентов с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями, а также в связи с изменением общего анализа крови, ассоциированным с основным заболеванием.

Направления дальнейших исследований

С учетом полученных результатов и литературных данных дальнейшие исследования планируются в направлении оценки того, какой вклад в развитие нарушений углеводного обмена вносит образ жизни пациентов, получающих ГКС для лечения хронических аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТ ГКС у детей приводила к краткосрочной ГКС-индуцированной гипергликемии. Максимальные значения гликемии отмечались через 7 ч после каждого введения ГКС; после повторных введений ГКС подъем гликемии был менее выражен, чем после первого введения. Спонтанная нормализация гликемии отмечалась через 24 часа после введения метилпреднизолона.

По результатам наблюдения пациентов мы не выявили каких-либо отсроченных нарушений углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Витебская А.В. — концепция и дизайн исследования, получение катамнестических данных, анализ результатов, написание статьи; Подзолкова В.А. — существенный вклад в дизайн исследования, получение и анализ данных пульс-терапии, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают свою благодарность компании Ascensia Diabetes Care за бесплатно предоставленные для пациентов глюкометры и тест-полоски.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nakamura H, Fujieda Y, Nakamura A, Atsumi T. How should rheumatologists manage glucocorticoid-induced hyperglycemia? *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):519–28.
2. Pan L, Liu J, Liu C, Guo L, Yang S. Intermittent pulses of methylprednisolone with low-dose prednisone attenuate lupus symptoms in B6.MRL-Fas^{pr}/J mice with fewer glucocorticoid side effects. *Biomed Pharmacother*. 2024;177:117138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117138>
3. Pofi R, Caratti G, Ray DW, Tomlinson JW. Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good From the Bad? *Endocr Rev*. 2023;44(6):975–1011. doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnad016>
4. Ikeura T, Tomiyama T, Takaori A, Ito T, Nakamaru K, Masuda M, et al. Long-term Outcomes after Steroid Pulse Therapy in Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2023;62(20):2931–40.

5. Ali Z, Shah MA, Mir SA, Hassan N, Masoodi SR. Effects of Single Dose of Dexamethasone on Perioperative Blood Glucose Levels in Patients Undergoing Surgery for Supratentorial Tumors - An Observational Study. *Anesth Essays Res.* 2020;14(1):56-61. doi: https://doi.org/10.4103/aer.AER_21_20
6. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. Toward safer treatment with glucocorticoids: via patient and rheumatologist perspectives to recommendations on monitoring for adverse events. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(5 Suppl 68):S116-20
7. Bridgewater S, Shepherd MA, Dawson J, Richards P, Silverthorne C, et al. Measuring the impact of steroid therapy on health-related quality of life in patients with rheumatic diseases: international development of a glucocorticoid treatment-specific patient-reported outcome measure. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(11):3565-3575. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead081>
8. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(9):540-57
9. Véber O, Wilde A, Demeter J, Tamás G, Mucs I, Tabák AG. The effect of steroid pulse therapy on carbohydrate metabolism in multiple myeloma patients: a randomized crossover observational clinical study. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(4):345-51
10. Tanaka K, Okada Y, Mori H, Torimoto K, Arao T, Tanaka Y. The Effects of Mitiglinide and Repaglinide on Postprandial Hyperglycemia in Patients Undergoing Methylprednisolone Pulse Therapy. *Intern Med.* 2018;57(1):65-70
11. Bhardwaj U, Bagri NK, Lodha R, Kabra SK, Velpandian T, Pandey RM. Efficacy of pulse dexamethasone in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a double-blind randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2023;61(8):3370-3377. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab914>
12. Toyoshima MTK, Cukier P, Souza ABC, Pereira J, Hoff AO, Nery M. Effects of glucocorticoids on interstitial glucose concentrations in individuals with hematologic cancer and without known diagnosis of diabetes: a pilot study. *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eAO8031. doi: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2022AO8031
13. Zhou Y, Zhao Y, Yuan T, Jiang N, Dong Y, Yang Y, et al. High dose glucocorticoid treatment does not induce hyperglycemia in young patients with autoimmune diseases by CGMS. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2018;24(1):60-8
14. Lyall MJ, Thethy I, Steven L, MacKean M, Nussey F, Sakala M, et al. Diurnal profile of interstitial glucose following dexamethasone prophylaxis for chemotherapy treatment of gynaecological cancer. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2018;35(11):1508-14
15. Витебская А.В., Попович А.В., Афонина Е.Ю., Костина Ю.О., Алексанян К.В., и др. Особенности инсулинотерапии при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков, получающих глюкокортикоиды. // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т.22. — №3. — С.263-273. [Vitebskaya AV, Popovich AV, Afonina EY, Kostina YuO, Aleksanyan KV, et al. Characteristics of insulin therapy of diabetes mellitus type 1 in children and adolescents receiving glucocorticoids. *Diabetes mellitus.* 2019;22(3):263-273. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10042>
16. He X, Duan G, Lu J, Wang Y, Cai J, Tong Y, Wu W, Ma X, Feng Q, Zhou J. Continuous glucose monitoring profile in COVID-19 patients with and without diabetes receiving methylprednisolone. *Endocrine.* 2024;86(2):556-563. Epub 2024 May 31. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-024-03841-0>
17. Merkofer F, Struja T, Delfs N, Spagnuolo CC, Hafner JF, Kupferschmid K, et al. Glucose control after glucocorticoid administration in hospitalized patients - a retrospective analysis. *BMC Endocr Disord.* 2022 Jan 5;22(1):8

Рукопись получена: 07.05.2025. Одобрена к публикации: 10.04.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н., доцент [**Alisa V. Vitebskaya**, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. [address: 19-2 B.Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; SPIN-код: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Подзолкова Вера Алексеевна, к.м.н. [Vera A. Podzolkova, MD, PhD, Assistant Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0701-5956>; SPIN-код: 5257-8210; e-mail: v.a.podzolkova@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Витебская А.В., Подзолкова В.А. Влияние пульс-терапии метилпреднизолоном на показатели углеводного обмена у детей с хроническими аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями // *Проблемы эндокринологии.* — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 63-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13606>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Podzolkova VA. The effects of methylprednisolone pulse therapy on glucose metabolism parameters in children with autoimmune and autoinflammatory diseases. *Problems of Endocrinology.* 2026;72(4):63-69. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13606>

НОРМОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ КАЛЬЦИНОЗ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ С НАЗНАЧЕНИЕМ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



© А.В. Витебская^{1*}, Ю.В. Тихонович^{1,2,3}, А.А. Колодкина⁴

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

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

⁴Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

Нормофосфатемический семейный опухолевый кальциноз (НСОК) характеризуется наличием кожных кальцинатов при отсутствии метаболических нарушений; манифестирует в первые годы жизни; ассоциирован с мутациями в гене *SAMD9*. В образовании кальцинатов ведущую роль играют хроническая травматизация и транзиторная гиперфосфатемия.

Хирургическое лечение позволяет избавляться от кальцинатов, но не предотвращает рецидивы и может приводить к осложнениям. Применяются различные методы консервативной терапии. Снижение уровня фосфатов в крови рассматривается как перспективный патогенетический метод лечения.

В статье представлен клинический случай пациента с НСОК, ассоциированный с гомозиготным вариантом p.E1200K в *SAMD9*. Особенностью нашего пациента является наличие множественных кальцинатов не только в местах травматизации (конечности), но и в местах угревой сыпи (лицо), а также особенно активное прогрессирование заболевания в период полового созревания. Уменьшение размеров кальцинатов отмечено на фоне 1 года постоянной гипофосфатемической терапии (гидроксид алюминия и севеламер 800 мг). Эффективность проводимой терапии дискуссионна, ограничена как плохой переносимостью севеламера пациентом, так и недостаточной приверженностью к лечению.

Это первое в России описание пациента с НСОК, подтвержденным молекулярно-генетически. Точная постановка диагноза позволила уточнить патогенетический механизм образования кальцинатов и предложить варианты терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нормофосфатемический семейный опухолевый кальциноз; кальциноз кожи; *SAMD9*; севеламер.

NORMOPHOSPHATEMIC FAMILIAL TUMORAL CALCINOSIS: DESCRIPTION OF A CASE WITH PHOSPHATE LOWERING THERAPY

© Alisa V. Vitebskaya^{1*}, Yulia V. Tikhonovich^{1,2,3}, Anna A. Kolodkina⁴

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

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

⁴Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Normophosphatemic familial tumoral calcinosis (NFTC) is characterized by cutaneous calcifications with no metabolic disorders; it manifests in the first years of life; associated with mutations in *SAMD9* gene. Chronic trauma and transient hyperphosphatemia play a leading role in calcification formation.

Surgical treatment can remove calcifications, but it does not prevent recurrence and can cause complications. Various conservative therapy is used. Lowering of blood phosphate levels is considered a promising pathogenetic treatment method.

We present a clinical case of a patient with NFTC associated with the homozygous variant p.E1200K in *SAMD9*. A characteristic feature of our patient is the presence of multiple calcifications not only in the areas of injury (limbs), but also in areas of acne (face), as well as particularly active progression of the disease during puberty. A reduction in calcification size was observed after one year of continuous hypophosphatemic therapy (aluminum hydroxide and sevelamer 800 mg). The effectiveness of this therapy is debatable and limited by both poor patient tolerability of sevelamer and poor adherence.

This is the first description of a patient with molecularly confirmed NFTC in Russia. A precise diagnosis allowed us to clarify the pathogenetic mechanism of calcification formation and propose treatment options.

KEYWORDS: normophosphatemic familial tumoral calcinosis; calcinosis cutis; *SAMD9*; sevelamer.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндокринологи нередко сталкиваются с отложением солей кальция в различных органах и тканях у пациентов с нарушениями кальций-фосфорного обмена. Кальцинаты кожи могут также формироваться на фоне хронических системных воспалительных заболеваний, а также при ряде редких генетических патологий, приводящих к гетеротопической оссификации [1].

Такие пациенты, как правило, направляются к эндокринологу для выявления возможных нарушений кальций-фосфорного обмена и подбора патогенетической терапии. Однако ввиду редкой встречаемости и недостаточной освещенности подобных заболеваний в литературе процесс диагностики может занимать длительное время. Во многих случаях точная нозологическая верификация невозможна без применения молекулярно-генетических методов исследования.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Анамнез жизни

Мальчик от физиологически протекавшей беременности, срочных родов путем кесарева сечения из-за слабости родовой деятельности. При рождении: вес — 3200 г, длина — 51 см, закричал сразу. В возрасте 3 мес в медицинской документации зафиксирована гиперэргическая реакция на АКДС, потребовавшая госпитализации. В 1 год отмечена аллергическая реакция на молоко; при проведении обследования выявлена полivalentная аллергия.

Рост родителей: 178 см (папа) и 165 см (мама). Наследственность отягощена по сахарному диабету 2 типа и мочекаменной болезни. У родителей пациента нарушения кальций-фосфорного обмена и костные деформации не выявлены.

Анамнез заболевания

В возрасте 1 года впервые обратили внимание на изменения кожи на кончиках пальцев рук после травмы, при обследовании диагностированы вульгарные бородавки. В 1 год 3 мес на правой кисти выявлено образование в области первого пястно-фалангового сустава, проведено удаление **фибромы, содержавшей кальцинат**.

В 4 года 7 мес пациент обследован в НИИ ревматологии по поводу формирующихся кожных кальцинатов. Данных за ревматическую патологию не получено; при эхокардиографии заподозрено наличие кальцината на некоронарной створке аортального клапана. Биопсия одного из подкожных образований подтвердила инкапсулированное отложение солей кальция.

В 4 года 10 мес впервые госпитализирован в детское эндокринологическое отделение Университетской детской клинической больницы. При осмотре массо-ростовые показатели соответствовали возрасту, телосложение пропорциональное (табл. 1). Значимых костных деформаций не выявлено: форма черепа округлая, роднички и швы закрыты, прогнатия; грудная клетка с незначительной воронкообразной деформацией; конечности пропорциональны, не искривлены, сандале-

видная щель между 1 и 2 пальцами ног; позвоночник без патологических искривлений, ригидности нет, безболезненный при пальпации; суставы — форма не изменена, артралгий, ограничений движения нет. Обращали на себя внимание **кальцинаты размером до 1 см в диаметре в области локтей, коленей, пальцев ног, на крыле носа справа**, бородавки на пальцах ног и рук (табл. 1) (рис. 1А).

При обследовании исключены эндокринные причины нарушений кальций-фосфорного обмена (табл. 1). Консультация ревматолога и лабораторные данные (ревмопробы, иммунологические маркеры) не подтвердили воспалительного генеза кальциноза.

По данным УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, сердца и магистральных сосудов значимых патологических изменений, включая кальцинаты, не выявлено. Ранее заподозренный кальцинат аортального клапана не подтвердился. Рентгенография черепа, кистей и пояснично-крестцового отдела позвоночника кальцинатов не выявила. Костный возраст соответствовал 1 году (соответствовал 3,5 года), в дальнейшем соответствовал паспортному.

Учитывая прогрессирующий характер кальциноза, обсуждалась возможность терапии бисфосфонатами, однако от их назначения на тот момент решено отказаться.

При последующих госпитализациях с целью поиска кальцинатов внутренних органов обследование проводилось по аналогичному плану.

В 5 лет 7 мес при повторной госпитализации выявлено **увеличение количества и объема подкожных кальцинатов, появление их на кистях**; показатели лабораторного и инструментального обследования без существенной динамики (табл. 1).

В 7 лет 1 мес отмечено дальнейшее прогрессирование кальциноза кожи — **кальцинаты в области межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных суставов, ограничивающие движения в правой кисти; в области локтевых, коленных суставов, дистальных фаланг больших пальцев ног, на задней поверхности шеи, в подбородочной и околоушной области**.

В среднем сегменте чашечно-лоханочного аппарата правой почки выявлен кальцинат (табл. 1). По остальным органам и системам — без динамики.

В 8 лет 1 мес при обследовании, по данным УЗИ, сохранялись кальцинаты в правой почке, впервые заподозрен кальцинат **в области мошонки справа** (табл. 1).

В 9 лет 1 мес продолжился рост количества и размеров подкожных кальцинатов (рис. 2А, 3А, 4А); подтверждено наличие кальцинатов в правой почке и правой половине мошонки (табл. 1). В связи с выявлением конкремента почки рекомендован прием калия-натрия гидроцитрата, однако терапия не проводилась. С данного периода пациент стал периодически обращаться за хирургической помощью в связи с нагноением кальцинатов в области коленных и локтевых суставов.

В 10 лет 1 мес при осмотре, помимо множества кальцинатов, отмечено наличие язвенных дефектов кожи в области правого локтевого сустава; по данным УЗИ сохранялись кальцинаты в правой почке и в области мошонки справа (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациента за весь период наблюдения

Возраст			4 г 10 мес	5 лет 11 мес	7 лет 1 мес	8 лет 1 мес	9 лет 1 мес	10 лет 1 мес	11 лет 2 мес	12 лет 5 мес	13 лет 3 мес	14 лет 3 мес	15 лет 4 мес	16 лет	17 лет	
Рост, см (SDS)			104,6 (-0,62)	110,3 (-0,65)	117,5 (-0,65)	121,0 (-1,01)	126,7 (-0,90)	131,0 (-1,00)	132,8 (-1,50)	138,5 (-1,50)	143,5 (-1,46)	155,0 (-0,82)	163,4 (-0,77)	165,0 (-1,08)	167 (-1,10)	
Вес, кг, (SDS ИМТ)			15,7 (-1,08)	17,4 (-1,04)	19,5 (-1,16)	21,1 (-0,98)	22,9 (-1,26)	25,1 (-1,14)	24,9 (-1,91)	29,5 (-1,32)	31,3 (-1,77)	38,0 (-1,66)	47,4 (-0,88)	49,0 (-0,97)	50,4 (-1,21)	
Кальцины	Осмотр	нос	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		лицо, шея			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		локти	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		кости		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		ягодицы						+	+	+	+	+	+	+	+	
		колени	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		стопы	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	УЗИ	почки			2*3 мм	2*3 мм	2*2 мм									
		мошонка				3*3 мм	7*4 мм	7*4 мм	7*7 мм	7*5 мм; 1*2 мм	6*5 мм; 2*2 мм	6*2 мм; 2*3 мм	9*4 мм	4*3 мм	3,5*2 мм; 3,9*1,6 мм	
		сердце											+(?) ²	+(?) ²	+(?) ²	
Кальций ионизир., ммоль/л (N 1,03–1,35)			1,11	1,38	1,23	1,31	1,22	1,23	1,35	1,3	1,26	1,34	1,17	1,25	1,23	
Фосфор неорг., ммоль/л (норма по возрасту)			1,80 (1,38–2,19)	1,60 (1,33–1,92)	1,77 (1,33–1,92)	-	-	1,57 (1,33–1,92)	1,60 (1,33–1,92)	1,7 (1,33–1,92)	1,86 (1,14–1,99)	2,02 (1,14–1,99)	1,20– 2,13 ² (1,14–1,99)	1,62– 1,82 ² (0,95–1,62)	1,37–1,46– 1,66 (0,95–1,62)	
Щелочная фосфатаза, Ед/л (норма по возрасту)			287 (156–369)	-	548 (156–369)	-	527 (156–369)	627 (141–460)	435 (141–460)	657 (141–560)	646 (141–560)	300 (141–560)	238 (89–365)	195 (89–365)	145 (89–365)	
Паратгормон, пмоль/л (N 1,3–10)			2,0	1,4	2,1	0,8	-	0,9	6,6	2,8	3,0	5,3	3,5	1,8	1,97	
25-ОН-витамин Д, нг/мл (N>30)			28,9	-	-	-	8,8	-	-	-	18	24	33	42	51,8	
Кальций/креатинин в моче, моль/ммоль (норма по возрасту)			0,15 (0,05–1,1)	0,13 (0,04–0,8)	0,24 (0,04–0,8)	0,12 (0,04–0,7)	0,18 (0,04–0,7)	0,34 (0,04–0,6)	0,18 (0,04–0,6)	-	-	-	-	0,09 (0,04–0,6)	-	
Фосфор/креатинин в моче, моль/ммоль (норма по возрасту)			2,5 (1,2–8,0)	4,2 (1,2–5,0)	4,0 (1,2–3,6)	4,2 (1,2–3,6)	3,2 (1,2–3,6)	3,82 (0,8–3,2)	3,34 (0,8–3,2)	-	-	-	-	1,82 (0,8–2,7)	-	
Предшествующая терапия	Витамин Д						1000 МЕ курсами, непостоянно					1000 МЕ ³	1000 МЕ ³	2500 МЕ	3000 МЕ	3000 МЕ
	Магния гидроксид 600 мг, Алюминия гидроксид 525 мг													1 саше 2 раза в сутки ³		1 саше 2 раза в сутки
	Севеламер														800 мг 3 раза в сутки ³	2 таб по 800 мг вечером

Примечания: ¹ — неравномерное повышение плотности клапана легочной артерии не позволяет исключить наличие кальцината; ² — колебания фосфора на фоне подбора дозы севеламера; ³ — указаны рекомендованные дозы, которые пациент принимал нерегулярно.

В **11 лет 2 мес** выявлены **подкожные кальцинаты в правой ягодичной области**, язвенные дефекты после их частичного самопроизвольного вскрытия. При УЗИ не обнаружен наблюдавшийся ранее конкремент правой почки; в области мошонки кальцинат сохраняется (табл. 1).

В **12 лет 5 мес** в период госпитализации, помимо ежегодно повторявшегося ультразвукового и рентгенологического обследований с целью поиска кальцинатов, проведены МРТ головного мозга и области гипофиза, а также гормональное исследование — патологических изменений не выявлено (ИФР — 1 127 нг/мл (N 95–460), пролактин — 271 мкМЕ/мл (N 45–375), ТТГ — 2,3 мкМЕ/мл

(N 0,5–6,0), свТ4 — 17,3, пмоль/л (N 10,3–24,5)). По данным УЗИ, кальцинат в мошонке — без существенной динамики. После выявления выраженного дефицита 25-ОН-витамина Д (табл. 1) была рекомендована терапия препаратами нативного витамина Д в дозе 1000 МЕ, которую пациент периодически получал в течение следующих двух лет.

В **13 лет 3 мес** отмечено начало полового созревания — при осмотре соответствует стадии Таннер 2, тестисы по 10 мл. Отмечено **увеличение числа кальцинатов на лице** (лоб, щеки, подбородок, ушные раковины) — в местах, типичных для юношеского акне. По данным УЗИ, в мошонке обнаружен еще один кальцинат (табл. 1).



Рисунок 1. Кальцинаты на локте в 4 г 10 мес (при первом обращении) (А); на локте, предплечье и ладонной поверхности кисти в 14 лет (до назначения гипофосфатемической терапии) (Б) и в 17 лет (на фоне регулярной гипофосфатемической терапии) (В).

В **14 лет 3 мес** кальцинаты сохранялись в прежнем количестве (рис. 1Б, 2Б); отмечено прогрессирование полового созревания (Таннер 3, тестикулы 12–15 мл). В области мошонки сохраняются два кальцината. Проведена денситометрия поясничного отдела позвоночника — выявлена выраженная остеопения (Z-score -2,4), рекомендовано продолжить прием препаратов витамина Д в постоянном режиме под контролем показателя 25-ОН-витамина Д.

Результаты молекулярно-генетического исследования

В возрасте 6 лет проведено молекулярно-генетическое исследование (панель Ampliseq_Rickets — гены *FGF23*, *PTH1R*, *CASR*, *SLC34A1*, *ATP6V1B1*, *SLC9A3R1*,

SLC34A3, *CYP24A1*, *ATP6V0A4*, *GALNT3*, *ALPL*, *PHEX*, *CYP27B1*, *LRP5*, *DMP1*, *VDR*, *KL*, *CYP2R1*, *ENPP1*, *CLCN5*, *CLCNKB*, *SLC2A2*, общее покрытие 98,5%) — патологически значимых нарушений нуклеотидной последовательности не выявлено.

По данным секвенирования экзона пациента (в возрасте 14 лет), выявлена гомозиготная мутация p.E1200K в гене *SAMD9* — вариант неопределенной клинической значимости (мутации гена *SAMD9* описаны при нормофосфатемическом семейном опухолевом кальцинозе); в гене *GNAS* в интроне 11 выявлен гетерозиготный вариант c.971-54C>A (доминантные мутации гена *GNAS* описаны при прогрессирующей гетеротопической оссификации).



Рисунок 2. Кальцинаты на тыльных поверхностях кистей и коленях в 9 лет (А); на тыльных поверхностях кистей до назначения гипофосфатемической терапии в 14 лет (Б), на фоне нерегулярного приема гипофосфатемических препаратов в 16 лет (В) и в 17 лет на фоне регулярной гипофосфатемической терапии (Г).

У матери и отца пациента при секвенировании экзона в гене *SAMD9* (NM 017654.4) в экзоне 3 выявлен гетерозиготный вариант с.3598G>A:p.E1200K. У матери пациента в гене *GNAS* (NM 000516.7) в интроне 11 выявлен гетерозиготный вариант с.971-54C>A.

Дифференциальный диагноз

Проведенное клиничко-лабораторное обследование в течение всего периода наблюдения позволило исключить наиболее распространенные причины кальциноза — нарушения кальций-фосфорного обмена и вторичный кальциноз кожи на фоне хронических воспалительных заболеваний. До получения результатов молекулярно-генетического исследования диагноз трактовался как идиопатический кальциноз кожи, а после — как нормофосфатемический семейный опухолевый кальциноз.

Лечение

В 14 лет 3 мес с целью снижения уровня фосфора пациенту был рекомендован прием алюминия гидроксида, на фоне терапии которым после выписки из стационара отмечено снижение фосфора до 1,2 ммоль/л, а в дальнейшем — вновь повышение до 1,8 ммоль/л (табл. 1).

В 15 лет 4 мес на фоне дальнейшего прогрессирования полового созревания (Таннер 4) сохраняется большое количество кальцинатов, в том числе на лице — в областях, типичных для юношеского акне. При проведении эхокардиографического исследования выявлено неравномерное уплотнение клапана легочной артерии, не позволяющее исключить наличие кальцината.

Несмотря на рекомендованный прием алюминия гидроксида, при поступлении в стационар выявлен повы-

шенный уровень фосфора 1,74 ммоль/л, что объясняется нерегулярным приемом препарата. С целью снижения уровня фосфора врачебной комиссией было принято решение о терапии препаратом гипофосфатемического действия севеламер в начальной дозе 400 мг 2 раза в сутки. В период пребывания в стационаре под контролем показателей кальций-фосфорного обмена проводилось постепенное увеличение дозы севеламера до 800 мг * 3 раза в сутки. Терапия севеламером прекращена пациентом самостоятельно через 2 месяца после выписки из стационара в связи с жалобами на мышечную слабость.

В 16 лет все ранее выявленные кальцинаты сохраняются (рис. 2В, 3Б, 4Б–Г). Несмотря на нерегулярный прием препаратов гипофосфатемического действия, отмечено визуальное уменьшение размеров кальцинатов на кистях и размера кальцината в мошонке по данным УЗИ (табл. 1). С учетом жалоб пациента решено комбинировать прием гидроксида алюминия утром и днем (по 1 саше) с вечерним приемом севеламера 800 мг.

Исход и результаты последующего наблюдения

В 17 лет зафиксировано значительное визуальное уменьшение количества и размеров кальцинатов (рис. 1В, 2Г, 3В). В течение года не отмечалось эпизодов гнойного воспаления кальцинатов. Пациент связал улучшение с регулярным приемом терапии. При обследовании отмечено снижение уровня фосфора; сохранялись кальцинаты в мошонке; эхокардиографические признаки возможных микрокальцинатов в структурах сердца (табл. 1). С целью дальнейшего подавления образования кальцинатов рекомендован прием севеламера в дозе до 3200 мг/сут под контролем показателей кальций-фосфорного обмена.

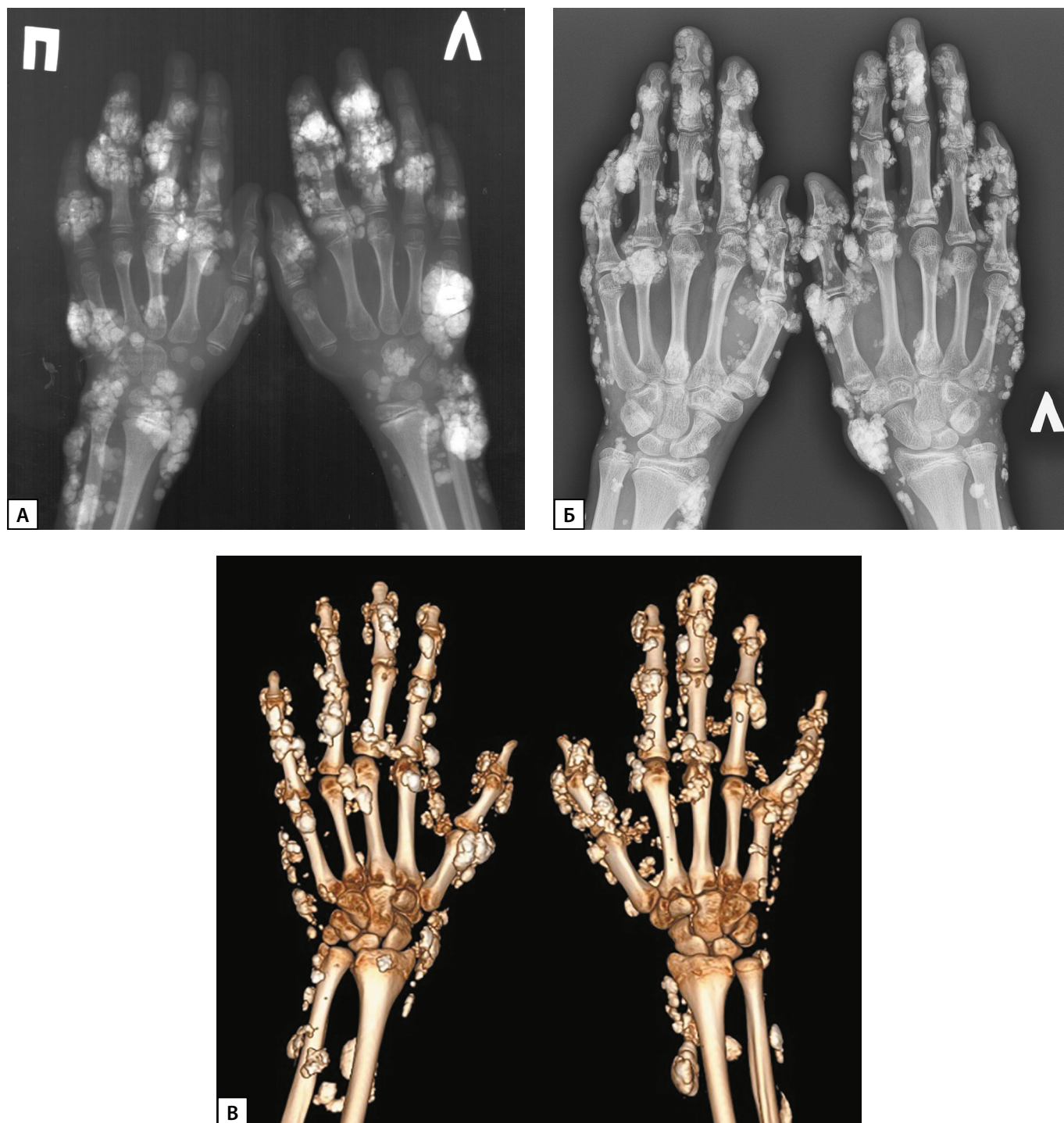


Рисунок 3. Рентгенограммы кистей в 9 лет (А) и 16 лет (Б); компьютерная томограмма кистей в 17 лет (В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология опухолевого кальциноза кожи

Первое описание семейного опухолевого кальциноза под названием «кальцифицированный эндотелий» (*endotheliome calcifié*) относится к 1898 г. и принадлежит французским дерматологам Giard M.H. и Duret A. Позднее, в 1935 г., немецкий дерматолог Tseutschlaender O. проанализировал серию клинических случаев этого заболевания и назвал его «липокальциногрануломатоз» (*lipocalcinogranulomatosis*). В 1943 г. Inclan A. с соавт. описали кальциноз в американской литературе и отделили это врожденное заболевание от похожих

по клиническим проявлениям приобретенных состояний, закрепив за ним название «опухолевый кальциноз» [2].

В 1996 г. Smack D. с соавт. проанализировали описания 121 пациента с кальцинозом, выделив среди них первичный (идиопатический) и вторичный (на фоне заболевания, которое могло спровоцировать отложение солей кальция). В зависимости от уровня фосфора в крови первичный кальциноз был разделен на два заболевания — гиперфосфатемический (ГСОК) и нормофосфатемический семейный кальциноз (НСОК). Было продемонстрировано, что для НСОК характерна манифестация в первой декаде жизни (манифестация ГСОК

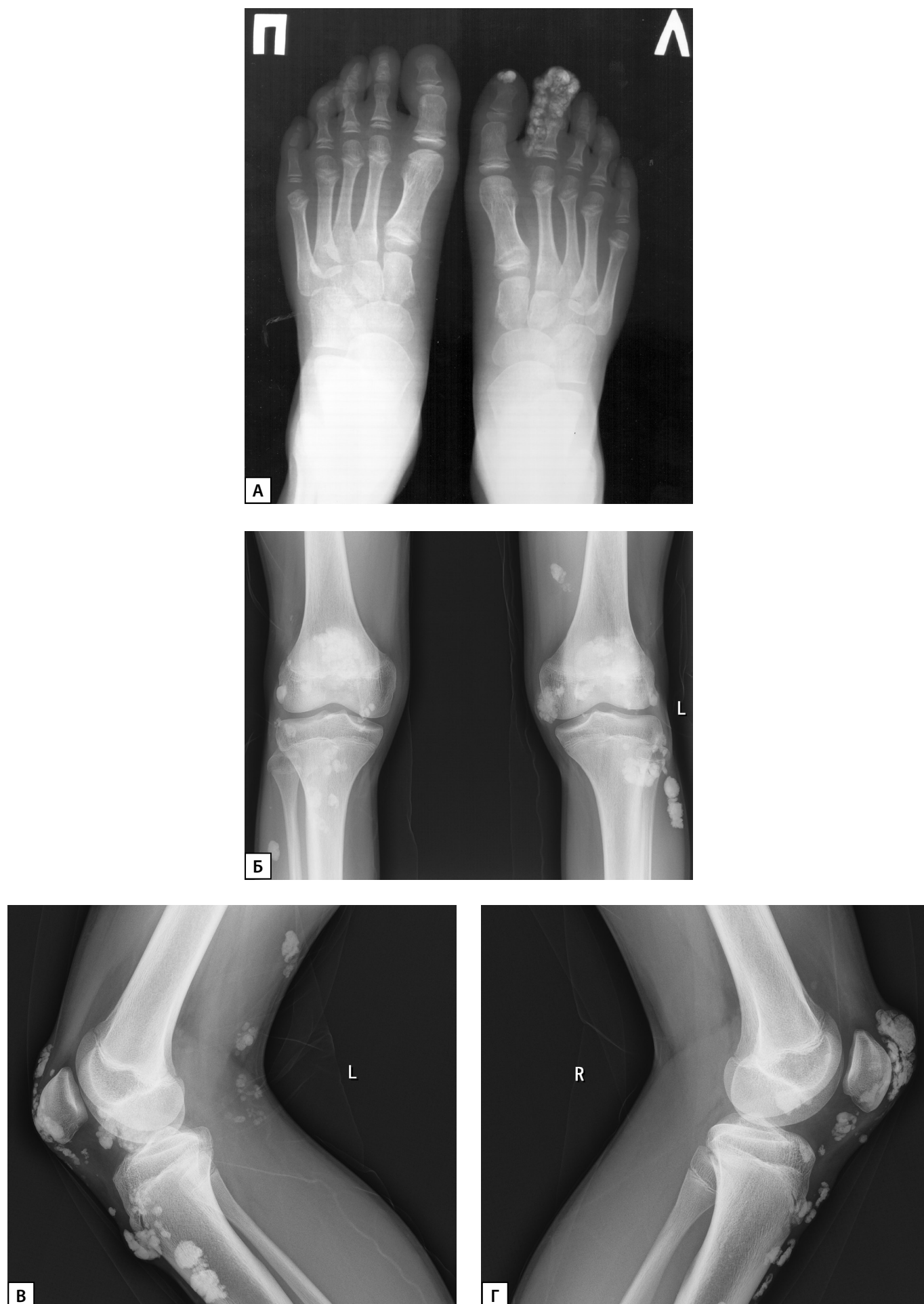


Рисунок 4. Рентгенограммы стоп в 9 лет (А), коленей в 16 лет (Б–Г).

возможна во второй декаде), большинство пациентов проживало в тропиках или субтропиках (пациенты с ГСОК были преимущественно африканского происхождения), обычно отсутствовал семейный анамнез заболевания [3].

ГСОК ассоциирован с мутациями в трех генах: *FGF23* (фактор роста фибробластов 23, регулирует выведение фосфора с мочой), *KL* (является корецептором для *FGF23*) и *GALNT3* (кодирует гликозилтрансферазу, ответственную за гликозилирование *FGF23*). Патология одного из них может приводить к гиперфосфатемии и эктопической кальцификации [2, 4].

НСОК характеризуется отсутствием метаболических нарушений и ассоциирован с мутациями в гене *SAMD9*. Его распространенность значительно ниже, чем ГСОК. Описаны единичные семьи пациентов с НСОК среди йеменских евреев и ряд спорадических случаев [5–7].

В 2006 г. Toraz O. с соавт. при изучении 8 пациентов с НСОК из 5 еврейских семей йеменского происхождения выделили гомозиготный интервал в области 7q21-q21.3. В гене *SAMD9*, расположенном на этом участке, у пациентов с НСОК был выявлен гомозиготный вариант K1495E. Кроме этого, при обследовании 92 здоровых лиц в еврейских семьях, иммигрировавших в Израиль из Йемена, был выявлен 1 носитель данного патогенного варианта в гетерозиготном состоянии [5].

В 2008 г. Chefetz I. и соавт. описали двух дизиготных близнецов с НСОК, обусловленным компаунд-гетерозиготной мутацией *SAMD9* (кроме ранее описанного патогенного варианта K1495E, был выявлен R344X) [6].

SAMD9 (sterile alpha motif domain 9) — это цитоплазматический белок, состоящий из 1589 аминокислот, экспрессирующийся во всех тканях, кроме мозга и мускулатуры плода. Его активность снижена в целом ряде опухолей и ассоциируется с усилением клеточной пролиферации и подавлением апоптоза. Предполагается, что *SAMD9* участвует в регуляции воспаления в коже, в частности контролирует апоптоз, индуцированный фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) [6].

Мутации в *SAMD9* были описаны также при ряде онкологических заболеваний и первичных иммунодефицитных состояниях. В частности, они приводят к развитию MIRAGE-синдрома (Myelodysplasia (миелодисплазия), infections (инфекции), Restriction of growth (дефект роста), Adrenal hypoplasia (гипоплазия надпочечников), Genital phenotypes (нарушение формирования пола), Enteropathy (энтеропатия)) [8, 9].

Нашему пациенту выполнено секвенирование экзона, по результатам которого выявлен гомозиготный вариант p.E1200K в *SAMD9*, тогда как у обоих родителей этот вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии. Такая конфигурация соответствует аутосомно-рецессивному типу наследования, характерному для *SAMD9*-ассоциированных форм НСОК, однако конкретный вариант p.E1200K в доступных базах и публикациях не описан как патогенный и в настоящее время классифицируется как вариант неопределенного клинического значения (VUS). Учитывая выраженную клиническую картину с множественными кальцинатами и ранним началом заболевания, совокупность данных позволяет рассматривать выявленный вариант *SAMD9* как вероятную генетическую основу заболевания, хотя оконча-

тельная валидация его патогенности требует накопления дополнительных клинических и функциональных данных.

Помимо этого, у пациента был идентифицирован гетерозиготный интронный вариант c.97154C>A в гене *GNAS*, обнаруженный также у матери. Патогенные *GNAS*-мутации при прогрессирующей гетеротопической оссификации и других *GNAS*-ассоциированных синдромах обычно затрагивают кодирующие участки или канонические сплайс-сайты и приводят к инактивирующим изменениям Gα. Описаний варианта c.97154C>A как патогенного в литературе нет, а отсутствие типичных *GNAS*-ассоциированных фенотипических проявлений у матери позволяет расценивать данный вариант как VUS с вероятно низкой клинической значимостью в контексте представленного случая.

Лечение опухолевого кальциноза кожи

НСОК обычно клинически манифестирует в первые годы жизни. Появлению кальцинатов предшествует развитие воспалительных элементов (обычно вследствие травматизации), на месте которых быстро образуются кальцифицированные узелки, которые могут изъязвляться, приводя к эвакуации содержимого, внешне напоминающего мел [10].

К наиболее типичным местам локализации кальцинатов относят верхнюю конечность (плечо, локоть) и бедро. Также они могут располагаться в области спинальных отростков, вокруг ниже-челюстного сустава и мелких суставов кистей и стоп, а также в подколенной ямке [2].

Предполагается, что в патогенезе образования кальцинатов ведущую роль играет хроническая травматизация и транзиторная гиперфосфатемия [4].

Терапия НСОК в большинстве случаев рассматривается с учетом опыта лечения более распространенных вариантов заболевания — вторичного кальциноза кожи при ревматических заболеваниях и ГСОК. Хирургическое лечение позволяет избавляться от кальцинатов, но не предотвращает рецидивы и может приводить к таким осложнениям, как позднее заживление, формирование свищей и карманов, вторичное инфицирование [10, 11]. В качестве альтернативного метода предлагается микроигльчатая терапия [12]. Существует ряд публикаций, демонстрирующих уменьшение вторичного кальциноза кожи при местном применении препаратов натуральных масел [13], тиосульфата натрия [14, 15] и пиросульфита натрия [11] в сочетании с хирургическим удалением и экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсией [16].

При вторичном кальцинозе кожи также обсуждается назначение различных противовоспалительных препаратов, блокаторов кальциевых каналов, колхицина, варфарина, ритуксимаба, тофацитиниба [1, 17]. Было продемонстрировано, что примерно у половины пациентов с вторичным кальцинозом на фоне ревматических заболеваний эффективно назначение бисфосфонатов [1, 18].

Для лечения ГСОК в качестве наиболее перспективных обсуждаются терапевтические методы снижения уровня фосфора в крови. С этой целью возможно ограничение потребления фосфора с пищей и применение

препаратов, способствующих снижению уровня фосфора — гидроксида алюминия, севеламера, карбоната лантана и ацеталоамида. Существует мнение, что такое лечение патогенетически обосновано не только при ГСОК, но и при НСОК [4].

В 2021 г. был опубликован клинический случай с положительным опытом применения севеламера в дозе 400 мг в течение 6 месяцев у 14-летнего пациента с множественными кальцинатами в области подмышечной впадины, колена и шеи [19].

Особенностью нашего пациента является наличие множественных кальцинатов не только в местах травмы (конечности), но и в местах угревой сыпи (лицо), а также особенно активное прогрессирование заболевания в период полового созревания.

Стараясь не провоцировать образование новых кальцинатов, мы длительное время избегали назначения препаратов витамина Д. На фоне дефицита витамина Д и постоянной потери кальция и фосфора у нашего пациента выявлена выраженная остеопения, хотя в описании клинических случаев НСОК не сообщается о развитии остеопороза у пациентов [5, 6], что требует дальнейшего наблюдения.

Предложенная в публикации доза севеламера 400 мг в сутки [19] не позволила нашему пациенту нормализовать уровень фосфора. Для его снижения в условиях стационара требовались стандартные дозы, обычно рекомендуемые взрослым пациентам при гиперфосфатемии 1,76–2,42 ммоль/л — по 800 мг 3 раза/сут [20].

Учитывая уменьшение размеров кальцината мошонки по данным УЗИ и визуальное уменьшение кальцинатов на кистях, можно сделать вывод, что даже небольшое снижение концентрации фосфора в крови позволяет уменьшить образование новых кальцинатов.

Эффективность проводимой терапии diskutabelна, ограничена как плохой переносимостью севеламера па-

циентом, так и недостаточной приверженностью к лечению в течение первого года терапии.

Целью дальнейшего наблюдения данного пациента является подбор терапии, которая бы позволила, не повышая риска остеопороза, удерживать уровень фосфора в рамках референсных значений и уменьшить количество и размеры кальцинатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует пациента с чрезвычайно редким заболеванием, нормофосфатемическим семейным опухолевым кальцинозом, обусловленным мутациями гена *SAMD9*. Это первое в России описание пациента с данным диагнозом, подтвержденным молекулярно-генетически. Точная постановка диагноза позволила выявить патогенетический механизм образования кальцинатов и предложить варианты терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Elahmar H, Feldman BM, Johnson SR. Management of Calcinosis Cutis in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2022 Sep;49(9):980-989. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.211393>
2. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: A rare clinicopathological entity. *World J Clin Cases*. 20142(9):409-14. doi: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i9.409>
3. Smack D, Norton SA, Fitzpatrick JE. Proposal for a pathogenesis-based classification of tumoral calcinosis. *Int J Dermatol*. 1996;35(4):265-71. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1996.tb02999.x>
4. Ichikawa S, Baujat G, Seyahi A, Garoufali AG, Imel EA, et al. Clinical variability of familial tumoral calcinosis caused by novel GALNT3 mutations. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):896-903. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33337>
5. Topaz O, Indelman M, Chefetz I, Geiger D, Metzker A, et al. A deleterious mutation in *SAMD9* causes normophosphatemic familial tumoral calcinosis. *Am J Hum Genet*. 2006;79(4):759-64. doi: <https://doi.org/10.1086/508069>
6. Chefetz I, Ben Amitai D, Browning S, Skorecki K, Adir N, Thomas MG, et al. Normophosphatemic familial tumoral calcinosis is caused by deleterious mutations in *SAMD9*, encoding a TNF- α responsive protein. *J Invest Dermatol*. 2008;128(6):1423-9. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701203>
7. Leow MKS, Ang J, Bi X, Koh ET, McFarlane C. Alterations in *SAMD9*, *AHSG*, *FRG2C*, and *FGFR4* Genes in a Case of Late-Onset Massive Tumoral Calcinosis. *AACE Clin Case Rep*. 2023;9(5):153-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2023.05.004>
8. Mehawej C, Ibrahim M, Khalife L, Chouery E, El Hachem S, et al. A homozygous frameshift variant expands the clinical spectrum of *SAMD9* gene defects. *Clin Genet*. 2024;105(2):202-208. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14439>
9. Аведова А.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2022. — Т.21. — №3. — С.126–135. [Avedova AY, et al. Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology. 2022;21(3):126–135. (in Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-3-126-135>
10. Zuo QY, Cao X, Liu BY, et al. Clinical and genetic analysis of idiopathic normophosphatemic tumoral calcinosis in 19 patients. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:173–183. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01097-4>
11. Anilkumar A, Högl W, Bursell J, Nadar R, Ryan F, et al. Successful treatment approaches for tumoral calcinosis in children and young people: A condition of diverse pathogenesis. *Bone*. 2024;182:117049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117049>
12. Motlaghzadeh Y, Tabatabai LS, Longo E, Sellmeyer DE. Regression of calcinosis cutis after inkless tattoo in a patient with dermatomyositis: therapeutic potential of microneedling. *Osteoporos Int*. 2022;33(11):2449-2452. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06501-z>
13. Giuggioli D, Lumetti F, Spinella A, et al. Use of Neem oil and Hypericum perforatum for treatment of calcinosis-related skin ulcers in systemic sclerosis. *J Int Med Res* 2020;48:300060519882176

14. López-Sundh AE, Quintana-Sancho A, Durán-Vian C, Reguero-DelCura L, Corrales-Martínez AF, et al. Clinical and ultrasound response to intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calcinosis cutis in the setting of systemic sclerosis. A case-based review. *Clin Rheumatol*. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05523-4>
15. Tubau C, Cubiró X, Amat-Samaranch V, Garcia-Melendo C, Puig L, Roé-Crespo E. Clinical and ultrasonography follow-up of five cases of calcinosis cutis successfully treated with intralesional sodium thiosulfate. *J Ultrasound*. 2022;25(4):995-1003. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-022-00665-4>
16. Nowaczyk J, Zawistowski M, Fiedor P. Local, non-systemic, and minimally invasive therapies for calcinosis cutis: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2022;314(6):515-525. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02264-5>
17. Chung MP, Valenzuela A, Li S, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of treprostinil in the treatment of calcinosis in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2022;61:2441-9
18. Rauch L, Hein R, Biedermann T, Eyerich K, Lauffer F. Bisphosphonates for the Treatment of Calcinosis Cutis—A Retrospective Single-Center Study. *Biomedicines*. 2021;9:1698. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111698>
19. Soumya S, Prasad N, Jabbar PK, Hussain S, Jayakumari C, Nair A. Beneficial Response to Phosphate Lowering Therapy in Normophosphatemic Tumoral Calcinosis. *Indian Pediatr*. 2021;58(1):88-89. doi: <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2109-6>
20. Инструкция к препарату севеламер <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1893>, запрос 29.12.2025 [Instructions for the drug Sevelamer <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1893>, request 12/29/2025 (in Russ.)]

Рукопись получена: 30.12.2026. Одобрена к публикации: 30.01.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н., доцент [**Alisa V. Vitebskaya**, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. [address: 19-2 B.Pirogovskaya street, 119435 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; SPIN-код: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Витебская А.В., Тихонович Ю.В., Колодкина А.А. Нормофосфатемический семейный опухолевый кальциноз: описание клинического случая с назначением гипофосфатемической терапии // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 70-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13713>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Tikhonovich YV, Kolodkina AA. Normophosphatemic familial tumoral calcinosis: description of a case with phosphate lowering therapy. *Problems of endocrinology*. 2026;72(4):70-79. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13713>

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ»

© А.В. Болмасова^{1*}, Э.А. Янар¹, И.Л. Никитина², А.А. Колодкина¹, С.Д. Михалина¹, В.А. Петеркова¹, О.Б. Безлепкина¹¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — редкое генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина бета-клетками поджелудочной железы и представляющее собой наиболее частую причину персистирующих гипогликемий у детей раннего возраста. Частота ВГИ в общей популяции составляет от 1:30 000 до 1:50 000 живых новорожденных. Своевременная диагностика и лечение ВГИ имеют решающее значение, поскольку персистирующие гипогликемии способны приводить к необратимому повреждению центральной нервной системы. В обзоре обобщены современные представления об этиологии и патогенезе ВГИ, представлена актуальная классификация ВГИ по длительности течения, этиологии, гистологической форме и ответу на терапию диазоксидом. Подробно освещен диагностический алгоритм, включающий провокационные пробы, молекулярно-генетическое исследование и визуализирующие методы исследования. Рассмотрена этапность консервативного и показания к хирургическому лечению. Обзор основан на положениях актуализированных клинических рекомендаций и предназначен для практикующих врачей — педиатров, эндокринологов и неонатологов, участвующих в ведении детей с гипогликемическими состояниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденный гиперинсулинизм; гипогликемия; диазоксид; гиперинсулинемическая гипогликемия; молекулярно-генетическая диагностика; панкреатэктомия.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES "CONGENITAL HYPERINSULINISM"

© Bolmasova A.V.^{1*}, Yanar E.A.¹, Nikitina I.L.², Kolodkina A.A.¹, Mikhulina S.D.¹, Peterkova V.A.¹, Bezlepkin O.B.¹¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Congenital hyperinsulinism (CHI) is a rare, genetically heterogeneous disorder characterized by inappropriate hypersecretion of insulin by pancreatic beta cells and is the most common cause of persistent hypoglycemia in young children. The incidence of CHI in the general population ranges from 1:30,000 to 1:50,000 live births. Timely diagnosis and treatment of CHI are critical, as persistent hypoglycemia can lead to irreversible damage to the central nervous system. This review summarizes current understanding of the etiology and pathogenesis of CHI and presents an up-to-date classification of CHI based on duration, etiology, histological form, and response to diazoxide therapy. A detailed diagnostic algorithm is provided, including provocative tests, molecular genetic testing, and imaging studies. The stages of conservative treatment and indications for surgical treatment are discussed. The review is based on updated clinical guidelines and is intended for practicing physicians — pediatricians, endocrinologists, and neonatologists — who care for children with hypoglycemic conditions.

KEYWORDS: congenital hyperinsulinism; hypoglycemia; diazoxide; hyperinsulinemic hypoglycemia; genetic testing; pancreatectomy.

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 — аутосомно-доминантный
 АР — аутосомно-рецессивный
 АТФ — аденозинтрифосфат
 АДФ — аденозиндифосфат
 АКТГ — адренокортикотропный гормон
 В/в — внутривенно
 В/м — внутримышечно
 ВГИ — врожденный гиперинсулинизм
 ВПС — врожденный порок сердца
 Г-1-Ф — глюкозо-1-фосфат
 Г-6-Ф — глюкозо-6-фосфат
 ГДД — глутамат-дегидрогеназа

ГСД — гестационный сахарный диабет
 ГТФ — гуанозинтрифосфат
 ДР — диазоксид-резистентный
 ДЧ — диазоксид-чувствительный
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 ЗВУР — задержка внутриутробного развития
 ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста
 КТ — компьютерная томография
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 МКТ1 — монокарбоксилат транспортер 1 типа
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) — диабет зрелого типа у молодых
 НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ПИ — панкреатический индекс
П/к — подкожно
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
СД — сахарный диабет
свТ4 — свободный тироксин
СТГ — соматотропный гормон
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭХО-КГ — ЭХО кардиография
18F-ДОФА — 18F-L-дигидроксифенилаланин

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Диазоксид-чувствительный вариант врожденного гиперинсулинизма — это вариант, когда терапия диазоксидом позволяет достичь эугликемии у пациента

Диазоксид-резистентный вариант врожденного гиперинсулинизма — вариант, когда терапия диазоксидом в максимальных дозировках в течение периода не менее 6 дней не позволяет достичь эугликемии у пациента

Протеин-индуцированная форма врожденного гиперинсулинизма — это форма заболевания, при которой эпизоды гипогликемии провоцируются приемом белковой пищи

Физически-индуцированная форма врожденного гиперинсулинизма — это форма заболевания, при которой эпизоды гипогликемии провоцируются физическими нагрузками

Фокальная форма врожденного гиперинсулинизма — это гистологическая форма заболевания, при которой неадекватная повышенная секреция инсулина осуществляется за счет ограниченного участка поджелудочной железы, в то время как остальная часть органа сохраняет нормальную функцию

Диффузная форма врожденного гиперинсулинизма — это гистологическая форма заболевания, при которой неадекватная повышенная секреция инсулина осуществляется бета-клетками всей ткани поджелудочной железы

Атипичная форма врожденного гиперинсулинизма — это нефокальная гистологическая форма заболевания, при которой неадекватная повышенная секреция инсулина осуществляется за счет бета-клеток, расположенных хаотично среди нормальных бета-клеток поджелудочной железы

Импринтинг — генетический феномен, при котором экспрессия определенных генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя унаследованы аллели.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это группа заболеваний, при которых имеет место неадекватная гиперсекреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гипогликемии [1].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее часто причиной ВГИ являются патогенные мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина. В настоящий момент описано таких 14 генов. Помимо этого, существуют синдромальные патологии, в симптомокомплекс которых может входить гиперинсулинемические гипогликемии. Отдельную группу составляют транзиторные гиперинсулинемические гипогликемии новорожденных, развивающиеся как осложнение перинатального периода или как следствие задержки внутриутробного развития [2]. Также описаны гиперинсулинемические гипогликемии после операций на желудочно-кишечном тракте.

Конкретная генетическая мутация определяет уникальный путь развития ВГИ. Ниже указаны основные звенья, при повреждении которых активируется продукция или действие инсулина, что в дальнейшем приводит к гипогликемии.

Глюкозозависимый механизм секреции инсулина является сложным многоступенчатым процессом, контролируемым различными гормональными и ферментативными системами. В норме глюкоза путем упрощенной диффузии проникает в бета-клетки, где она подвергается первому этапу гликолиза при помощи фермента глюкокиназы [3]. В результате первой реакции фосфорилирования образуется активный метаболит глюкозы — глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф). Лейцин также является одним из стимуляторов секреции инсулина. Глюкоза и лейцин активируют внутриклеточный цикл Кребса, в результате которого синтезируется аденозинтрифосфат (АТФ). Повышение уровня АТФ и увеличение соотношения АТФ/аденозиндифосфат (АДФ) запускает каскад реакций: ингибируется работа АТФ-зависимых K^+ -каналов, происходит деполяризация мембраны и открытие вольтажзависимых Ca^{++} -каналов, повышается концентрация Ca^{++} в клетке, что в свою очередь стимулирует экзоцитоз инсулина (рисунок 1).

При снижении уровня глюкозы в крови ее внутриклеточный метаболизм становится менее интенсивным, приводя к снижению соотношения АТФ/АДФ. Последнее опосредует открытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и закрытие вольтажзависимых Ca^{++} -каналов, тем самым блокируя секрецию инсулина.

Наиболее частой причиной ВГИ являются инактивирующие мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующие АТФ-зависимые K^+ -каналы [4, 5]. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации указанных генов. Таким образом, формируется ситуация, при которой вышеуказанные каналы оказываются недееспособными независимо от уровня гликемии. Как следствие, мембрана бета-клетки находится в деполяризованном состоянии, что влечет за собой избыточное поступление Ca^{++} в клетку и гиперсекрецию инсулина.

Второй наиболее распространенной причиной ВГИ являются активирующие аутосомно-доминантные мутации гена *GLUD1*. Данный ген кодирует глутаматдегидрогеназу, которая необходима для превращения глутамата в альфа-кетоглутарат и аммоний. Повышение альфа-кетоглутарата приводит к увеличению АТФ и вышеописанному каскаду реакций. У пациентов с мутацией в гене *GLUD1* отмечаются гипогликемии как натощак, так и после приема белковой пищи. Последнее объясняется тем, что в любой

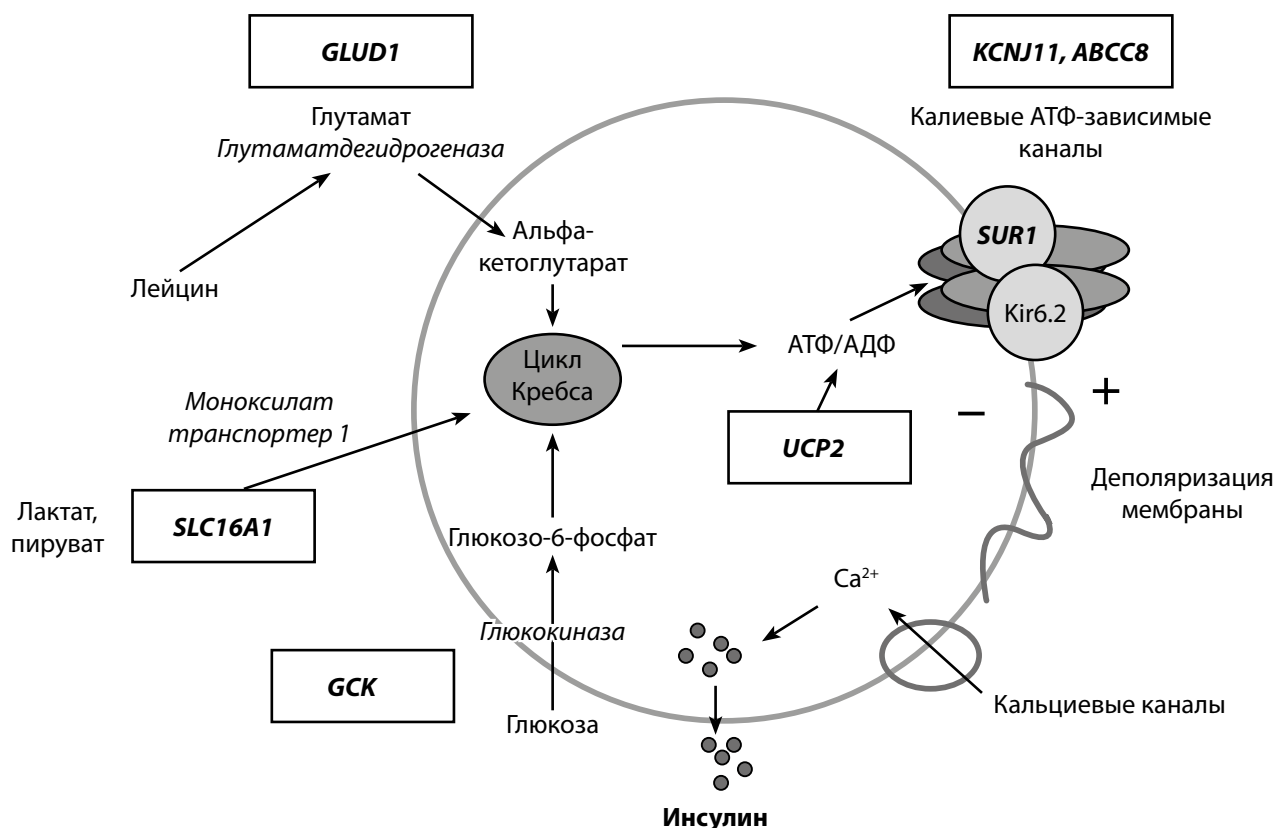


Рисунок 1. Регуляция секреции инсулина.

белковой пище есть аминокислота лейцин, активирующая глутаматдегидрогеназу [6].

Также описаны группы пациентов с ВГИ, к возникновению которого привели мутации в генах *GCK*, *HADH*, *HNF4A*, *HNF1A*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HK1*, *PGM1*, *PMM2*, *CACNA1D*, *FOXA2*. Важно отметить, что более чем в 30% случаев молекулярно-генетический вариант ВГИ установить не удастся [4, 5]. Генетические варианты ВГИ и их основные клинические характеристики приведены в таблице 1.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота встречаемости ВГИ составляет 1:30 000–1:50 000 живых новорожденных в общей популяции и 1:2500 в закрытых популяциях с высоким процентом близкородственных браков [19]. В Российской Федерации частота встречаемости данного заболевания примерно соответствует 1:50 000 [19].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E15 — Недиабетическая гипогликемическая кома

E16.1 — Другие формы гипогликемии

E16.2 — Гипогликемия неуточненная

E16.8 — Другие уточненные нарушения внутренней секреции поджелудочной железы

E16.9 — Нарушение внутренней секреции поджелудочной железы неуточненное

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний)

ВГИ является гетерогенным заболеванием как этиологически, так и с точки зрения клинического течения и разнообразия морфологических форм.

Классификация врожденного гиперинсулинизма [1, 4, 15, 20].

1. По длительности заболевания:

- транзиторный ВГИ;
- персистирующий ВГИ.

2. Этиологические варианты:

- Моногенные формы: мутации генов, участвующих в регуляции секреции инсулина: *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *HNF4A*, *HNF1A*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HK1*, *PGM1*, *PMM2*, *CACNA1D*, *FOXA2*.
- Синдромальные формы:
 - синдром Беквита-Видемана
 - синдром Сотоса
 - синдром Кабуки
 - синдром Шерешевского-Тернера
 - врожденные дефекты гликозилирования и другие.
- Вторичный ВГИ вследствие осложнения внутриутробного и перинатального периодов развития (асфиксия при рождении, диабетическая фетопатия, малый вес к сроку гестации, внутриутробный сепсис).

3. По провокатору гипогликемии:

- Протеин-индуцированная форма ВГИ
- Физически-индуцированная форма ВГИ

Таблица 1. Генетические варианты моногенных форм ВГИ и их клинические характеристики

Ген	Локализация	Белок/фермент	Роль белка/фермента	Механизм развития гипогликемии при нарушении функции	Тип наследования	Типичные клинические характеристики
<i>KCNJ11</i> <i>ABCC8</i>	11p15.1	Kir6.2 SUR1	Формирование АТФ-зависимых K^+ -каналов	Дефектные АТФ-зависимые K^+ -каналы остаются в закрытом состоянии или не представлены на мембране клетки	АР	Дебют в неонатальном возрасте, часто макросомия при рождении, диазоксид-резистентное течение [7,8]
					АД	Дебют в неонатальном возрасте, часто макросомия при рождении, чаще диазоксид-чувствительное течение [9]
					Импринтинг	Фокальные формы, дебют в неонатальном возрасте, часто макросомия при рождении, диазоксид-резистентное течение [10]
<i>GLUD1</i>	10q23.3	Глутамат-дегидрогеназа	Катализирует реакцию превращения глутамата в альфа-кетоглутарат и аммоний	Снижается ингибирующее влияние ГТФ на ГДД, повышается внутриклеточная концентрация АТФ за счет участия α -кетоглутарата в цикле Кребса	АД	Дебют в первый год жизни, гипогликемии как натощак, так и после белковой нагрузки, может быть повышен уровень аммиака крови, диазоксид-чувствительное течение. Может быть генерализованная эпилепсия [11]
<i>GCK</i>	7p13	Глюкокиназа	Катализирует реакцию фосфорилирования глюкозы в глюкозо-6-фосфат	Снижение порога гликемии для глюкозозависимого пути секреции инсулина	АД	Клиника вариабельна: от асимптоматической гипогликемии с ДЧ течением до тяжелых гипогликемий с ДР течением. У ряда пациентов отмечается сохранность нервной системы, несмотря на тяжесть гипогликемий [11]
<i>HADH</i>	4q25	3-гидрокси-АцилКоА-дегидрогеназа	Катализирует реакцию преобразования 3-гидрокси-ацилКоА в 3-кето-ацилКоА в процессе β -окисления жирных кислот	Снижается ингибирующее влияние на ГДД	АР	Дебют в первый год жизни, протекает с кетозом (повышено содержание 3-гидроксibuтирата в крови и в моче), гипогликемии могут развиваться в ответ на белковую пищу, ДЧ течение [11]
<i>HNF4A</i>	20q13.12	Нуклеарный фактор гепатоцитов 4 альфа	Фактор транскрипции, необходим на этапах эмбрио-нального развития внутренних органов, играет роль в транс-порте глюкозы, гликолизе и митохондриальном метаболизме	До конца не изучен	АД	Дебют в неонатальном периоде, транзиторные гипогликемии в неонатальном возрасте и полным разрешением к школьному возрасту, ДЧ течение. Также возможны макросомия при рождении, нарушение функции печени и почек. У взрослых пациентов могут отмечаться ГСД, НТГ и СД типа MODY [12]

Продолжение таблицы 1

Ген	Локализация	Белок/фермент	Роль белка/фермента	Механизм развития гипогликемии при нарушении функции	Тип наследования	Типичные клинические характеристики
<i>HNF1A</i>	12q24.31	Нуклеарный фактор гепатоцитов 1 альфа	Фактор транскрипции, необходим на этапах эмбрионального развития поджелудочной железы и печени	До конца не изучен	АД	Дебют в неонатальном периоде, возможно разрешение ВГИ к школьному возрасту, ДЧ течение. У взрослых пациентов могут отмечаться ГСД, НТГ и СД типа MODY [12]
<i>SLC16A1</i>	1p13.2	Монокарбоксилат транспортер 1 типа	Регулирует транспорт лактата и пирувата через мембрану бета-клетки, участвующих в цикле Кребса	При гиперэкспрессии лактатдегидрогеназы и МКТ1 во время физической нагрузки повышается пируват, приводящий к увеличению продукции АТФ	АД	Гипогликемии после физической анаэробной нагрузки, отсутствие гипогликемии на фоне голодания
<i>UCP2</i>	11q13.4	Несвязанный протеин 2 типа	Транспортирует протоны и фосфат через митохондриальную мембрану в обмен на оксалат и малат, чем ограничивает окисление глюкозы в пользу жирных кислот	Избыточное фосфорилирование глюкозы и гиперпродукция внутриклеточной АТФ	АД	Дебют в первые 6 месяцев жизни, гипогликемия на фоне голодания и после приема глюкозы, описано как ДЧ, так и ДР течение [13]
<i>HK1</i>	10q22.1	Гексокиназа 1	В норме не экспрессируется в поджелудочной железе, фосфорилирует глюкозу в Г-6-Ф	Снижение порога гликемии для глюкозозависимого пути секреции инсулина	АД	Дебют на первом году жизни, ДЧ течение [14]
<i>PGM1</i>	1p31.3	Изофермент фосфоглюкомутазы	Катализирует обратимую реакцию перехода Г-6-Ф в Г-1-Ф, предотвращая гликолиз (распад глюкозы с выделением АТФ)	Увеличивается внутриклеточная концентрация кальция и снижается порог для глюкозозависимого синтеза инсулина. Относится к болезням накопления гликогена (14 тип) и к нарушениям гликозилирования	АР	Кетотическая гипогликемия натощак, гипокетотическая гипогликемия в ответ на нагрузку глюкозой, описаны расщелины неба, низкорослость, нарушение функции печени, миопатия [15]
<i>PMM2</i>	16p13.2	Фосфоманно-мутаза 2	Обеспечивает процессы гликозилирования	Нарушение гликозилирования белков	АР	Дебют гипогликемии на 1 году жизни, ДЧ течение. Сочетается с поликистозом почек и печени. Некоторые мутации вызывают врожденное нарушение гликозилирования 1а типа [16]
<i>CACNA1D</i>	3p21.1	Альфа-1 субъединица вольтаж-зависимого Ca ⁺⁺ -канала L- типа	Регуляция уровня внутриклеточного кальция	Увеличивается внутриклеточная концентрация кальция	АД	Дебют в неонатальном периоде, ДЧ течение. Возможно наличие пороков сердца, легочной гипертензии, слепоты, первичного гиперальдостеронизма [17]
<i>FOXA2</i>	20p11.21	Нуклеарный фактор гепатоцитов 3β	Фактор транскрипции, необходим на этапах эмбрионального развития внутренних органов	До конца не изучен	АД	Сочетание с гипопитуитаризмом, стигмами дисэмбриогенеза. ДЧ течение [18]

4. По ответу на терапию диазоксидом:

- Диазоксид-чувствительное течение
- Диазоксид-резистентное течение

5. По гистологической форме:

- Диффузная форма ВГИ
- Фокальная форма ВГИ
- Атипичная форма ВГИ

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Как правило, ВГИ манифестирует в первые дни или недели жизни и проявляется тяжелыми, персистирующими гипогликемиями, для купирования которых требуется внутривенная (в/в) инфузия раствора декстрозы** в крайне высоких дозах. Однако, встречаются и более легкие формы с поздним дебютом (вплоть до трехлетнего возраста) и мягким течением. Как правило, при ВГИ гипогликемии наблюдаются натошак, хотя при некоторых формах гиперсекреция инсулина может быть индуцирована приемом пищи. Новорожденные с ВГИ зачастую рождаются крупными для своего гестационного возраста [10, 21, 22].

Клинические проявления гипогликемии неспецифичны и делятся на адренергические или нейрогликопенические. К первым относится плаксивость, раздражительность, повышенная потливость. Нейрогликопенические симптомы проявляются снижением концентрации внимания, слабостью, отказом от еды, сонливостью, нарушением сознания. Более чем в половине случаев в дебюте заболевания ВГИ проявляется судорогами у детей, также у новорожденных детей отмечается нарушение дыхания вплоть до апноэ. Стоит отметить, что у пациентов также может отмечаться хорошее самочувствие и нормальная активность на фоне гипогликемии. Данный феномен связывают с адаптацией организма к персистирующей гипогликемии.

Характерные черты лица и сопутствующие заболевания отмечаются у пациентов с синдромальными формами заболевания.

Синдром Беквита-Видемана: макросомия, гемигиперплазия, макроглоссия, пупочная грыжа, омфалоцеле, «насечки» на мочках ушей, развитие эмбриональных опухолей [23, 67].

Синдром Кабуки: дисморфия лица по типу маски Кабуки, снижение интеллекта, скелетные аномалии, пороки сердечно-сосудистой системы [24, 25].

Синдром Сотоса: аномальные черты лица (длинное вытянутое лицо, большой лоб, маленький заостренный подбородок), ускорение роста (гигантизм), нарушения формирования скелета, умственная отсталость [26].

Синдром Шерешевского-Тернера с кольцевой х-хромосомой: низкорослость, гипергонадотропный гипогонадизм, пороки сердечно-сосудистой системы [27].

Врожденные дефекты гликозилирования: полиорганные нарушения, перераспределение подкожно-жировой клетчатки с жировыми отложениями в области ладоней и стоп [28].

Персистирующие гипогликемии приводят к необратимым повреждениям клеток головного мозга. У пациентов могут наблюдаться следующие осложнения: задержка психомоторного и речевого развития, эпилепсия, нарушения зрения, формирование синдрома ДЦП, нарушения глотания [4, 29].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Своевременная диагностика заболевания позволяет снизить риски развития неврологических осложнений ВГИ. Основным критерием постановки диагноза ВГИ является наличие незадавленного уровня инсулина (инсулин в крови более 1,25 мкМЕ/мл, С-пептид более 0,5 нг/мл) на фоне гипокетотической (3-гидроксибутират в крови менее 1,8 ммоль/л) гипогликемии (глюкоза в крови менее 2,8 ммоль/л) [30–32]. Частыми затруднениями в постановке диагноза являются неспецифичность клинической картины гипогликемии, первичная постановка диагноза эпилепсии на фоне судорог без контроля гликемии, а также необходимость оценки уровня инсулина исключительно на фоне гипогликемии и без учета референсных значений лаборатории.

2.1. Жалобы и анамнез

• **Рекомендуется:** сбор анамнеза у пациентов с клиническими проявлениями гипогликемии [19, 30, 32] Характерные жалобы при ВГИ:

- судорожный синдром (фокальные/генерализованные судороги);
- мышечная гипотония (в неонатальном периоде);
- потеря сознания, угнетение сознания, летаргия;
- нарушения дыхания: апноэ, брадипноэ (характерно для неонатального периода)
- повышенный аппетит, прогрессирующее увеличение массы тела;
- у детей старшего возраста возможны приступы агрессии и неадекватного поведения при голодании. При сборе анамнеза необходимо уточнить:
- перинатальный анамнез (наличие асфиксии, внутриутробной инфекции);
- особенности течения беременности (наличие у матери диабета беременных);
- антропометрические показатели при рождении
- наличие близких родственников, страдающих гипогликемическим синдромом, данные о ранней младенческой смертности в роду;
- наличие близкородственного брака;
- возраст проявления первых симптомов гипогликемии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется:** подсчет потребности в глюкозе (комплекс исследований при проведении трансфузионно-инфузионной терапии) у пациентов с клиническими проявлениями гипогликемии на фоне инфузионной терапии растворами глюкозы [19, 30–34]

Одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ является высокая скорость утилизации глюкозы (>8 мг/кг/мин) для поддержания нормального уровня глюкозы крови (>3,5 ммоль/л).

Для подсчета используются стандартные формулы:

$$\text{Глюкоза (мг/кг/мин) в/в} = \frac{(\% \text{ раствора глюкозы} \times \text{мл/кг/сут})}{/144}$$

или

$$\text{Глюкоза (мг/кг/мин) в/в} = (\% \text{ раствора глюкозы} \times \text{мл/ч}) / 6,0 \times \text{кг}$$

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.2. Физикальное обследование

• **Рекомендуется:** проводить физикальное обследование всем пациентам с клиническими проявлениями гипогликемии [19,30–34]

При осмотре необходимо обратить внимание на:

- стигмы дисэмбриогенеза (характерны для синдромальных форм ВГИ);
- данные антропометрии (может выявляться макросомия, микроцефалия);
- психомоторное развитие ребенка (возможна задержка);
- состояние сетчатки и диска зрительного нерва (слепота является одним из осложнений тяжелой неонатальной гипогликемии);
- наличие врожденных пороков сердца, пороков почек (характерно для синдромальных форм ВГИ)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• **Рекомендуется:** проведение регулярных исследований уровня глюкозы в крови каждые 2–3 часа перед едой у пациентов с клиническими признаками гипогликемии [19, 30–34]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуются:** регулярные исследования уровня глюкозы в крови, которые могут проводиться с использованием портативного глюкометра или методом непрерывного мониторингирования. Оценивать таким образом гликемический профиль рекомендуется в течение как минимум 1–3 суток [66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: При мониторинге уровня глюкозы важно выяснить, когда и как часто у пациента раз-

виваются гипогликемии: происходит ли это натощак или после еды, уточнить после какой пищи это происходит чаще, через какое время после еды, есть ли зависимость между гипогликемиями и физической нагрузкой [33, 34]. Применение систем непрерывного мониторинга глюкозы имеют свои ограничения в первые месяцы жизни и могут быть использованы только в качестве дополнительного контроля, но не диагностики.

• **Рекомендуется:** подтверждение диагноза врожденного гиперинсулинизма только по лабораторным критериям (не ранее 3 суток жизни, это минимизирует ложные результаты, которые могут быть связаны с периодом адаптации). Для диагностики обязательно наличие основного критерия (уровень инсулина, уровень С-пептида и уровень глюкозы) и одного или более из 4 дополнительных критериев [19, 31–35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Критерии постановки диагноза (оцениваются не ранее 3 суток жизни) (табл. 2).

• **Рекомендуется:** проведение провокационных проб если исследования не были проведены на фоне спонтанной гипогликемии [30–34]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Провокационные пробы

• **Рекомендуется:** проведение диагностической пробы с голоданием (исследование глюкозы крови, исследование инсулина крови, исследование С-пептида крови, исследование кетонов в крови или в моче в конце голодного промежутка или по достижении гипогликемии и/или кетонемии более 1,8 ммоль/л) [30–35].

Проба с голоданием является «золотым стандартом» для диагностики ВГИ.

Продолжительность голодного промежутка зависит от возраста и веса ребенка. В настоящий момент не существует стандартизированных протоколов данного диагностического теста у детей. Рекомендовано использовать следующие временные промежутки:

- дети в возрасте от 3 дней до 30 дней с весом менее 3 кг: 2,5–3 часа;

Таблица 2. Критерии постановки диагноза (оцениваются не ранее 3 суток жизни)

Основной критерий диагностики (на фоне гипогликемии менее 2,8 ммоль/л)	
Уровень инсулина	более 1,25 мкЕд/мл
Уровень С-пептида	более 0,5 нг/мл (= более 0,17 нмоль/л)
Дополнительные критерии	
1. Кетоновые тела (3-гидроксibuтират) на фоне гипогликемии (менее 2,8 ммоль/л)	менее 1,8 ммоль/л
2. Скорость утилизации глюкозы для поддержания эугликемии	более 8 мг/кг/мин для новорожденных более 3 мг/кг/мин для детей старше 1 года
3. Реакция на введение #глюкагона** (в дозе 0,05 мг/кг, но не более 1 мг — внутривенно, внутримышечно, подкожно, однократно)	подъем гликемии на $\geq 1,7$ ммоль/л от исходного уровня
4. Сниженный уровень свободных жирных кислот плазмы крови	менее 1,7 ммоль/л

- дети в возрасте от 3 дней до 30 дней с весом более 3 кг: 3,5–4 часа;
- дети в возрасте 1–3 мес.: 6 часов;
- дети в возрасте 3–12 мес.: 8 часов;
- дети в возрасте 1–2 лет: 12 часов;
- дети в возрасте от 2 лет и старше: 18 часов.

В ходе пробы должен проводиться мониторинг самочувствия и уровня глюкозы в крови всем пациентам, также желателен контроль кетонемии. У новорожденных с потребностью во внутривенной инфузии декстрозы** контроль уровня гликемии необходим каждые 30 мин, у детей более старшего возраста уровень глюкозы можно измерять каждые 60 минут. Контроль кетонемии следует проводить не реже одного раза в 6 часов.

Проба прекращается:

- при гликемии менее 3,0 ммоль/л, либо
- кетонемии более 1,5 ммоль/л, либо
- выраженном ухудшении состоянии ребенка.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Проба с голоданием должна проводиться только в условиях стационара, под наблюдением квалифицированного медицинского персонала, только при наличии венозного доступа. Если ребенок получает инфузию декстрозы**, резко прекращать ее не рекомендуется: необходимо плавное снижение скорости поступающего раствора (на 2–5 мл/ч каждые 15 мин). У новорожденных с ВГИ гипогликемия может развиваться стремительно, с минимальными клиническими проявлениями, учитывая это перед проведением пробы необходимо подготовить 10% раствор декстрозы** для болюсного введения, а также #глюкагон**, введение которого может быть необходимым при потере венозного доступа.

- **Рекомендуется:** проведение пробы с #глюкагоном** (исследование глюкозы крови после введения #глюкагона**) как дополнительный подтверждающий метод диагностики в конце пробы с голоданием. Пациенту подкожно или внутривенно вводится #глюкагон** в дозе 0,05 мг/кг (не более 1 мг). Исследование глюкозы в крови оценивается через 5, 10, 15 и 30 мин. Повышение уровня гликемии более чем на 1,7 ммоль/л свидетельствует в пользу диагноза ВГИ [30–35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: После пробы с #глюкагоном** через 60–90 минут у пациентов может отмечаться rebound-гипогликемия. В случае выраженного нарастания кетоновых тел на фоне гипогликемии, введение #глюкагона** нецелесообразно.

- **Рекомендуется:** проведение пробы с нагрузкой белком (исследование глюкозы крови, исследование инсулина крови, исследование С-пептида крови после приема белковой пищи) пациентам с подозрением на постпрандиальную гипогликемию по данным анамнеза [19, 30–34].

Проведение пробы желательно после 3–6 часов голодного промежутка (если есть такая возможность). Расчет белковой смеси 1 г белка на 1 кг веса, дается перорально. Уровень капиллярной гликемии исследуется до начала пробы, а затем через 30, 60, 90 и 120 мин. В этих же точках проводится забор венозной крови для определения уровней инсулина, С-пептида и глюкозы.

Проба останавливается при гипогликемии менее 3,0 ммоль/л или через 120 минут.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Меры предосторожности такие же, как и при проведении пробы с голоданием. У детей с протеинзависимым ВГИ при проведении данного теста могут развиваться крайне тяжелые гипогликемии, требующие непрерывного внутривенного введения декстрозы** [19, 30–34].

- **Рекомендуется:** проведение пробы с нагрузкой глюкозой (исследование глюкозы крови после приема раствора декстрозы**) пациентам с подозрением на постпрандиальную гипогликемию по данным анамнеза [30–35].

Проведение пробы желательно после 3–6 часов голодного промежутка (если есть такая возможность). Расчет раствора декстрозы** производится по формуле 1,75 г на 1 кг веса, дается перорально. Уровень гликемии исследуют в начальный момент, а затем через 30, 60, 90, 120, 150 и 180 мин.

Проба останавливается при гипогликемии менее 3,0 ммоль/л или через 180 минут, после чего исследуют уровни гликемии и инсулина в венозной крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Меры предосторожности такие же, как и при проведении пробы с голоданием.

- **Рекомендуется:** для дифференциальной диагностики ВГИ и других состояний, сопровождающихся гипогликемиями исследование дополнительных параметров (табл. 3) [19, 30–32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: В норме у ребенка на фоне снижения гликемии инсулин и С-пептид не должны определяться в крови, а кетоновые тела должны адекватно нарастать, что отражает нормальную физиологию систем глюконеогенеза и гликогенолиза. При ВГИ на фоне гипогликемии инсулин имеет определяемые значения (т.е. более 1,25 мкЕд/мл), как и С-пептид (более 0,5 нг/мл), хотя формально может не превышать референсные значения лаборатории. Параллельное исследование уровня С-пептида необходимо для исключения ятрогенной гипогликемии. В случае резко повышенного уровня инсулина и неопределяемого уровня С-пептида можно предположить ятрогенное введение инсулина, а исследование уровня лекарственных препаратов в крови методом tandemной масс-спектрометрии (определение субстанций гипогликемических препаратов) помогает исключить применение пероральных сахароснижающих препаратов. Показатели кортизола у пациентов с ВГИ часто могут быть относительно невысокими (менее 250 нмоль/л), что не должно расцениваться как надпочечниковая недостаточность [19].

Для исключения других возможных причин гипогликемий (в том числе нарушение обмена гликогена) полезно исследование свободного и связанного билирубина в крови, щелочной фосфатазы.

- **Рекомендуется:** проведение молекулярно-генетического исследования всем пациентам с ВГИ, за исключением детей с явными клиническими признаками транзиторного течения заболевания (малый вес к сроку

Таблица 3. Исследования, необходимые для дифференциальной диагностики ВГИ

Материал для исследования	Параметр
Венозная кровь	- Исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия крови - Исследование уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, холестерина, общего белка в крови - Исследование уровня кортизола, соматотропного гормона, инсулиноподобного ростового фактора-1, ТТГ, свободного тироксина в крови
Капиллярная кровь	- Исследование уровня молочной кислоты в крови (лактата) - Исследование аммиака в крови* - Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии*
Моча	Комплексное определение содержания органических кислот в моче методом тандемной масс-спектрометрии

* — анализ может быть взят как из венозной, так и из капиллярной крови

гестации, асфиксия в родах и др). Рекомендовано исследование генов ответственных за развитие ВГИ (KCNJ11, ABCC8, GLUD1 и др.), кроме этого, возможно использование специфических NGS-панелей генов, ответственных за развитие ВГИ и/или полное секвенирование экзона [19, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий: Выбор методики генетического исследования зависит от возможностей лаборатории. Интерпретация результатов генетического обследования должна проводиться врачом-генетиком и/или врачом - детским эндокринологом с учетом всех особенностей заболевания (тип наследования, клиническая картина, чувствительность к терапии и др). Характер наследования мутаций в генах АТФ-зависимых калиевых каналов определяет морфологическую форму заболевания. Целесообразно проводить одномоментный забор крови как у ребенка, так и обоих родителей для дальнейшей верификации. Отсутствие мутаций не исключает диагноза ВГИ [1,4]. При наличии характерных стигм дисэмбриогенеза, говорящих в пользу того или иного синдромального варианта ВГИ, необходимы консультация генетика и молекулярно-генетическое исследование соответствующего гена [1, 4, 28, 34].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• **Рекомендуется** проведение инструментальных методов исследования для дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм ВГИ. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-L фторгидроксифенилаланином (18F-ДОФА) является единственным методом диагностики, позволяющим визуализировать очаг гиперсекреции инсулина у детей с подтвержденным ВГИ [34, 36–40]. Данное исследование проводят у пациентов с диазоксид-резистентным течением заболевания. Применение ПЭТ с 18F-ДОФА возможно только для дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм (чувствительность ПЭТ с 18F-ДОФА составляет от 88 до 94%, а специфичность — 100%) [34, 36–40]. В случае подтверждения фокальной формы ВГИ возможно проведение резекции участка гиперсекреции инсулина с сохранением нормально функционирующей ткани поджелудочной железы. При диффузной форме заболевания решается вопрос либо о продолжении медикаментозной терапии препаратами второй и третьей линии,

либо о необходимости проведения субтотальной резекции поджелудочной железы с удалением до 95–98% ткани [34, 36–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий 1: При подготовке пациентов к исследованию следует отменить терапию инсулинозаместительными препаратами (диазоксид, #октреотид**, глюкагон**) как минимум за 48 часов до ПЭТ с 18F-ДОФА. Поддержание эугликемии осуществляется с помощью внутривенной инфузии раствора декстрозы**. Исследование проводится под медикаментозной седацией. Регистрация данных ПЭТ проводится на серии временных интервалов. Для объективной оценки используют показатель панкреатического индекса (ПИ), что представляет собой отношение стандартизированных уровней накопления 18F-ДОФА в разных отделах поджелудочной железы, а также визуальную оценку, полученную в режиме 3D-реконструкции.

Интерпретация результатов: в случае ПИ менее 1,3 и визуально равномерном захвате 18F-ДОФА более вероятно наличие диффузной формы заболевания; при ПИ более 1,5 и визуальном локальном повышении захвата 18F-ДОФА более вероятно наличие фокальной формы ВГИ. При ПИ в диапазоне 1,3–1,5 захват 18F-ДОФА следует расценивать, как соответствующий не фокальной, вероятно, атипичной форме.

Захват изотопа 18F-ДОФА бета-клетками при диффузной форме ВГИ будет практически идентичен таковому у здорового ребенка.

Комментарий 2: Согласно статье 13, п.5.6 Федерального закона №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» государственной регистрации не подлежат радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

• **Не рекомендуется** проведение таких методов исследования как УЗИ, МРТ, КТ с контрастированием, ПЭТ с #флуорезоксиглюкозой [18F], так как они не позволяют провести дифференциальную диагностику между диффузной и фокальной формами заболевания [32, 36–40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

2.5. Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется:** выполнение срочного интраоперационного патологоанатомического исследования ткани поджелудочной железы всем пациентам с подтвержденным ВГИ в случае проведения оперативного вмешательства.

Интерпретация результатов: диффузная форма устанавливается при наличии относительно равномерного распределения островков Лангерганса, наличии гигантских ядер в 10% бета-клеток эндокринных островков и увеличенного объема цитоплазмы бета-клеток [41]. Фокальная форма заболевания устанавливается при наличии очага слияния островков Лангерганса с небольшим количеством бета-клеток с гигантскими ядрами и относительно нормальной морфологической картиной ткани поджелудочной железы вне фокуса [42, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий 1: Методика проведения срочного интраоперационного патологоанатомического исследования: ткань поджелудочной железы, взятую из подозрительных в отношении патологии фокусов и на границах резецируемых участков, окрашивают гематоксилином и эозином и оценивают ее морфологические характеристики. В зависимости от полученных результатов объем резекции может расширяться, с повторением забора пограничных с резецируемыми образцов ткани, до достижения границы здоровой ткани поджелудочной железы.

Комментарий 2: Данное исследование ткани поджелудочной железы должно проводиться опытным специалистом.

- **Рекомендуется:** выполнение гистологического исследования биопсийного материала ткани поджелудочной железы всем пациентам с подтвержденным ВГИ в случае проведения оперативного вмешательства [19, 41–43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Интерпретация результатов гистологического исследования: **Диффузная форма** устанавливается при наличии относительно равномерного распределения островков Лангерганса, наличии гигантских ядер в 10% бета-клеток эндокринных островков и увеличенного объема цитоплазмы бета-клеток [41]. **Фокальная форма** заболевания устанавливается при наличии очага слияния островков Лангерганса с небольшим количеством бета-клеток с гигантскими ядрами и относительно нормальной морфологической картиной ткани поджелудочной железы вне фокуса [42, 43]. В случае несоответствия гистологической картины двум вышеуказанным формам диагностируется **атипичная форма**.

Комментарии: Методика проведения гистологического исследования биопсийного материала ткани поджелудочной железы: ткань поджелудочной железы окрашивают гематоксилином и эозином, а также проводят иммуногистохимическое исследование по крайней мере с 1 из следующих антител: инсулин, Isl1, Nkx2.2, хромогранин А или дофаминовые рецепторы 1го типа. При этом гистологическому исследованию подвергают всю резецированную ткань поджелудочной железы, а иммуногистохимическому — только участки, подозрительные в отношении наличия патологических изменений.

Гистологическое исследование биопсийного материала ткани поджелудочной железы должно проводиться опытным специалистом. При отсутствии патологических изменений в резецированной ткани поджелудочной железы в сочетании с рецидивом у больного симптомов врожденного гиперинсулинизма показано проведение повторной ПЭТ-КТ с 18F-ДОФА для исключения наличия фокусов врожденного гиперинсулинизма, которые не были удалены во время хирургической операции.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Основная задача лечения ВГИ заключается в достижении стойкой эугликемии на фоне нормального режима питания. Стоит отметить, что подобного эффекта удастся добиться отнюдь не всегда, и в таких случаях возможны диетологические манипуляции, такие как использование обогащенных углеводами смесей, присоединение к пище кукурузного крахмала, а в некоторых ситуациях и гастростомия для возможности непрерывного кормления в ночные часы [15, 19, 22, 30, 32, 33, 35].

Учитывая особенность ВГИ, при котором гипогликемии носят гипокетотический характер, любое, даже бессимптомное снижение уровня сахара крови в детском возрасте, может приводить к тяжелым неврологическим осложнениям [19, 29]. При наблюдении детей с ВГИ, рекомендовано поддерживать уровень гликемии в диапазоне 3,9–5,6 ммоль/л независимо от времени приема пищи [34].

3.1. Неотложная помощь при гиперинсулинемической гипогликемии

- **Рекомендуется:** с целью неотложной помощи в случае гиперинсулинемической гипогликемии:

- Если ребенок в сознании и может пить и есть — 10% #раствор декстрозы** (5–15 мл) затем накормить, наладить дробное питание [30, 32, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- При сохранении гипогликемии или если ребенок без сознания:

- **Рекомендуется:** при наличии венозного доступа внутривенное введение раствора декстрозы** 10% 1 мл/кг болюсно (медленно в течение 3 мин), затем наладить внутривенное капельное введение раствора декстрозы** 10% из расчета 3 мл/кг/час, увеличивать скорость и/или концентрацию раствора глюкозы по уровню гликемии [30–34, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется:** при отсутствии венозного доступа — введение глюкагона** 0,1 мг/кг (максимум 1 мг) подкожно или внутримышечно [30–34, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при введении глюкагона** может отмечаться ребаунд-гипогликемия. Как правило она развивается через 60–120 мин после инъекции. Необходим учащенный контроль гликемии после введения глюкагона** [19, 30–34].

3.2. Инфузионная терапия раствором декстрозы**

• **Рекомендуется:** при наличии персистирующей гипогликемии начать непрерывное внутривенное введение декстрозы**. В начале рекомендовано применять декстрозу** 10% и вводить ее со скоростью 3 мл/кг/час. Коррекция скорости и концентрации вводимого раствора должна проводиться по уровню гликемии. Контроль гликемии необходимо проводить не реже, чем каждые 3 часа (перед кормлениями). Целевые значения гликемии 3,9–5,6 ммоль/л [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Следует учитывать, что при ВГИ скорость утилизации глюкозы может достигать крайне высоких значений (15–20 мг/кг/мин), для достижения эугликемии может понадобиться высококонцентрированный раствор декстрозы** (20% и более). В случае если концентрация раствора составляет более 12,5% — рекомендована постановка центрального венозного кате-

тера. **ВАЖНО!** Объем инфузионной терапии растворами декстрозы** и концентрация препаратов определяется исключительно по уровню гликемии. Целевые показатели гликемии при ВГИ 3,9–5,6 ммоль/л [32, 44].

3.3. Медикаментозная терапия ВГИ

• **Рекомендуется:** использовать препаратом первой линии — диазоксид. Детям, получающим большой объем инфузии декстрозы** (более 200 мл/кг/сут), начинать лечение следует с препаратов #октреотида** в стартовой дозе 5–10 мкг/кг/сут, максимально 20 мкг/кг/сут, разделив суточную дозу на 4 подкожных введения и/или с глюкагона** [30, 32, 35, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Основные препараты, используемые для лечения ВГИ приведены в таблице 4. Возможно использование комбинаций препаратов при отсутствии противопоказаний.

Таблица 4. Лекарственные препараты, используемые для терапии ВГИ

Препарат, форма выпуска	Способ приема, кратность	Доза	Механизм действия	Побочные эффекты	Противопоказания	Комментарии
Диазоксид** Капсулы 25 мг, 100 мг	Перорально 3–4 раза в сутки	5–20 мг/кг/сут у пациентов со ЗВУР — 3–5 мг/кг/сут	Агонист АТФ-зависимых K ⁺ -каналов	Часто: гипертрихоз, задержка жидкости (отеки), диспепсия, анорексия Редко: гиперурикемия, эозинофилия, лейкопения, гипотония, кетоацидоз, тромбоцитопеническая пурпура, острая легочная гипертензия (чаще у младенцев со ЗВУР и ВПС)	Большой объем инфузионной терапии (>200 мл/кг/сут), индивидуальная непереносимость	1 линия терапии
Глюкагон** Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (1 мг)	Как неотложная помощь однократно, в/м или п/к	0,1 мг/кг (максимум 1 мг)	Активирует гликогенолиз и глюконеогенез	Часто: тошнота, рвота, ребаунд-гипогликемия		
	В виде в/в инфузии	1–5 мкг/кг/час		Часто: тошнота, рвота. Редко: мигрирующая эритема		Разводится в 5% растворе глюкозы или на физиологическом растворе. Нельзя смешивать с парентеральным питанием. Необходим дополнительный венозный доступ
Группа АТХ Соматостатин и его аналоги Н01С #Октреотид** Раствор для внутривенного и подкожного введения 100 мкг/мл; 50 мкг/мл; 500 мкг/мл	П/к 3–4 раза в сутки (каждые 6–8 часов); Постоянная подкожная инфузия	Стартовая доза 5–10 мкг/кг/сут, максимально до 20 мкг/кг/сут	Активация рецепторов к соматостатину 5 типа; ингибирует поступление Ca ²⁺ в клетку, снижает активность ацетилхолинов	Анорексия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея, холелитиаз, подавление секреции СТГ, ТТГ, АКТГ, глюкагона, задержка роста. Очень редко — острый некротический энтероколит (у новорожденных с инфекциями ЖКТ)	Заболевания желудочно-кишечного тракта	При использовании высоких доз в течение длительного времени возможно подавление секреции контринсулярных гормонов, что усугубляет течение гипогликемии. Внутривенное введение аналогов соматостатина (Группа АТХ Соматостатин и его аналоги Н01С) не рекомендовано в связи с высокими рисками осложнений

Критерием эффективности консервативного лечения является возможность достижения стойкой эугликемии ($>3,5$ – 4 ммоль/л) на фоне отмены внутривенного введения декстрозы** и глюкагона**. Дополнительным критерием является способность ребенка выдерживать положенный для его возраста/веса минимальный безопасный голодный промежуток. проведение.

- **Рекомендуется:** проведение контрольной пробы с голоданием (исследование глюкозы крови, исследование инсулина крови, исследование С-пептида крови по достижении нормативного голодного промежутка или при развитии гипогликемии) на фоне терапии. При наличии медикаментозной компенсации отмечается адекватное нарастание уровня кетоновых тел и подавление секреции инсулина на фоне продленного голодного промежутка [4, 19, 30, 32, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.3.1. Консервативная терапия первой линии Диазоксид

- **Рекомендуется** использовать препарат диазоксид как препарат первой линии терапии врожденного гиперинсулинизма [30–34]. Стартовая доза составляет 5 мг/кг/сут для детей с нормальной или крупной массой тела при рождении и 3 мг/кг/сут для младенцев с явлениями задержки внутриутробного развития. Применяется перорально 2–4 раза в сутки в равных дозах. Диазоксид имеет кумулятивный эффект. Оценивать эффективность препарата стоит не ранее чем через 3 дня от начала его приема. В случае отсутствия эффекта, доза может быть постепенно повышена, максимально до 20 мг/кг/сут. Констатировать резистентность к диазоксида можно в случае отсутствия эффекта от максимальных терапевтических доз и не ранее чем через 6 дней от начала лечения. Эффективная терапевтическая доза подбирается индивидуально и в среднем составляет 6–10 мг/кг/сут в течение первых 3 лет жизни. У детей более старшего возраста доза не зависит от веса и составляет в среднем 100–150 мг/сут.

Основными побочными эффектами от терапии диазоксидом являются:

- Задержка жидкости в организме, в связи с этим всем пациентам показано превентивное назначение диуретиков. В случае больших объемов инфузии (более 200 мл/кг/сут), целесообразно до начала терапии диазоксида, добавить в инфузию глюкагон**, что позволит снизить объем вводимого раствора декстрозы** и избежать отеков.
- Диспепсия, анорексия, срыгивания, рвоты. Данные побочные эффекты носят дозозависимый характер и в некоторых случаях бывают транзиторными. В случае выраженной дисфагии и отказа от еды, целесообразно инициировать зондовое кормление.
- Острая легочная гипертензия — редкое и грозное осложнение. Чаще описано у пациентов с наличием ВПС и ЗВУР. Показано проведение ЭХО-КГ всем детям до начала терапии и через 3–5 дней после инициации лечения. В случае явлений острой легочной гипертензии диазоксид должен быть отменен.
- Гипертрихоз. Данный побочный эффект реализуется в течение первых 6–12 месяцев от начала терапии.

Имеет дозозависимый и обратимый характер. Диазоксид не влияет на секрецию андрогенов, потому явления гипертрихоза не требуют дополнительного гормонального обследования. При применении у детей (особенно девочек) подросткового возраста, явления гипертрихоза могут вызывать психологические трудности и приводить к снижению комплаентности.

- Гиперурикемия. Чаще встречается у пациентов старшего возраста. В некоторых случаях может потребовать отмены терапии.
- Тромбоцитопеническая пурпура. Встречается крайне редко. Требуется отмены препарата. После нормализации уровня тромбоцитов, может быть рассмотрен вопрос о повторной попытке терапии диазоксида со сменой производителя.
- Лейкопения. Встречается редко. Носит субклинический характер. Не требует специфического наблюдения.
- Гипергликемия и кетоацидоз. Могут отмечаться при передозировке. Кроме того, данные явления могут быть спровоцированы ОРВИ или иной инфекцией у пациентов, получающих адекватную дозу диазоксидом. Детям с ВГИ показан более частый контроль глюкозы и кетонов в крови/моче на фоне инфекционных заболеваний. В случае явлений значимой гипергликемии (более 8 ммоль/л натощак и более 10 ммоль/л после еды) и/или кетоза, диазоксид следует отменить на период инфекции [19, 32, 35, 45–50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: Продолжительность лечения зависит от формы заболевания. В случае, если есть основания предполагать транзиторное течение (пациенты с малым весом к сроку гестации, синдром Беквита-Видемана и др), через 3–6–12 месяцев возможна пробная отмена лечения (см. раздел «Динамическое наблюдение»).

В качестве диуретика в случае задержки жидкости предпочтительно применение препаратов #гидрохлортиазида, оказывающего потенцирующее действие на диазоксид, на период инфузионной терапии и в случае наличия синдрома задержки жидкости у пациентов без инфузионной терапии.

3.3.2. Консервативная терапия второй линии. Соматостатин и его аналоги

- **Рекомендуется:** терапия препаратами #октреотида** в случае отсутствия эффекта от диазоксидом или его непереносимости. #Октреотид** у пациентов с ВГИ назначается в стартовой дозе 3 мкг/кг/сут. в виде мелких подкожных инъекций каждые 6 часов или в виде непрерывной подкожной инфузии (с применением инсулиновой помпы). При отсутствии эффекта доза может быть постепенно увеличена. Максимальная терапевтическая доза составляет 20 мкг/кг/сут. [19, 30, 32, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется:** при применении #октреотида** его непрерывное подкожное введение, что позволяет добиться стойкой концентрации препарата в крови и минимизировать вариабельность гликемии в течение дня [19,32,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется:** у пациентов с диффузной формой и наличии хорошего эффекта от #октреотида** перевод на терапию соматостатином (Группа АТХ Соматостатин и его аналоги Н01СВ) пролонгированного действия (в том числе препараты #Ланреотид** в стартовой дозе 30–35 мг 1 раз в 28 дней что существенно повышает качество жизни больных [19, 32, 52, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Среди побочных эффектов наиболее часто встречаются:

1. Диспепсия, диарея, стеаторея, колики.

- **Рекомендуется:** назначение терапии ферментными препаратами в возрастных дозировках детям старше 3 лет по инструкции [19, 32, 58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

2. Желчекаменная болезнь, более характерна для пациентов старшего возраста (у детей первого года жизни встречается крайне редко).

- **Рекомендуется:** проведение контрольных ультразвуковых исследований органов брюшной полости (комплексное) 1 раз в 12 месяцев [19, 32, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

3. Острый некротический энтероколит, редкое и фатальное осложнение. Описано только у детей первых дней и недель жизни #Октреотид** противопоказан детям с явлением некротический энтероколит (НЭК) в анамнезе [53, 55].

4. Снижение темпов роста, подавление секреции СТГ.

- **Рекомендуется:** регулярное измерение роста, определение инсулиноподобного фактора роста 1 в крови при длительном применении #октреотида** [54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3)

5. Гипотироксинемия. В редких случаях может отмечаться при применении высоких доз (15–20 мкг/кг) #октреотида** [19, 32, 54].

- **Рекомендуется:** проведение контрольного определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови и определение уровня свободного тироксина (СТ4) в сыворотке крови в динамике [19, 52, 54, 56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: для #октреотида** характерна тахифилаксия. В большинстве случаев в старте терапии отмечается повышение уровня гликемии, однако, в течение 1–3 дней потребность в инфузионной терапии может возобновиться.

3.4. Хирургическое лечение ВГИ

- **Рекомендуется:** проведение хирургического лечения при фокальных формах в объеме частичной резекции поджелудочной железы с удалением патологического фокуса [19, 32, 58–60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий: в исходе операции — полная ремиссия ВГИ.

- **Рекомендуется:** проведение хирургического лечения при диффузных фармакорезистентных формах в объеме субтотальной панкреатэктомии (95–98%) При диффузных формах возможно проведение частичной резекции (70–80%), которая не позволяет добиться полного выздоровления, однако, в послеоперационном периоде может быть контролируема препаратами, снижающими секрецию инсулина (диазоксид, #октреотид** в дозах указанных при терапии врожденного гиперинсулинизма (см. выше)). Объем оперативного вмешательства при диффузной форме должен обсуждаться коллегиально в каждом конкретном случае [19, 32, 58–60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: Исход операции — в первые годы после оперативного лечения эуликемия (50–60%), гипогликемия (30–40%), сахарный диабет (10–20%); при отдаленных наблюдениях более 10 лет — сахарный диабет до 95%, экзокринная недостаточность [32, 58–60.]

Выполнение операций возможно как лапаротомическим, так и лапароскопическим доступом [61]. Операция должна проводиться опытным хирургом. В ходе операции показано проведение срочного интраоперационного патологоанатомического исследования для дополнительной верификации морфологической формы и оценки радикальности хирургического лечения при фокальной форме.

Обобщенный алгоритм диагностики и лечения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с учетом клинических и генетических особенностей представлен на рисунке 2.

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:** наблюдение врача-невролога, врача-офтальмолога и медицинского логопеда всем детям с ВГИ (учитывая высокие риски неврологических осложнений у пациентов с неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией). Объем и продолжительность реабилитационных мероприятий определяются степенью гипогликемического повреждения ЦНС и определяются врачом-неврологом [19, 32, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)**5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ**

- **Рекомендуется:** регулярное обследование детей с ВГИ с целью оценки компенсации заболевания и эффективности проводимого лечения. Многими исследователями было отмечено, что течение ВГИ с возрастом становится более мягким, а в некоторых случаях, возможна даже полная ремиссия. Это, в первую очередь касается детей с транзиторными вариантами (последствия перинатальной асфиксии, синдромальные формы ВГИ).

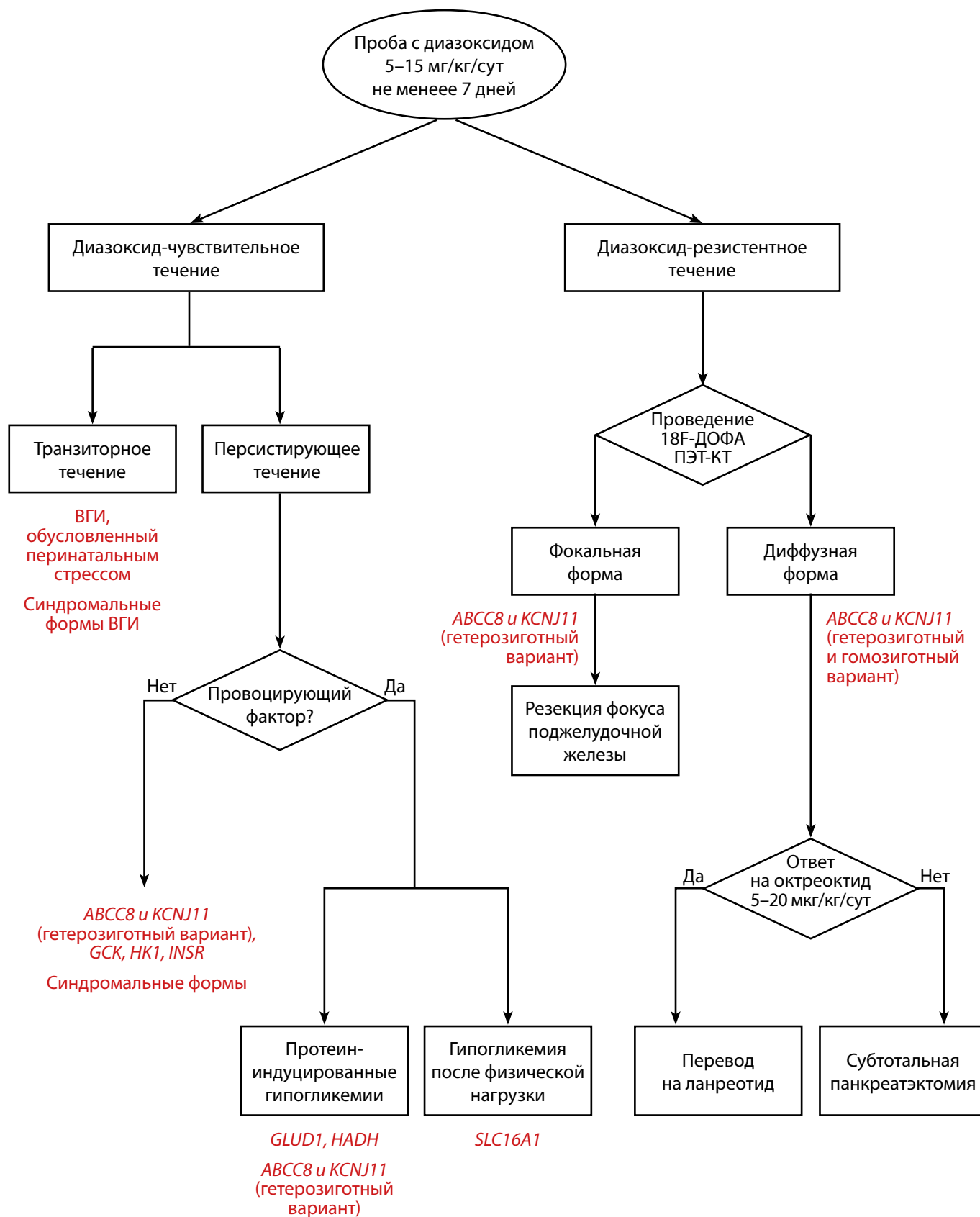


Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов с врожденным гиперинсулинизмом с учетом клинических и генетических особенностей.

Таким пациентам возможна отмена терапии в течение первых 3–12 месяцев жизни [2, 19, 30, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Диспансерное наблюдение детей с транзиторными мягкими формами ВГИ (последствия ЗВУР, перинатальной асфиксии, синдромальные формы):

- **Рекомендуется** проведение следующих мероприятий:

1. Осмотр-консультация врачей специалистов не реже, чем:

- Прием (осмотр-консультация) врача - детского эндокринолога — 1 раз в 3 месяца.
- Прием (осмотр-консультация) врача-невролога — 1 раз в 3 месяца.
- Прием (осмотр-консультация) врача-педиатра — 1 раз в 3 месяца.
- Прием (осмотр-консультация) врача-офтальмолога — 1 раз в 6 месяцев.

2. Лабораторные обследования:

- Исследование глюкозы крови каждые 3 часа в течение 2–3 дней на фоне терапии — 1 раз в 3 месяца.
- Проведение пробы с голоданием (исследование глюкозы крови, исследование инсулина крови, исследование С-пептида крови, исследование 3-гидрокси бутирата в крови, при достижении нормативного голодного промежутка или на фоне гипогликемии) **на фоне терапии** — не реже чем 1 раз в 6 мес. [19, 30, 32, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пробная отмена терапии диазоксидом при стойком отсутствии гипогликемий и минимальной терапевтической дозе препарата (менее 3 мг/кг/сут).

Через 3–4 дня после полной отмены ребенку проводится проба с голоданием (исследование глюкозы крови, исследование инсулина крови, исследование С-пептида крови, исследование уровня кетоновых тел в крови при достижении голодного промежутка по возрасту ребенка или на фоне гипогликемии).

При отсутствии данных за гиперинсулинизм, необходимости в дальнейшем лечении таких пациентов нет [19, 30, 32, 64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Диспансерное наблюдение детей с персистирующими фармако-чувствительными формами ВГИ:

- **Рекомендуется** комплексное обследование с кратностью не реже чем 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, затем не реже чем 1 раз в 6 месяцев до 3-х лет, затем (в случае компенсации) — не реже, чем 1 раз в год в следующем объеме [19, 32, 65]:

1. Осмотр-консультация врачей специалистов:

- Прием (осмотр-консультация) врача - детского эндокринолога;
- Прием (осмотр-консультация) врача-невролога;
- Прием (осмотр-консультация) врача-педиатра;
- Прием (осмотр-консультация) врача-офтальмолога с офтальмоскопией;
- Прием (осмотр-консультация) медицинского логопеда.

2. Лабораторные обследования для пациентов, получающих диазоксид:

- Исследование глюкозы крови каждые 3 часа в течение 2–3 дней на фоне терапии.
- Контрольная проба с голоданием (исследование глюкозы крови, исследование инсулина крови, исследование С-пептида крови при достижении нормативного голодного промежутка или на фоне гипогликемии, исследование уровня кетоновых тел в крови) на фоне терапии.
- Общий (клинический) анализ крови развернутый.
- Определение уровня калия, натрия, мочевой кислоты в крови.

2.1. Лабораторные обследования для пациентов, получающих терапию препаратами из группы Соматостатин и его аналоги (Группа АТХ Соматостатин и его аналоги Н01СВ)

- Исследование глюкозы крови каждые 3 часа в течение 2–3 дней на фоне терапии.
- Контрольная проба с голоданием (исследование глюкозы крови, исследование инсулина крови, исследование С-пептида крови при достижении нормативного голодного промежутка или на фоне гипогликемии, исследование уровня кетоновых тел в крови) на фоне терапии.
- Общий (клинический) анализ крови развернутый.
- Определение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, щелочной фосфатазы в крови.
- Исследование тиреотропина в крови, исследование свободного тироксина в крови, исследование уровня инсулиноподобного фактора роста 1 в крови.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Коррекция доз препаратов должна быть в первую очередь основана на показателях гликемии и результатах обследования, а не быть исключительно расчетной.

В пубертатном периоде может отмечаться декомпенсация заболевания, снижение комплаентности приема препаратов, что требует более внимательного обследования детей, а в некоторых случаях привлечения психологической поддержки.

3. Инструментальные обследования:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (для пациентов, получающих терапию препаратами из группы Соматостатин и его аналоги (Группа АТХ Соматостатин и его аналоги Н01СВ.))
- МРТ головного мозга (по рекомендации невролога и/или офтальмолога)
- Эхокардиография (пациентам, получающим терапию диазоксидом, не реже 1 раза в год)
- Электроэнцефалография (по рекомендации невролога).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Диспансерное наблюдение детей после субтотальной панкреатэктомии [32, 68, 69]:

• **Рекомендуется:** обследование с кратностью не реже чем 1 раз в 3 месяца на первом году жизни, затем не реже чем 1 раз в 6 месяцев до 3-х лет, затем (в случае компенсации) — не реже чем 1 раз в год, в следующем объеме:

1. Осмотр-консультация врачей специалистов

- Прием (осмотр-консультация) врача - детского эндокринолога
- Прием (осмотр-консультация) врача-гастроэнтеролога
- Прием (осмотр-консультация) врача-педиатра

2. Лабораторные обследования — комплексное обследование на предмет развития инсулинзависимого сахарного диабета (исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня гликированного гемоглобина в крови, глюкозотолерантный тест) и оценки **экзокринной** функции поджелудочной железы (копрологическое исследование, определение активности панкреатической эластазы-1 в кале).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) впервые выявленная гипогликемия у ребенка с целью проведения обследования и уточнения диагноза.
- 2) гипогликемия у пациентов с ВГИ, сопровождающаяся судорогами/потерей сознания для купирования острого состояния и подбора/коррекции терапии.
- 3) проведение хирургического лечения ВГИ.
- 4) плановая госпитализация пациентов с ВГИ для проведения контрольных проб с целью коррекции проводимого лечения.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) наличие клинико-лабораторной медикаментозной компенсации по результатам обследования.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2000;82(2):F79-F86. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.82.2.F79>
2. Болмасова А.В., Меликян М.А., Крылова Н.А., Ионов О.В., Рюмина И.И., Бокерия Е.Л., Пекарева Н.А., Дегтярева А.В. Транзиторные варианты врожденного гиперинсулинизма у новорожденных детей. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(4):61-67 doi: <https://doi.org/10.14341/probl12572>
3. Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SR. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. *Cell Metab*. 2013;18(2):162-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.05.018>
4. Vajravelu ME, De León DD. Genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(4):568-575. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000645>
5. Меликян М.А., Карева М.А., Петрайкина Е.Е., Волков И.Э., Аверьянова Ю.В., Коломина И.Г., Гуревич Л.Е., Петеркова В.А., Brusgaard K., Christesen H, Дедов И.И. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции. *Проблемы Эндокринологии*. 2012;58(2):3-9. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20125823-9>
6. Меликян М.А., Тюльпак А.Н., Карева М.А. Семейный случай врожденного гиперинсулинизма, ассоциированного с мутацией в гене GLUD1. *Проблемы Эндокринологии*. 2017;63(3):195-200. <https://doi.org/10.14341/probl2017633195-200>
7. Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science*. 1995;268(5209):426-429. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7716548>
8. Saint-Martin C, Arnoux JB, de Lonlay P, Bellanné-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):18-22. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012>
9. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2877-2886. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI35414>
10. de Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest*. 1997;100(4):802-807. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119594>
11. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(4):589-601. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9441-2>
12. Tung JY, Boodhansingh K, Stanley CA, De León DD. Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):910-916. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12655>
13. Ferrara CT, Boodhansingh KE, Paradies E, et al. Novel Hypoglycemia Phenotype in Congenital Hyperinsulinism Due to Dominant Mutations of Uncoupling Protein 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):942-949. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2016-3164>
14. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(1):18-27. doi: <https://doi.org/10.1159/000351943>
15. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):3-9. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12453>
16. Cabezas OR, Flanagan SE, Stancu H, et al. Polycystic Kidney Disease with Hyperinsulinemic Hypoglycemia Caused by a Promoter Mutation in Phosphomannomutase 2. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2529-2539. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016121312>
17. Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB, et al. A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):320-323. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12512>
18. Giri D, Vignola ML, Gualtieri A, et al. Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial and Endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet*. 2017;26(22):4315-4326. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx318>

19. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение. Диссертация доктора медицинских наук. 2019 год.
20. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent Hypoglycaemia in a Turner Syndrome with Ring (X). *Case Rep Pediatr*. 2015; hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(2):F108-F112. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.82.2.f108>
21. Arnoux JB, Verkare V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:63. Published 2011 Oct 3. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-63>
22. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem*. 2008;54(2):256-263. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.098988>
23. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(3):343-354. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30267>
24. Subbarayan A, Hussain K. Hypoglycaemia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):467-471. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36256>
25. Бенина А.Р., Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм в составе синдрома Кабуки. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(5):91-96. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13145>
26. Nakamura Y, Takagi M, Yoshihashi H, et al. A case with neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: It is a characteristic complication of Sotos syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(5):1171-1174. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36996>
27. Cappella M, Graziani V, Pragliola A, et al. Hyperinsulinemic 2015:561974. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/561974>
28. Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. *Endocr Dev*. 2009;14:95-113. doi: <https://doi.org/10.1159/000207480>
29. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, et al. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):45-49. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.005>
30. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238-245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
31. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):69-87. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.S007>
32. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(3):279-298. doi: <https://doi.org/10.1159/000531766>
33. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2019;36(1):9-21. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13823>
34. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009;94(6):450-457. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148171>
35. Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5(2):101-112. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1046>
36. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, et al. Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/CT) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res*. 2006;66(1):40-42. doi: <https://doi.org/10.1159/000093471>
37. Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR, et al. Accuracy of [18F] fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4706-4711. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1637>
38. Meintjes M, Endozo R, Dickson J, et al. 18F-DOPA PET and enhanced CT imaging for congenital hyperinsulinism: initial UK experience from a technologist's perspective. *Nucl Med Commun*. 2013;34(6):601-608. doi: <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32836069d0>
39. Губаева Д. Н. и др. Дифференциальная диагностика морфологических форм врожденного гиперинсулинизма методом ПЭТ/КТ с [18F]-фторДОФА // *Проблемы Эндокринологии*. 2018. Т. 64, № 5. С. 306-311. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9726>
40. Christiansen CD, Petersen H, Nielsen AL, et al. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):250-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3867-1>
41. Suchi M, MacMullen C, Thornton PS, Ganguly A, Stanley CA, Ruchelli ED. Histopathology of congenital hyperinsulinism: retrospective study with genotype correlations. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6(4):322-333. doi: <https://doi.org/10.1007/s10024-002-0026-9>
42. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.010>
43. Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Mod Pathol*. 2006;19(1):122-129. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800497>
44. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child*. 2007;92(7):568-570. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2006.115543>
45. Kane C, Lindley KJ, Johnson PR, et al. Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest*. 1997;100(7):1888-1893. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119718>
46. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H, et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr*. 1998;157(8):628-633. doi: <https://doi.org/10.1007/s004310050900>
47. Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, et al. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4365-4372. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01613>
48. Yildizdas D, Erdem S, Küçüksomanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther*. 2008;25(5):515-519. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-008-0049-3>
49. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of Pulmonary Hypertension During Treatment with Diazoxide: A Case Series and Literature Review. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(6):1247-1250. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1652-3>
50. Adachi J, Mimura M, Minami I, Kakhana K, Watanabe T. Thrombocytopenia induced by diazoxide in a patient with an insulinoma. *Intern Med*. 2014;53(7):759-762. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1094>
51. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(3):228-252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.005>
52. Shah P, Rahman SA, McElroy S, et al. Use of Long-Acting Somatostatin Analogue (Lanreotide) in an Adolescent with Diazoxide-Responsive Congenital Hyperinsulinism and Its Psychological Impact. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(5):355-360. doi: <https://doi.org/10.1159/000439131>
53. Hawkes CP, Adzick NS, Palladino AA, De León DD. Late Presentation of Fulminant Necrotizing Enterocolitis in a Child with Hyperinsulinism on Octreotide Therapy. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(2):131-136. doi: <https://doi.org/10.1159/000443959>
54. Welters A, Lerch C, Kummer S, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:150. Published 2015 Nov 25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0367-x>
55. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(2):142-147. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00547.x>
56. Меликян М.А., Губаева Д.Н., Карева М.А. Метод непрерывной подкожной инфузии аналогов соматостатина в терапии пациентов с врожденным гиперинсулинизмом. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(3):81-87. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12421>
57. Новокрещенных Е.Э., Губаева Д.Н., Меликян М.А. Применение аналогов соматостатина пролонгированного действия при врожденном гиперинсулинизме. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(5):70-78. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12654>

58. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20(1):50-53. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2010.10.009>
59. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg.* 2019;54(1):27-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.030>
60. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care.* 2012;35(2):198-203. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-1296>
61. Соколов Ю.Ю., Меликян М.А., Ефременков А.М., Губаева Д.Н., Дружинин В.Р., Османов И.М. Лапароскопические резекции поджелудочной железы у детей с врожденным гиперинсулинизмом // *Детская хирургия.* - 2020. - Т. 24. - №6. - С. 363-369. doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-6-363-369>
62. Helleskov A, Melikyan M, Globa E, et al. Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:156. Published 2017 Jul 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00156>
63. Mazar-Aronovitch K, Gillis D, Lobel D, et al. Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(4):491-497. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0445>
64. Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, et al. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(4):F356-F358. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302880>
65. Giouleka S, Gkiouleka M, Tsakiridis I, et al. Diagnosis and Management of Neonatal Hypoglycemia: A Comprehensive Review of Guidelines. *Children (Basel).* 2023;10(7):1220. Published 2023 Jul 14. doi: <https://doi.org/10.3390/children10071220>
66. Abramowski A, Ward R, Hamdan AH. Neonatal Hypoglycemia. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023.
67. Михалина С.Д., Янар Э.А., Макрецкая Н.А., Меликян М.А., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б., Болмасова А.В. Результаты анализа клинико-лабораторных особенностей течения врожденного гиперинсулинизма при синдроме Беквита– Видемана // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2025. Т. 13, № 3. С. 39–46. doi: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2025-13-3-39-46>
68. Arya VB, Senniappan S, Demirbilek H, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One.* 2014;9(5):e98054. Published 2014 May 19. doi:10.1371/journal.pone.0098054
69. Redkar R, Karkera PJ, Krishnan J, Hathiramani V. Subtotal Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism: Our Experience and Review of Literature. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 3):778-782. doi: <https://doi.org/10.1007/s12262-013-0999-9>

Рукопись получена: 06.08.2026. Одобрена к публикации: 12.08.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Болмасова Анна Викторовна**, кандидат медицинских наук [Anna V. Bolmasova, MD, PhD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0003-3127-5974; eLibrary SPIN: 7843-1604; e-mail: bolmasova.anna@endocrincentr.ru

Янар Эда Альперовна, к.м.н. [Eda A. Yanar. MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8610-821X>; SPIN-код: 3104-6767; e-mail: anar.Eda@endocrincentr.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., проф. [Irina L. Nikitina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; eLibrary SPIN: 7707-4939; e-mail: nikitina0901@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

Михалина Софья Дмитриевна [Sofia D. Mikhulina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4132-6969>; e-mail: mikhulina.sd@gmail.com

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

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Болмасова А.В., Янар Э.А., Никитина И.Л., Колодкина А.А., Михалина С.Д., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Клинические рекомендации «Врожденный гиперинсулинизм» // *Проблемы эндокринологии.* — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 80-97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13823>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bolmasova AV, Yanar EA, Nikitina IL, Kolodkina AA, Mikhulina SD, Peterkova VA, Bezlepkina OB. Clinical practice guidelines "Congenital hyperinsulinism". *Problems of Endocrinology.* 2026;72(4):80-97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13823>

ГОРМОН РОСТА И ФЕРТИЛЬНОСТЬ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ОПЫТ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ



© Н.Н. Волеводз^{1,2}, М.В. Воронцова^{1,3}, Д.Ю. Невольников^{3*}, О.Р. Григорян¹, С.Ю. Воротникова¹, Р.К. Михеев¹

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

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Гормон роста (ГР) и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) являются одними из важнейших гормонов не только в регуляции постнатального роста и развития, старения и продолжительности жизни, но и репродуктивной функции у женщин. В клинической практике ГР широко применяется в качестве адъювантного препарата для улучшения различных клинических исходов при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с целью увеличения количества получаемых ооцитов/эмбрионов, улучшения их качества, повышения частоты беременностей и успешных родов в общей популяции и среди пациенток с дефицитом ГР. За последние три десятилетия роль ГР, ИФР-1 в регуляции женской репродуктивной функции привлекает все большее внимание и становится предметом исследований как в эндокринологии, так и в репродуктологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соматотропный; гормон роста; ИФР-1; вспомогательные репродуктивные технологии; фертильность; бесплодие; беременность.

GROWTH HORMONE AND FERTILITY: MOLECULAR MECHANISMS AND EXPERIENCE OF ADJUVANT THERAPY IN REPRODUCTOLOGY

© Natalya N. Volevodz^{1,2}, Mariya V. Vorontsova^{1,3}, Dmitrii Yu. Nevolnikov^{3*}, Olga R. Grigoryan¹, Svetlana Yu. Vorotnikova¹, Robert K. Mikheev¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

³M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) are pivotal hormones regulating not only postnatal growth, development, aging, and longevity but also female reproductive function. In clinical practice, GH is widely utilized as an adjuvant therapy to enhance various clinical outcomes in assisted reproductive technology (ART). It is aimed at increasing the yield and quality of oocytes and embryos, as well as improving pregnancy and live birth rates both in the general population and among patients with GH deficiency. Over the past three decades, the roles of GH and IGF-1 in regulating female reproduction have garnered increasing attention, becoming a major focus of research in both endocrinology and reproductive medicine.

KEYWORDS: somatotrophic; growth hormone; IGF-1; assisted reproductive technologies; fertility; infertility; pregnancy.

ВВЕДЕНИЕ

Локус гена гормона роста (ГР) человека (GH) расположен на длинном плече 17-й хромосомы (17q22-24) и представляет собой кластер протяженностью около 50 тысяч пар нуклеотидов. Он включает пять генов: гипофизарный ГР (GH1/GH-N), плацентарный вариант ГР (GH2/GH-V), хорионические соматомаммотропины 1 и 2 (CSH1, CSH2), а также псевдоген хорионического соматомаммотропина (CSH-L) [1].

Согласно современным данным, локально продуцируемый ГР и ассоциированные с ним сигнальные каскады играют ключевую роль в регуляции функции яичников млекопитающих. Так, нокаут рецептора ГР

(pGR) (ген *GHR*) у мышей приводит к выраженному снижению фертильности, что коррелирует с клинической картиной у женщин с дефицитом ГР [2]. В ветеринарной практике применение экзогенного ГР в протоколах индукции овуляции и осеменения достоверно повышает частоту наступления беременности у крупного рогатого скота [3].

Глубокое понимание паттернов экспрессии, молекулярных механизмов и сигнальных путей системы ГР/pGR в яичниках человека критически важно для разработки таргетных диагностических и терапевтических стратегий. В частности, оптимизация схем заместительной терапии ГР может стать перспективным подходом в преодолении бесплодия и коррекции овуляторных нарушений.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЭКСПРЕССИЯ ГОРМОНА РОСТА В ГИПОФИЗЕ И ВНЕ ЕГО

Гипофизарный ГР (гР) экспрессируется, как следует из названия, преимущественно в передней доле гипофиза. Его синтез активируется при связывании специфического белка-активатора с промоторными (цис-активными) последовательностями гена *GH1* [4]. Данный транскрипционный фактор, известный как Pit-1 (или POU1F1), относится к семейству POU-доменов и локализуется в ядрах соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов [4]. Pit-1 играет определяющую роль в дифференцировке этих клеточных линий, обеспечивая нормальный морфогенез гипофиза и адекватную секрецию ГР у млекопитающих [5]. Клиническая значимость этого механизма подтверждается тем, что мутации генов *Pit-1* и *GH1* ассоциированы с тяжелыми формами задержки физического развития у детей [6].

Соматотрофы гипофиза служат основным источником системного ГР: после гипопизэктомии или деструкции железы уровень гормона в сыворотке крови становится практически неопределяемым [7]. Тем не менее экспрессия ГР также зафиксирована в ряде внегипофизарных локаций, включая нервную, иммунную, сердечно-сосудистую и репродуктивную системы, а также костную и мышечную ткани [8]. В данных локусах локально синтезируемый ГР выступает в роли аутокринного или паракринного регулятора, контролируя пролиферацию, дифференцировку и метаболизм клеток. Примечательно, что такая локальная регуляция инициируется в онтогенезе еще до окончательного формирования гипофиза [8].

ЭКСПРЕССИЯ ГОРМОНА РОСТА В ЯИЧНИКАХ

Транскрипты всех пяти генов кластера гормона роста (*GH1*, *GH2*, *CSH1*, *CSH2* и *CSHL1*) выявляются в яичниках женщин как в репродуктивный период, так и в постменопаузе [9]. мРНК и белковые продукты ГР локализованы в ооцитах, клетках стромы и гранулезы [10]. Участие гР в регуляции ключевых овариальных процессов, в частности фолликулогенеза, свидетельствует в пользу аутокринного и паракринного механизмов действия гормона [11].

Результаты современных исследований, выполненных с применением иммунофлуориметрического анализа, подтверждают наличие белковых продуктов генов *GH1*, *CSH1* и *CSH2* (соответственно, гР, плацентарный лактоген типа А (hPL-A/ПЛГ А) и плацентарный лактоген типа В (hPL-B/ПЛГ В)) в экстрактах тканей яичников независимо от репродуктивного статуса женщины. Примечательно, что концентрация белка гР остается стабильной в различные этапы репродуктивного старения, в то время как уровни белков семейства плацентарных лактогенов существенно снижаются в постменопаузе [9].

РЕЦЕПТОРЫ ГОРМОНА РОСТА В ЯИЧНИКАХ

Исследования на животных моделях (крысы, свиньи, крупный рогатый скот) продемонстрировали экспрессию рецептора гормона роста (рГР) в ооцитах и клетках гранулезы преантральных фолликулов [12]. У человека

белок рГР и его мРНК-транскрипты идентифицированы в ооцитах, клетках гранулезы и строме яичников как в антенатальном периоде, так и у взрослых женщин [10]. Кроме того, экспрессия рГР зафиксирована в клетках желтого тела у различных видов млекопитающих, включая человека, что свидетельствует о значимой роли соматотропной системы в регуляции лютеиновой функции [6].

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА НА ЯИЧНИКИ И МАТКУ

ГР способствует повышению фертильности, оказывая прямое воздействие на яичники и матку [13]. Обладая антиоксидантными свойствами, ГР минимизирует повреждение тканей (в том числе после хирургических вмешательств), улучшая общее функциональное состояние яичников. Локально синтезируемый ГР способен связываться с соответствующим рецептором (рГР) в эндоплазматическом ретикулуме. Образующийся комплекс ГР/рГР инициирует рекрутирование и аутофосфорилирование киназы JAK2 на цитоплазматическом домене рецептора [14]. В дальнейшем комплекс рГР/JAK2 индуцирует фосфорилирование белков семейства STAT (STAT5a, STAT5b, STAT1 и STAT3), которые транслоцируются в ядро, модифицируя экспрессию генов и клеточную активность, включая процессы пролиферации [15].

При взаимодействии гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) со специфическими рецепторами (рФСГ и рЛГ) активируется сигнальный путь цАМФ/протеинкиназа А, запускающий ключевые фолликулярные процессы: стероидогенез, пролиферацию и дифференцировку клеток [16]. Исследования на культуре клеток гранулезы крыс показали, что ГР потенцирует ФСГ-индуцированную дифференцировку за счет повышения экспрессии рФСГ [17]. Синергичное действие ГР и ФСГ-зависимого цАМФ-сигналинга приводит к увеличению экспрессии рецепторов ЛГ и усилению синтеза прогестерона [18]. У женщин старшего репродуктивного возраста и пациенток с низким овариальным резервом в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) включение ГР в протоколы стимуляции сопровождается повышением экспрессии рЛГ, рФСГ и рГР в клетках гранулезы [19]. Таким образом, ГР способен повышать чувствительность клеток гранулезы к гонадотропинам, модулируя стероидогенез и развитие фолликулов [20].

Накопленные данные подтверждают роль ГР как одного из ключевых регуляторов стероидогенеза, фолликулогенеза, созревания ооцитов, частоты овуляции и функциональной активности желтого тела [13]. Несмотря на то, что гонадотропины гипофиза остаются доминирующими регуляторами овариального стероидогенеза, исследования *in vitro* демонстрируют способность ГР модулировать продукцию эстрадиола и прогестерона [21]. В частности, в клетках гранулезы крупного рогатого скота и лютеинизированных клетках гранулезы человека ГР потенцирует синтез этих стероидных гормонов [13].

Эффекты ГР на стероидогенез имеют межвидовые различия и зависят от гистологической структуры яичника. Так, у свиней ГР стимулирует базальную продукцию прогестерона в желтом теле, не оказывая влияния на развивающиеся фолликулы. При этом ГР усиливает лептин-индуцированный синтез прогестерона

фолликулом в периоде перехода в желтое тело. В клетках гранулезы крыс ГР активирует ФСГ-зависимый стероидогенез, не влияя на его базальный уровень. Кроме того, установлено, что ГР способен стимулировать синтез андростерона и других андрогенов в клетках теки крыс вне зависимости от продукции ИФР-1 и цАМФ-сигналинга [6].

Экспериментальные данные на моделях животных подтверждают пролиферативное и антиапоптотическое действие ГР на овариальные фолликулы. Установлено, что введение экзогенного ГР способствует увеличению размеров и количества фолликулов, а также общей массы яичников [11]. На ранних стадиях фолликулогенеза активация примордиальных фолликулов и их последующая трансформация в преантральные структуры протекают независимо от гонадотропинов и регулируются локальными факторами роста по аутокринному и паракринному механизмам [22]. ГР, с большой вероятностью, выступает одним из важных участников этого процесса. Продемонстрировано, что нокаутинг гена *rGR* (*Ghr*) у мышей приводит к накоплению примордиальных фолликулов на фоне снижения пула последующих форм с развитием их интенсивной атрезии [23, 38]. У животных с дефицитом ГР наблюдается снижение частоты овуляций, имплантаций и численности помомства [23]. При этом терапия экзогенным ГР восстанавливает популяцию развивающихся фолликулов у различных видов млекопитающих с соматотропной недостаточностью [24].

Роль ГР и его сигналинга сохраняется и на поздних этапах развития фолликулов. В частности, нечувствительность тканей к ГР (вследствие дефекта или отсутствия рецептора *rGR*) ассоциирована с полной остановкой селекции и развития доминантного фолликула, что было продемонстрировано на моделях крупного рогатого скота [25].

Особый интерес представляет влияние ГР на качество ооцитов. Экспериментальные данные подтверждают, что добавление ГР *in vitro* ускоряет процессы ядерного созревания у различных видов млекопитающих [6]. Показано, что данный эффект реализуется через стимуляцию путем активации экспансии клеток кумулюса (маркер качества ооцита) и супрессию экспрессии коннексина 43 (основного белка щелевых контактов) за счет ингибирования апоптоза и снижения синтеза. Помимо влияния на ядерный аппарат, ГР способствует цитоплазматическому созреванию, так его добавление *in vitro* значительно улучшает кортикальное распределение органелл в ооцитах лошадей и коров [6].

Регуляторная роль ГР также проявляется в модуляции количества высвобождаемых ооцитов у полиовуляторных видов. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией ГР наблюдается увеличение частоты овуляций и численности приплода, в то время как у животных с нокаутом рецептора *rGR* (мутация *GHR*^{-/-}, имитирующая синдром Ларона) наблюдается снижение различных параметров фертильности, включая задержку полового созревания, парадоксальное замедленное истощения фолликулярного резерва за счет замедления роста примордиальных фолликулов и уменьшение численности потомства, не связанное с негативным на имплантацию или формирование плаценты [26, 40, 41]. Примечательно, что данный субфертильный фенотип является частично обратимым при системном введении ИФР-1, что свидетель-

ствует о медиаторной роли ИФР-1 в непосредственной регуляции фолликулогенеза [23].

Кроме того, применение ГР в протоколах суперовуляции у овец позволяет увеличить выход ооцитов [27], а сочетанное использование ГР и ФСГ у данного вида повышает численность пригодных для переноса эмбрионов за счет снижения доли неоплодотворенных яйцеклеток и дегенеративных эмбрионов [28]. Сходный эффект наблюдается и у самок молодых свиней, ежедневное введение ГР повышает частоту овуляций, однако длительная терапия (более 9 дней) приводит к супрессии последующего полового цикла [29].

Поскольку рецепторы к ГР экспрессируются в лютеиновых клетках многих млекопитающих, данный гормон выступает важным регулятором функции желтого тела, оказывая пролиферативное и антиапоптотическое действие [21]. ГР стимулирует пролиферацию лютеинизированных клеток гранулезы человека и ингибирует апоптоз в желтом теле свиней [30]. Напротив, у мышей с нокаутом гена *rGR* (*Ghr*) наблюдается повышение интенсивности апоптоза в антральных фолликулах и уменьшение их общего пула [26]. Однако заместительная терапия экзогенным ГР позволяет нормализовать гистологическую картину яичников, а при введении гормона наблюдается активация покоящихся примордиальных фолликулов и восстановление численности антральных фолликулов [43].

Поддерживающее влияние ГР на функциональную активность желтого тела может быть опосредовано стимуляцией синтеза прогестерона, который сам по себе является мощным антиапоптотическим фактором [31]. Кроме того, на ранних стадиях формирования желтого тела у крупного рогатого скота ГР *in vitro*, совместно с другими регуляторными пептидами, индуцирует секрецию простагландина F2 α , что на данном этапе способствует продукции прогестерона и поддержанию жизнеспособности лютеиновой ткани [32].

СИНЕРГИСТ ГР — ИФР-1

Накопленные данные свидетельствуют о сочетанном действии ГР и ИФР-1, которые способствуют дифференцировке клеток теки и гранулезы в лютеиновые клетки [33]. Молекулярный механизм реализации эффектов ГР включает его взаимодействие с *rGR*, что инициирует рекрутирование и фосфорилирование киназы JAK2 на цитоплазматическом домене рецептора [15]. Активированный комплекс *rGR*/JAK2 обеспечивает фосфорилирование транскрипционного фактора STAT5b, который индуцирует экспрессию ИФР-1 в гепатоцитах [15, 16]. Аналогичный внутриклеточный сигнальный путь ГР/*rGR* ответственен за локальную продукцию ИФР-1 в клетках гранулезы (продемонстрировано на моделях крыс) [34]. Несмотря на разнообразие нижележащих каскадов ФСГ и ЛГ, современные исследования подтверждают наличие выраженного синергизма между путями ФСГ/ЛГ и ГР/ИФР-1 [33].

Результаты исследований на животных моделях и в клинической практике указывают на то, что наряду с ГР ИФР-1 также выступает регулятором стероидогенеза, клеточной пролиферации и фолликулогенеза [33]. Установлено, что концентрации ГР и ИФР-1 в фолликулярной

жидкости достоверно выше в фолликулах, содержащих ооциты с нормальной морфологией, что подтверждает корреляцию уровней данных факторов с качеством женских гамет [35]. ИФР-1 также способствует созреванию ооцитов *in vitro*, так добавление ИФР-1 в культуральную среду незрелых ооцитов повышает процент созревания и улучшает морфофункциональные их характеристики [36]. Таргетная делеция гена *Igf1* у мышей приводит к развитию фенотипа карликовости и бесплодия и характеризуется глубоким нарушением овуляции (как спонтанной, так и индуцированной гонадотропинами), накоплением пула примордиальных и первичных фолликулов на фоне отсутствия антральных [42].

ГОРМОН РОСТА И КАЧЕСТВО ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

При проведении программ ЭКО от 10 до 60% полученных ооцитов имеют различные морфологические аномалии. К ним относятся нарушение формы гаметы, наличие диффузных цитоплазматических вакуолей, гранулярность ооплазмы, рефрактерные тельца, расширение перивителлинового пространства, присутствие детрита, а также увеличение объема или фрагментация первого полярного тельца [44]. Эти дефекты могут быть обусловлены как внутренними факторами (возраст пациентки, генетические нарушения), так и внешними воздействиями (особенности питания, протоколы индукции овуляции, условия культивирования).

Установлено, что уровни ГР и ИФР-1 в сыворотке крови положительно коррелируют с морфофункциональными характеристиками фолликулов, зрелостью ооцитов и концентрацией стероидных гормонов [45]. Анализ фолликулярной жидкости (ФЖ) пациенток в циклах ЭКО выявил прямую связь между содержанием ГР и частотой получения ооцитов, давших начало жизнеспособным эмбрионам для переноса [46]. Сходным образом концентрация ИФР-1 в ФЖ положительно коррелирует с количеством зрелых ооцитов [45]. Результаты проспективных пилотных исследований подтверждают, что уровни ГР и ИФР-1 в фолликулярной жидкости достоверно выше в группах с нормальной морфологией ооцитов (соответственно, и с большей частотой оплодотворения) по сравнению с группами, где более 50% гамет имеют аномалии [47].

Относительно качества эмбрионов данные литературы остаются дискуссионными: в ряде работ высокие концентрации ГР в ФЖ ассоциировались с повышенной скоростью дробления, оптимальной морфологией и высоким имплантационным потенциалом эмбрионов, однако в других исследованиях статистически значимой связи не выявлено. Тем не менее рандомизированные контролируемые исследования с применением протоколов на основе агонистов ГнРГ демонстрируют, что адъювантная терапия ГР увеличивает общее число полученных и зрелых ооцитов, частоту оплодотворения, а также количество перенесенных и криоконсервированных эмбрионов [48]. Показано, что включение ГР в протоколы стимуляции потенцирует ответ яичников на гонадотропины [49]. Кроме того, добавление ИФР-1 в среду для созревания ооцитов *in vitro* способствует увеличению доли зрелых гамет и снижению частоты их морфологических дефектов [36].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНА РОСТА ПРИ ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ

Результаты у женщин с недостаточным ответом яичников на лечение

Клинические данные подтверждают, что концентрация ИФР-1 в ФЖ положительно коррелирует с числом растущих фолликулов и отрицательно — с суммарной дозой и продолжительностью гонадотропной стимуляции яичников [50], а высокие уровни ГР в ФЖ ассоциированы с более эффективным оплодотворением, качеством эмбриогенеза, а также повышенной частотой имплантации и наступления беременности [46]. Несмотря на это, в ряде исследований не было выявлено значимого улучшения клинических исходов при включении ГР в общие протоколы ЭКО [6]. В связи с этим дальнейший научный поиск сосредоточился на применении ГР исключительно у пациенток с «бедным» овариальным ответом. Хотя экспериментальные модели демонстрируют явные преимущества ГР в регуляции фолликулогенеза, клиническая значимость его адъювантного использования в программах ВРТ для определенных групп пациентов остается предметом дискуссий из-за существенной гетерогенности критериев включения в существующих исследованиях [6]. Эффективность применения ГР у пациенток с «бедным» ответом была проанализирована в нескольких метаанализах (табл. 1).

Несмотря на полученные данные, влияние адъювантной терапии ГР на частоту живорождения у данной категории пациенток остается неопределенным ввиду высокой вариабельности дозировок и режимов введения препарата в проанализированных исследованиях. Для окончательного определения роли ГР в программах ЭКО у пациенток со сниженным овариальным резервом необходимо проведение дальнейших крупномасштабных высококачественных РКИ.

Результаты у женщин с низким качеством ооцитов или нарушением развития эмбрионов

Низкое качество ооцитов и последующее нарушение эмбриогенеза являются основными причинами неудач программ ЭКО или переносов эмбрионов. Эта проблема актуальна и для пациенток с нормальным овариальным ответом, так как существует тесная взаимосвязь между морфофункциональными характеристиками ооцитов/эмбрионов и частотой наступления беременности [57]. Исследования показывают, что ГР способен улучшать митохондриальную функцию, а также ядерное и цитоплазматическое созревание ооцитов у пациенток старшего репродуктивного возраста и женщин с «бедным» ответом, что определяет потенциал включения ГР в протоколы стимуляции с целью увеличения числа зрелых ооцитов и повышения качества полученных эмбрионов [51].

В исследовании Li et al., включавшем 158 пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе из-за отсутствия эмбрионов высокого качества, применение ГР в дозе 3 МЕ/сутки привело к достоверному увеличению количества полученных ооцитов и дробящихся эмбрионов. Это, в свою очередь, обеспечило более высокие показатели имплантации, клинической беременности и живорождения. Примечательно, что клетки кумулюса в группе ГР характеризовались более высоким числом

Таблица 1. Сводная таблица метаанализов по эффективности ГР в программах ВРТ

Год публикации метаанализа	Статус пациенток	Материалы исследования (количество РКИ и пациенток)	Результат
Duffy J.M. и соавт., 2021	«Бедный» ответ	15 РКИ/1290 чел.	Применение гормона роста у пациенток с «бедным» ответом яичников приводит к достоверному увеличению частоты живорождения и клинической беременности
Zhang Y. и соавт., 2020 [55].	«Бедный» ответ	46 РКИ (разные адъюванты)	ГР показал высокую эффективность по сравнению с другими адъювантными препаратами в увеличении количества полученных ооцитов и эмбрионов у пациенток с «бедным» ответом яичников
Cozzolino M. и соавт., 2020	«Бедный» ответ	12 РКИ/1139 чел.	Подтверждено значимое повышение частоты живорождения и клинической беременности у пациенток с «бедным» ответом яичников при использовании ГР
Li X.L. и соавт., 2017 [53]	«Бедный» ответ	11 РКИ/1083 чел.	Установлено значимое увеличение общего числа полученных ооцитов. Значительное повышение частоты клинической беременности и живорождения
Yu X. и соавт., 2015 [54].	«Бедный» ответ	12 РКИ/984 чел.	Включение ГР в протоколы стимуляции способствует повышению сывороточного уровня эстрадиола (в день введения триггера ХГЧ), увеличению числа ооцитов на стадии MII, количества эмбрионов с двумя пронуклеусами и общего числа эмбрионов для переноса
Jeve Y.B. и соавт., 2014	«Бедный» ответ	10 РКИ/724 чел.	Увеличение вероятности живорождения более чем в 2 раза у пациенток со сниженным овариальным резервом
Duffy J.M. и соавт., 2010	«Бедный» ответ	10 РКИ/448 чел.	Для пациенток с «бедным» ответом зафиксирован рост частоты наступления беременности и показателя живорождения. При нормальном ответе отмечено полное отсутствие эффекта от добавления ГР
Kyrou D. и соавт., 2009 [52]	«Бедный» ответ	22 РКИ/-	ГР признан эффективным дополнением к стимуляции при сравнении нескольких стратегий адъювантной терапии
Kolibianakis E.M. и соавт., 2009 [51]	«Бедный» ответ	6 РКИ/169 чел.	Применение ГР приносит статистически значимое преимущество по частоте живорождения у женщин со сниженным ответом яичников
Harper K.M. и соавт., 2003 [56]	Смешанная группа	6 РКИ/141 чел.	Применение ГР значительно сокращает общую дозировку гонадотропинов, необходимых для стимуляции яичников. Отсутствие пользы для пациентов с нормальным овариальным ответом, тенденция к пользе при «бедном» ответе

копий митохондриальной ДНК по сравнению с контролем, что указывает на потенциальное положительное влияние ГР на энергетический статус ооцитов и их потенциал к дальнейшему развитию [58]. Систематический обзор Duffy et al. подтверждает данные выводы, указывая, что адъювантная терапия ГР потенцирует ответ яичников на стимуляцию, увеличивает выход ооцитов и эмбрионов, способствуя росту частоты наступления беременности и живорождения [49].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ ПРИМЕНЕНИЯ ГР В ПРОТОКОЛАХ ВРТ

В настоящее время краткосрочное применение ГР в программах ВРТ характеризуются благоприятным профилем безопасности и не вызывает серьезных опасений в клинической практике. Тем не менее использование ГР потенциально сопряжено с рисками при активных онкологических процессах и ряде метаболических нарушений, таких как сахарный диабет [59]. Установлено, что применение соматотропина может индуцировать значимые метаболические изменения, включая развитие инсулинорезистентности, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемии и активацию ренин-ангиотензиновой системы [59].

В то же время систематический обзор van Bunderen et al. продемонстрировал, что длительная заместительная терапия ГР оказывает протективное действие, снижая риск переломов, сердечно-сосудистых осложнений и инсульта, не повышая при этом риск развития злокачественных новообразований [60]. Несмотря на имеющиеся данные о безопасности, клиницистам следует учитывать потенциальные побочные эффекты и проводить всестороннюю индивидуальную оценку состояния пациентки при выборе дозировки и схемы применения ГР в циклах ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адъювантная терапия ГР применяется в программах ВРТ на протяжении трех десятилетий. Помимо секреции в передней доле гипофиза, ГР и его функциональный ре-

цептор экспрессируются непосредственно в тканях женской репродуктивной системы, включая яичники и матку. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ГР и ИФР-1 играют фундаментальную роль в регуляции ключевых овариальных процессов: активации примордиальных фолликулов, фолликулогенезе, стероидогенезе, созревании ооцитов и обеспечении условий для имплантации.

Концентрации ГР и ИФР-1 в фолликулярной жидкости положительно коррелируют с морфофункциональными характеристиками ооцитов, качеством эмбрионов и скоростью их дробления. Клиническая практика подтверждает, что включение ГР в протоколы стимуляции ассоциировано с улучшением репродуктивных исходов: увеличением числа зрелых ооцитов, повышением частоты оплодотворения, имплантации, наступления клинической беременности и живорождения. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается в группе пациенток с «бедным» овариальным ответом. Однако существующая гетерогенность данных, обусловленная методологическими различиями и ограниченным объемом выборок в ряде работ, препятствует формированию единых клинических рекомендаций по оптимальному режиму и дозированию ГР. Для окончательной верификации эффективности ГР в программах ВРТ необходимо проведение масштабных рандомизированных клинических исследований с жестким методологическим контролем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России №НИОКТР 126022417900-6.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Harper ME, Barrera-Saldaña HA, Saunders GF. Chromosomal localization of the human placental lactogen-growth hormone gene cluster to 17q22-24. *Am J Hum Genet.* 1982;34(2):227-234.
2. Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotrophic Signaling: Trade-Offs Between Growth, Reproductive Development, and Longevity. *Physiological Reviews.* 2013;93(2):571-598. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2012>
3. Starbuck MJ, Inskeep EK, Dailey RA. Effect of a single growth hormone (rbST) treatment at breeding on conception rates and pregnancy retention in dairy and beef cattle. *Animal Reproduction Science.* 2006;93(3-4):349-359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2005.08.010>
4. Parks JS, Abdul-Latif H, Kinoshita E ichi, et al. Genetics of Growth Hormone Gene Expression. *Horm Res.* 1993;40(1-3):54-61. doi: <https://doi.org/10.1159/000183768>
5. Szeto DP, Ryan AK, O'Connell SM, et al. P-OTX: a PIT-1-interacting homeodomain factor expressed during anterior pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(15):7706-7710. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.7706>
6. Chang CW, Sung YW, Hsueh YW, et al. Growth hormone in fertility and infertility: Mechanisms of action and clinical applications. *Front Endocrinol.* 2022;13:1040503. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1040503>
7. Karin M, Theill L, Castrillo JL, et al. Tissue-Specific Expression of the Growth Hormone Gene and Its Control by Growth Hormone Factor-1. In: Proceedings of the 1989 Laurentian Hormone Conference. *Elsevier.* 1990:43-58. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-571146-3.50006-7>
8. Harvey S, Baudet ML. Extrapituitary growth hormone and growth? General and Comparative Endocrinology. 2014;205:55-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.03.041>
9. Schwarzer P. Selective Growth Hormone/Placental Lactogen Gene Transcription and Hormone Production in Pre- and Postmenopausal Human Ovaries. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1997;82(10):3337-3341. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.82.10.3337>
10. Abir R, Garor R, Felz C, et al. Growth hormone and its receptor in human ovaries from fetuses and adults. *Fertility and Sterility.* 2008;90(4):1333-1339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.011>

11. Silva JRV, Figueiredo JR, Van Den Hurk R. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology*. 2009;71(8):1193-1208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.12.015>
12. Slater M, Cooper M, Murphy CR. Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma. *Acta Histochemica*. 2006;108(1):13-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2006.01.004>
13. Hull KL, Harvey S. Growth Hormone and Reproduction: A Review of Endocrine and Autocrine/Paracrine Interactions. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:1-24. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/234014>
14. Yigiter M, Halici Z, Odabasoglu F, et al. Growth hormone reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;157(1):94-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.02.012>
15. Rotwein P. Mapping the growth hormone–Stat5b–IGF-I transcriptional circuit. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012;23(4):186-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.01.001>
16. Orisaka M, Miyazaki Y, Shirafuji A, et al. The role of pituitary gonadotropins and intraovarian regulators in follicle development: A mini-review. *Reprod Medicine & Biology*. 2021;20(2):169-175. doi: <https://doi.org/10.1002/rmb2.12371>
17. Jia XC, Kalmijn J, Hsueh AJW. Growth Hormone Enhances Follicle-Stimulating Hormone-Induced Differentiation of Cultured Rat Granulosa Cells*. *Endocrinology*. 1986;118(4):1401-1409. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-118-4-1401>
18. Nimrod A. The induction of ovarian LH-receptors by FSH is mediated by cyclic AMP. *FEBS Letters*. 1981;131(1):31-33. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(81\)80880-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(81)80880-0)
19. Regan SLP, Knight PG, Yovich JL, et al. Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*. 2018;110(7):1298-1310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.018>
20. Weall BM, Al-Samerria S, Conceicao J, et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients. *Reproduction*. 2015;149(2):147-154. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-14-0494>
21. Sirotkin AV. Control of reproductive processes by growth hormone: Extra- and intracellular mechanisms. *The Veterinary Journal*. 2005;170(3):307-317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.05.014>
22. Kezele P. Cell-cell interactions in primordial follicle assembly and development. *Front Biosci*. 2002;7(1-3):d1990. doi: <https://doi.org/10.2741/kezele>
23. Slot KA, Kastelijn J, Bachelot A, et al. Reduced recruitment and survival of primordial and growing follicles in GH receptor-deficient mice. *Reproduction*. 2006;131(3):525-532. doi: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00946>
24. Sá Filho MF, Carvalho NAT, Gimenes LU, et al. Effect of recombinant bovine somatotropin (bST) on follicular population and on in vitro buffalo embryo production. *Animal Reproduction Science*. 2009;113(1-4):51-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2008.06.008>
25. Chase CC, Kirby CJ, Hammond AC, et al. Patterns of ovarian growth and development in cattle with a growth hormone receptor deficiency. *Journal of Animal Science*. 1998;76(1):212. doi: <https://doi.org/10.2527/1998.761212x>
26. Zaczek D, Hammond J, Suen L, et al. Impact of Growth Hormone Resistance on Female Reproductive Function: New Insights from Growth Hormone Receptor Knockout Mice1. *Biology of Reproduction*. 2002;67(4):1115-1124. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod67.4.1115>
27. Gonzalez-Añover P, Encinas T, García-García RM, et al. Ovarian response in sheep superovulated after pretreatment with growth hormone and GnRH antagonists is weakened by failures in oocyte maturation. *Zygote*. 2004;12(4):301-304. doi: <https://doi.org/10.1017/S096719940400293X>
28. Folch J, Ramón JP, Cocero MJ, et al. Exogenous growth hormone improves the number of transferable embryos in superovulated ewes. *Theriogenology*. 2001;55(9):1777-1785. doi: [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(01\)00520-9](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(01)00520-9)
29. Andres CJ, Green ML, Clapper JA, et al. Influence of daily injections of porcine somatotropin on growth, puberty, and reproduction in gilts2. *Journal of Animal Science*. 1991;69(9):3754-3761. doi: <https://doi.org/10.2527/1991.6993754x>
30. Gregoraszczyk EL, Ptak A. In Vitro Effect of Leptin on Growth Hormone (GH)- and Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I)-stimulated Progesterone Secretion and Apoptosis in Developing and Mature Corpora Lutea of Pig Ovaries. *J Reprod Dev*. 2005;51(6):727-733. doi: <https://doi.org/10.1262/jrd.17038>
31. Berisha B, Schams D. Ovarian function in ruminants. *Domestic Animal Endocrinology*. 2005;29(2):305-317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.02.035>
32. Kobayashi S, Miyamoto A, Berisha B, et al. Growth hormone, but not luteinizing hormone, acts with luteal peptides on prostaglandin F2α and progesterone secretion by bovine corpora lutea in vitro. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2001;63(3):79-92. doi: [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(00\)00099-X](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(00)00099-X)
33. Ipsa E, Cruzat VF, Kagize JN, et al. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Action in Reproductive Tissues. *Front Endocrinol*. 2019;10:777. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00777>
34. Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, et al. The Growth Hormone Receptor: Mechanism of Receptor Activation, Cell Signaling, and Physiological Aspects. *Front Endocrinol*. 2018;9:35. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00035>
35. Velazquez MA, Hadeler KG, Herrmann D, et al. In vivo oocyte IGF-1 priming increases inner cell mass proliferation of in vitro-formed bovine blastocysts. *Theriogenology*. 2012;78(3):517-527. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.02.034>
36. Yu Y, Yan J, Li M, et al. Effects of combined epidermal growth factor, brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 on human oocyte maturation and early fertilized and cloned embryo development. *Human Reproduction*. 2012;27(7):2146-2159. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des099>
37. Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, et al. Dwarf mice and the ageing process. *Nature*. 1996;384(6604):33-33. doi: <https://doi.org/10.1038/384033a0>
38. Zhou Y, Xu BC, Maheshwari HG, et al. A mammalian model for Laron syndrome produced by targeted disruption of the mouse growth hormone receptor/binding protein gene (the Laron mouse). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(24):13215-13220. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.24.13215>
39. Oliveira JLM, Aguiar-Oliveira MH, D'Oliveira A, et al. Congenital Growth Hormone (GH) Deficiency and Atherosclerosis: Effects of GH Replacement in GH-Naive Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(12):4664-4670. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1636>
40. List EO, Sackmann-Sala L, Berryman DE, et al. Endocrine Parameters and Phenotypes of the Growth Hormone Receptor Gene Disrupted (GHR^{-/-}) Mouse. *Endocrine Reviews*. 2011;32(3):356-386. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0009>
41. Dosouto C, Calaf J, Polo A, et al. Growth Hormone and Reproduction: Lessons Learned From Animal Models and Clinical Trials. *Front Endocrinol*. 2019;10:404. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00404>
42. Baker J, Hardy MP, Zhou J, et al. Effects of an Igf1 gene null mutation on mouse reproduction. *Molecular Endocrinology*. 1996;10(7):903-918. doi: <https://doi.org/10.1210/mend.10.7.8813730>
43. Saccon TD, Moreira F, Cruz LA, et al. Ovarian aging and the activation of the primordial follicle reserve in the long-lived Ames dwarf and the short-lived bGH transgenic mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;455:23-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.015>
44. Sousa M, Cunha M, Silva J, et al. Ultrastructural and cytogenetic analyses of mature human oocyte dysmorphisms with respect to clinical outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(8):1041-1057. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0739-8>
45. Pellegrini S, Fuzzi B, Pratesi S, et al. Physiology: In-vivo studies on ovarian insulin-like growth factor I concentrations in human preovulatory follicles and human ovarian circulation. *Human Reproduction*. 1995;10(6):1341-1345. doi: <https://doi.org/10.1093/HUMREP/10.6.1341>
46. Mendoza C. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Human Reproduction*. 2002;17(4):1017-1022. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/17.4.1017>

47. Scheffler F, Vandecandelaere A, Soye M, et al. Follicular GH and IGF1 Levels Are Associated With Oocyte Cohort Quality: A Pilot Study. *Front Endocrinol*. 2021;12:793621. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.793621>
48. Dakhly DMR, Bassiouny YA, Bayoumi YA, et al. The addition of growth hormone adjuvant therapy to the long down regulation protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization: Randomized control trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;228:161-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.035>
49. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, et al. Growth hormone for in vitro fertilization. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online January 20, 2010. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000099.pub3>
50. Oosterhuis GJE, Vermes I, Lambalk CB, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in fluid from human stimulated follicles. *Human Reproduction*. 1998;13(2):285-289. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/13.2.285>
51. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2009;15(6):613-622. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp026>
52. Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2009;91(3):749-766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.077>
53. Li XL, Wang L, Lv F, et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(12):e6443. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006443>
54. Yu X, Ruan J, He LP, et al. Efficacy of growth hormone supplementation with gonadotrophins in vitro fertilization for poor ovarian responders: an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):4954-4967
55. Zhang Y, Zhang C, Shu J, et al. Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2020;26(2):247-263. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz046>
56. Harper K, Proctor M, Hughes E, et al. Growth hormone for in vitro fertilization. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2003:CD000099. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000099>
57. Zhu J, Lian Y, Li M, et al. Does IVF cleavage stage embryo quality affect pregnancy complications and neonatal outcomes in singleton gestations after double embryo transfers? *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(12):1635-1641. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0351-8>
58. Li J, Chen Q, Wang J, et al. Does growth hormone supplementation improve oocyte competence and IVF outcomes in patients with poor embryonic development? A randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):310. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03004-9>
59. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):1587-1609. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>
60. Van Bunderen CC, Van Varsseveld NC, Erfurth EM, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: a systematic review of studies on morbidity. *Clinical Endocrinology*. 2014;81(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12477>

Рукопись получена: 04.05.2026. Одобрена к публикации: 12.07.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Невольников Дмитрий Юрьевич [Dmitrii Yu. Nevolnikov, Student];** адрес: 119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1 [Lomonosovsky prospect, 27, building 1, Moscow, Russia, 119991]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9807-5171>; e-mail: dnevolnikoff@gmail.com

Волеводз Наталья Никитична, д.м.н. [Natalya N. Volevodz, MD, Doctor of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; SPIN-код: 1127-0933; e-mail: nnvolevodz@mail.ru

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

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; SPIN-код: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Михеев Роберт Константинович, к.м.н. [Robert K. Mikheev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Волеводз Н.Н., Воронцова М.В., Невольников Д.Ю., Григорян О.Р., Воротникова С.Ю., Михеев Р.К. Гормон роста и фертильность: молекулярные механизмы и опыт адъювантной терапии в репродуктологии // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 98-105. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13780>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volevodz NN, Vorontsova MV, Nevolnikov DY, Grigoryan OR, Vorotnikova SY, Mikheev RK. Growth hormone and fertility: molecular mechanisms and experience of adjuvant therapy in reproductology. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(4):98-105. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13780>



ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

© Р.К. Михеев^{1*}, О.Р. Григорян¹, Е.В. Шереметьева¹, Р.В. Роживанов¹, Н.Н. Волеводз^{1,2}, Е.Н. Андреева^{1,3}, Г.А. Мельниченко¹

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

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³Российский университет медицины, Москва, Россия

Старение — многофакторный процесс, запрограммированный на генетическом и эпигенетическом уровнях, затрагивающий все органы и системы. На современном этапе старение является крайне актуальной проблемой не только в научном, но и в социально-демографическом плане. Несмотря на то, что связь биологического старения с накоплением нарушений эндокринной регуляции очевидна, проведенные за последние 150 лет исследования, в поисках потенциального эндокринного «эликсира долголетия», являлись методологически неоднородными и спорадическими, а их результаты — противоречивыми, взаимоисключающими и даже обескураживающими. Парадоксально, но в последние годы сформировалась позиция трактовать изменения эндокринной регуляции в старшем возрасте не только как угасание, но и как «адаптационная перестройка», цель которой — достижение «благополучного старения». В данном обзоре представлены современные данные по особенностям эндокринного угасания функции щитовидной железы, соматотропной (соматопause) и пролактинпродуцирующей (гипопролактинемия) функций гипофиза, надпочечников (гиперкортицизм и адреноpause), мужской (андроpause) и женской (меноpause, гиперандрогения) половой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение; меноpause; гиперандрогения; андроpause; адреноpause; соматопause; гипопролактинемия.

THE UNBEARABLE VERSATILITY OF ENDOCRINE AGING

© Robert K. Mikheev^{1*}, Olga R. Grigoryan¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Roman V. Rozhivanov¹, Natalya N. Volevodz^{1,2}, Elena N. Andreeva^{1,3}, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Ageing is multifactorial, genetically and epigenetically programmed biological process. Nowadays ageing is acknowledged as extremely actual scientific, social and demographical problem. Despite the evidence of interactions between ageing and accumulation of endocrine disruptions, the last 150 years of variegated searches for potential endocrine “elixir of longevity” brought contradictive, mutually exclusive and even discouraging results. Fortunately, the discovery of referent laboratory intervals of hormonal blood levels among elderly people improved the overall situation. Traditional treatment of endocrine hormonal deficiency with replacement therapy does not lead to rejuvenation but to potential damage. That’s why it is more accepted to interpret hormonal changes among elderly people not only as aging but specific adaptation for “successful ageing”. The present review contains modern data about endocrine ageing of thyroid gland, adrenal glands (hypercorticism, adrenopause), pituitary gland (somatopause, hypoprolactinemia), male (andropause) and female (menopause, hyperandrogenism) hypogonadism.

KEYWORDS: ageing; menopause; hyperandrogenism; andropause; adrenopause; somatopause; hypoprolactinemia.

ВВЕДЕНИЕ

Освоение клинической специальности «эндокринология» подразумевает овладение навыком правильной интерпретации результатов лабораторных и биохимических анализов органов эндокринной системы в комплексе с топическими данными и клинической картиной. Одной из наиболее распространенных врачебных ошибок является предвзятая оценка уровня гормональных маркеров без учета возрастных особенностей, что опасно с точки зрения снижения качества и продолжительности

жизни у пожилых людей в мире. Согласно информационному бюллетеню ВОЗ от 01.10.2025 г., численность населения Земли в возрасте 60 лет и старше к 2050 г. удвоится и составит в итоге 2,1 млрд человек. Ожидается, что за период с 2020 по 2050 г. численность населения в возрасте 80 лет и старше вырастет практически втрое и достигнет 426 млн человек [1, 2].

Функционирование желез внутренней секреции в периоде угасания имеет свои отличительные черты и особенности у каждого отдельно взятого индивидуума старшего возраста. Общими патогенетическими

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

механизмами, лежащими в основе развития данного процесса, являются [2]: 1) прогрессирующее снижение числа гормонпродуцирующих клеток (пример: снижение выработки тестостерона за счет постепенного снижения числа клеток Лейдига у мужчин); 2) аномалии циркадных ритмов и увеличение/уменьшение суточной амплитуды секреции гормонов (увеличение суточной секреции кортизола за счет вечерней фракции); 3) аномалии сигнала в результате повреждения рецепторов и нарушения работы посредников (нарушения в PI3K/AKT/mTOR, инсулин/ИФР-1 сигнальном пути) [3, 4]. Так, например, возраст-обусловленное снижение секреции ГР (гормона роста) клиницист может понимать под разными ракурсами: с одной стороны — как предиктор ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и саркопении [5] и показанием к инициации терапии гормоном роста, с другой — как своеобразный «иммунитет» от потенциальных злокачественных новообразований [6].

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

По данным исследований, опубликованных Monzani et al. (1996) [7], циркадные ритмы секреции ТТГ отличаются стабильностью вплоть до глубокой старости. В 1980-е и 1990-е годы были инициированы попытки экспериментально обнаружить лабораторные предикторы «старения» щитовидной железы. В 1991 г. по результатам оценки уровня ТТГ в рамках пробы с синтетически аналогом тиреотропин-рилизинг гормона между группами с 11 (2 мужчин и 9 женщин) здоровыми пациентами пожилого (81–94 лет) возраста и 11 (2 мужчин и 9 женщин) пациентов аналогичного возраста с болезнью Альцгеймера [8] не было выявлено каких-либо статистически значимых различий на 20 ($p=0,71$), 30 ($p=0,26$), 45 минутах ($p=0,28$) исследования. В период с 1988 по 1994 гг. по итогам 3 этапа Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, *NHANES III*) [9] в США было обнаружено, что у лиц с отсутствием заболеваний щитовидной железы и выработки аутоантител в анамнезе, достаточным потреблением йода и приемом потенциальных фармакологических дизрапторов уровень ТТГ имеет тенденцию к прогрессивному росту, параллельно возрасту, соответственно лабораторной картине субклинического гипотиреоза на фоне незначительного роста уровня свТ4 и снижения уровня свТ3. Вариабельность медианных и 97,5-перцентильных значений ТТГ составила в группе участников 20–29 лет от 1,26 до 3,56 мЕд/л, в группе 80+ лет — от 1,90 до 7,49 мЕд/л. Результирующее действие комбинации снижения чувствительности тиреотрофов гипофиза к периферическим гормонам щитовидной железы, снижение чувствительности щитовидной железы к низкоактивному ТТГ, а также снижение дейодирования Т4 в Т3 создает у клиницистов соблазн к повальному назначению заместительной терапии левотироксином натрия пожилым пациентам. Такая тактика опасна с точки зрения повышения сердечно-сосудистых рисков у потенциально скомпрометированных в отношении хронических заболеваний пациентов и обуславливает необходимость принятия для пожилых пациентов собственных референсных лабораторных интервалов ТТГ. Согласно клиническим рекомендациям американ-

ской тиреоидологической ассоциации от 2014 г. (ATA, American Thyroid Association) назначение такого рода терапии пожилым пациентам должно проводиться строго с учетом рисков полипрагмазии, коморбидности, «клинических масок» проявлений гипотиреоза и при условии титрования с минимально возможной дозой начальной дозой из расчета 0,3–0,4 мкг/кг/сут [10].

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ

Одним из потенциальных эндокринных геростимулирующих факторов является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В основе данного процесса лежит более раннее время достижения пика секреции кортизола, а также повышение вечернего кортизола со смещением на 1–2 часа назад по сравнению с пациентами молодого возраста [11]. По данным мета-анализа 45 кросс-секционных исследований ($n=1200$) у пациентов пожилого возраста отмечалась более высокая выработка кортизола в ответ на физиологическую и фармакологическую стимуляцию (стрессы, тест с инсулиновой гипогликемией, введение препаратов кортиколиберина, адrenокортикотропного гормона, антагонистов опиоидных рецепторов), а также на подавляющие тесты с дексаметазоном и преднизолоном [12]. Кроме того, по данным Ennis GE et al. (2017), повышение уровня суточной кортизолурии тесно ассоциировалось с риском развития болезни Альцгеймера [13]. По результатам многолетнего (2002–2019 гг.) исследования с применением ПЭТ с флортауципиром (^{18}F) и Питтсбургским соединением В (^{11}C) у постменопаузальных пациенток была обнаружена прямая зависимость между уровнем кортизола в сыворотке в 08:00 утра и выраженностью отложения бета- и тау-амилоида в различных зонах коры головного мозга (по Z-критерию): коре задней части поясной извилины ($0,116 \text{ SD} \pm 0,038$, $p=0,003$), коре углубления верхней височной борозды ($0,050 \text{ SD} \pm 0,022$, $p=0,024$), лобно-латерально-ретроспленальной коре ($0,075 \text{ SD} \pm 0,020$, $p \leq 0,001$) головного мозга [14]. В то же время более низкая суточная секреция кортизола в пожилом возрасте ассоциировалась с большей продолжительностью сна, более низким риском развития саркопении и СД2 [15].

АДРЕНОПАУЗА

Считается, что характер секреции таких надпочечниковых андрогенов, как ДГЭА и ДГЭА-С неоднократно меняется в периоде онтогенеза. После рождения человека уровень ДГЭА и ДГЭА-С, стремительно падает в первые дни жизни и остается сниженным примерно до 6–8 лет жизни, когда за счет созревания сетчатой зоны коры надпочечников (у девочек, как правило, раньше, чем у мальчиков) проявляются такие предваряющие половое созревание симптомы, как: лобковое и подмышечное оволосение, повышение секреции потовых и сальных желёз. Несмотря на то, что в подростковом возрасте у мальчиков основная доля андрогенной секреции приходится на клетки Лейдига, как у мальчиков, так и у девочек, уровень ДГЭА и ДГЭА-С медленно достигает своего пика к третьей декаде жизни, с последующим прогрессивным снижением на 3–5% в год [16]. В итоге, к 50 годам жизни уровень секреции надпочечниковых

андрогенов достигает 40%, к восьмой-девятой декаде жизни — 10–20% от пикового уровня секреции. Несмотря на то, что секреция кортизола не подчинена к такого рода закономерности, данный процесс по аналогии с менопаузой у женщин и андропазузой у мужчин получил название «адренопауза». В конце 1990-х гг. были выдвинуты теории, рассматривающие в качестве триггеров снижения выработки ДГЭА и ДГЭА-С снижение активности 17,20-лиазы [17], атрофию сетчатой зоны коры надпочечников [18], снижение ИФР-1 и ИФР-3 [19, 22].

Благодаря результатам мультисекционного многолетнего эпидемиологического американского «Исследования здоровья женщин по всей стране» (Study of Women's Health Across the Nation, SWAN) в последние годы намечается тенденция к пересмотру ранее сложившихся взглядов на адренопаузу [20]. Было выявлено, что у большинства женщин (85% исследованных) несмотря на общее возраст-зависимое снижение выработки андрогенов, выработка надпочечниковой фракции ДГЭА-С андрогенов росла в течение небольшого периода от ранней перименопаузы до ранней постменопаузы независимо от продукции эстрогенов яичниками, что подтвердилось у женщин как с хирургической менопаузой, так и с интактными яичниками [21].

Физиологическая роль ДГЭА и ДГЭА-С как прекурсоров синтеза андрогенов и эстрогенов вкупе с протективными эффектами в отношении рисков сахарного диабета 2 типа, остеопороза и ожирения у лабораторных животных сформировали предубеждение о данных гормонах, как многообещающих «эликсиров бессмертия» Ното Сариенс [23]. Одной из основных мишеней ДГЭА является ядерный рецептор эстрогена β (ER β). Следующей по силе воздействия мишенью ДГЭА является рецептор андрогена (AR). ДГЭА обладает сродством к AR, которое в два-три раза ниже, чем к ER β . ДГЭА связывается с ER α с константой равновесного связывания (Kis), равной 1,1 мкМ, и с ER β с Kis, равной 0,5 мкМ, с преимущественным агонистическим действием на ER β и EC50, равным примерно 200 нМ. Благодаря внутрикритической регуляции ДГЭА способен оказывать уникальное воздействие, а именно повышать уровень андрогенов, если он снижен до нормы и не превышает необходимого уровня [23]. Количество обзоров относительно терапии прогормонам возраст-ассоциированных патологий невелико, однозначных выводов нет [46, 47]. Неизвестно, улучшают ли добавки с ДГЭА когнитивные способности у пожилых женщин. Из 15 статей, отобранных для полнотекстового анализа, четыре соответствовали критериям включения. Во всех исследованиях ДГЭА вводился в виде пероральной суточной дозы 50 мг, и все они были двойными слепыми. Улучшение когнитивных функций при лечении ДГЭА по сравнению с группой плацебо не наблюдалось ни в одном другом исследовании [48].

На данный момент применение ДГЭА как лекарственного средства разрешено вагинально. В качестве интравагинального средства прастерон был зарегистрирован FDA (2016), EMA (2017) и Министерства здравоохранения Канады (2019). Клинические испытания подтвердили эффективность ДГЭА при ежедневном интравагинальном введении 0,50% (6,5 мг) для лечения вульвовагинальной атрофии и диспареунии. Более того, действие ДГЭА не распространяется на эндометрий;

он действует только во влагалище, а уровень половых стероидов в сыворотке крови остается в пределах биологически низкого диапазона нормы для постменопаузы, что исключает стимуляцию и без того атрофированного эндометрия. Механизмы положительного воздействия ДГЭА на атрофию слизистой оболочки до сих пор неизвестны [24, 25].

АНДРОПАУЗА И ГИПОПРОЛАКТИНЕМΙΑ

Возраст-обусловленное снижение активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин происходит с постепенно увеличивающейся скоростью: в период 24–26 лет — 0,85%/год, с 36 до 70 лет — 1,6%/год, после 70 лет — 1,6%/год [2]. Основополагающими механизмами данного процесса является снижение числа активных клеток Лейдига в яичках (оксидативный стресс, нарушение транспорта холестерина в митохондриях), снижение пульсаторного выброса ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи и усиление периферической конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани вследствие наличия коморбидности (ожирение, АГ, инсулинорезистентность, СД2) [26].

В современной научной литературе, к сожалению, отмечается очень много противоречий в терминологическом описании дефицита тестостерона у мужчин. Термин «мужской гипогонадизм» используется в руководствах по эндокринологии Эндокринного общества (ES) и Австралийского эндокринного общества (AUS) [49–51]. При этом в руководствах по урологии и сексуальной медицине таких ассоциаций, как Международное общество сексуальной медицины (ISSM), Британское общество сексуальной медицины (BSSM), Американская урологическая ассоциация (AUA), как правило, употребляется понятие «синдром дефицита тестостерона», который по сути является синонимом мужского гипогонадизма [28, 49, 52–54]. В МКБ10 синонимом гипогонадизма является диагноз E29.1 — Гипофункция яичек. При этом термины «ADAM» — androgen deficiency adult men, «PADAM» — partial androgen deficiency adult men, «мужской климакс» и «андропауза» являются устаревшими, и по сути неверными, так как не отражают патогенез гипогонадизма, а последние два термина вообще противоречат биологической сути явления. Еще более старым термином является евнухоидизм, который частично отражает биологическую суть явления в случаях развития гипогонадизма до или во время полового развития, но из-за негативного восприятия пациентами в современной медицине этот термин не используется. Наиболее верное определение мужского гипогонадизма это: клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, обусловленным снижением эндокринной функции яичка. Таким образом, наиболее оптимально считать гипогонадизмом только ситуации, при которых уровень тестостерона снижается ниже нормальных значений (по современным данным — ниже 12 нмоль/л) вследствие повреждения центральных или периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГО) или их сочетания. Если нарушена функция яичек без нарушения гипоталамо-гипофизарной функции, то такой гипогонадизм является первичным и гипергонадотропным

(избыточная стимулирующая секреция гонадотропинов нормально функционирующим гипофизом в ответ на снижение продукции тестостерона яичком). Если нарушена гипоталамо-гипофизарная функция без нарушения функции яичек, то такой гипогонадизм является гипогонадотропным и вторичным или третичным в зависимости от исходного поражения гипофиза или гипоталамуса соответственно (снижение продукции тестостерона яичком как результат снижения стимулирующего влияния гипофиза). Если нарушены как гипоталамо-гипофизарная функция, так и функция яичек, то такой гипогонадизм является смешанным. Наиболее типичным примером смешанного гипогонадизма является тот тип гипогонадизма, который развивается по мере старения мужчины, его также называют «возрастной андрогенный дефицит», что менее точно, или «возрастной гипогонадизм», что является верным. И наконец, четвертым вариантом гипогонадизма является тот, который связан с нарушениями механизмов отрицательной обратной связи в системе «гипоталамус-гипофиз-гонады» и развивающийся на фоне метаболических нарушений, таких как ожирение и нарушение углеводного обмена. Это предполагает функциональный характер гипогонадизма и его потенциальную обратимость при устранении сопутствующих негативных факторов в отличие от первичного (гипергонадотропного), вторичного (гипогонадотропного) или смешанного типов гипогонадизма, которые являются органическими и необратимыми [55–56]. Разделение гипогонадизма на органический и функциональный имеет практический смысл: органический гипогонадизм требует лечения с помощью андрогенной терапии, а функциональный гипогонадизм должен лечиться в первую очередь путем устранения или улучшения ассоциированных с ним метаболических нарушений [57–58].

Различные работы последних десятилетий описывают наличие у участников гипотетического дважды подтвержденного лабораторного феномена, клинические проявления которого остаются до сих пор неизученными — гипопролактинемии. С целью увеличения достоверности анализов из числа участников исключались пациенты с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной области в анамнезе, уровнем общего пролактина сыворотки ≥ 35 нг/мл (700 мЕд/л), приемом антипсихотиков, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, агонистов дофамина. Математически рассчитанная вероятность СД2 у мужчин с уровнем общего пролактина сыворотки в пределах референсного интервала 5–34,9 нг/мл (100–698 мЕд/л) составляла 6,3%, при уровне сывороточного пролактина в промежутке 3–4,9 нг/мл (60–98 мЕд/л) — 9,3%, ОР (95% ДИ 1,59 (0,93–2,71), в промежутке 0,3–2,9 нг/мл (6–58 мЕд/л) — 22,7%, ОР 5,45 (95% ДИ 1,78–16,62). При этом лабораторная гипопролактинемия не ассоциировалась с повышением риска развития онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, депрессивных расстройств и общей смертности. Таким образом, в исследовании EMAS в качестве условной «отрезной точки» клинически значимого риска развития СД2 у мужчин европейской популяции было предложено считать уровень сывороточного пролактина 3 нг/мл и ниже (64 мЕд/л и ниже) [29].

ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СДВИГ В СТОРОНУ ОТНОСИТЕЛЬНОГО ПРЕОБЛАДАНИЯ АНДРОГЕНОВ

Репродуктивный период у женщины сменяется периодом менопаузального перехода (т.н. перименопаузальным периодом), за которым следуют менопауза и, далее — постменопауза (ранняя и поздняя) согласно системе STRAW+10. Термин «менопауза» (в пер. с лат. “mens” — месячные и “rausa” — прекращение, остановка) зачастую трактуется лишь как эстрогендефицит-обусловленное прекращение менструаций и утрата репродуктивной функции у женщины. Постменопауза характеризуется «выключением» функции яичников и развитием дефицита эстрогенов. В среднем снижается уровень эстрогенов после наступления менопаузы на 67%, Последующее снижение уровня эстрогенов, наступает через 6–8 лет после наступления менопаузы (еще на 18%) [31]. Снижение основного женского стероида ассоциировано с повышением риска развития возраст-ассоциированных заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни (ЦВБ), СД2, остеопороза и т.д. [31].

В результате, ввиду недостаточности половых женских гормонов, по механизму обратной связи формируется лабораторная картина гипергонадотропного гипогонадизма [32]. Ранний менопаузальный переход — это регулярный цикл с наличием стабильных колебаний его продолжительности (≥ 7 дней), в сочетании со следующими особенностями:

- низкий уровень АМГ;
- колебания уровня эстрогенов и ФСГ;
- снижения уровня ингибина В и прогестерона.

Поздний менопаузальный переход — это уже более грубые нарушения менструального цикла (аменорея ≥ 60 дней), а также:

- низкий уровень АМГ;
- ФСГ ≥ 25 МЕ/л;
- дефицит эстрогена и прогестерона;
- снижение уровня ингибинов А и В [40].

Период раннего менопаузального перехода характеризуется увеличением частоты ановуляторных циклов, атрезией фолликулов или их персистенцией, формированием неполноценного желтого тела, что приводит к постепенному снижению концентрации прогестерона [40]. В период раннего менопаузального перехода наблюдаются колебания уровня ФСГ. Более высокие уровни ФСГ инициируют фолликулогенез до регрессии желтого тела, что приводит к укорочению фолликулярной фазы. Поскольку количество фолликулов продолжает уменьшаться, может наступить задержка, прежде чем появится следующий реагирующий фолликул. Даже при наличии задержек фолликул выделяет высокий уровень эстрадиола. Несмотря на нарушения фолликулогенеза, колебания уровня эстрадиола становятся все более выраженными [41–44] (рис. 1).

В исследованиях SWAN, Penn Ovarian Aging Study и других независимо показано, что средний уровень эстрадиола у женщин в ранней перименопаузе аналогичен уровню у женщин репродуктивного возраста или выше. Эти колебания уровней эстрогенов описываются как «гормональные американские горки» или «гормональный хаос» [41–44].

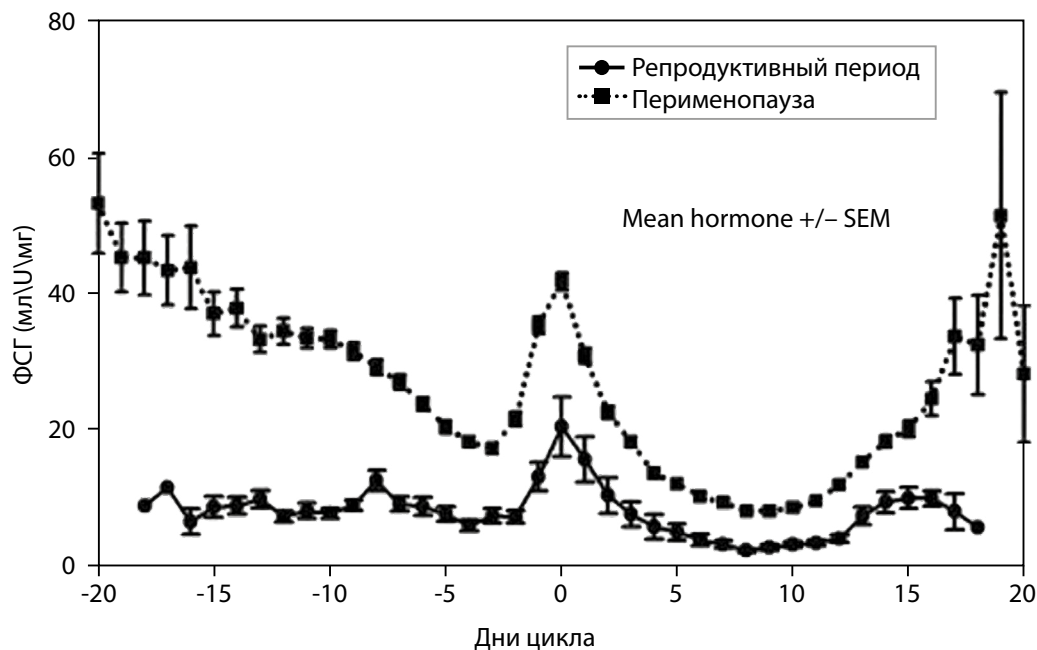


Рисунок 1. Уровни ФСГ в различные периоды жизни женщины.

Постменопауза не характеризуется окончательным затуханием продукции эстрогенов в организме женщин. В данном периоде синтез эстрогенов продолжается, но в значительно более низких концентрациях, чем в репродуктивном периоде, и с другим соотношением фракций. Синтез эстрогенов происходит в основном за счет превращения андростендиона в эстрон (в большей степени; уровень продукции в среднем 42 мкг/сутки, циркулирующий уровень в сыворотке 35 пг/мл) и тестостерона в эстрадиол (уровень циркулирующего эстради-

ола в среднем <20 пг/мл) под воздействием ароматазы. В отличие от быстрого снижения уровней эстрадиола и прогестерона, уровень циркулирующего тестостерона снижается более плавно, вследствие постепенного снижения секреции как надпочечниками, так и яичниками. Концентрация тестостерона в сыворотке крови достигает пика в конце периода полового созревания, после чего сохраняется на стабильном уровне вплоть до 80-летнего возраста. При этом уровень тестостерона остается в пределах референсных значений (рис. 2) [45].

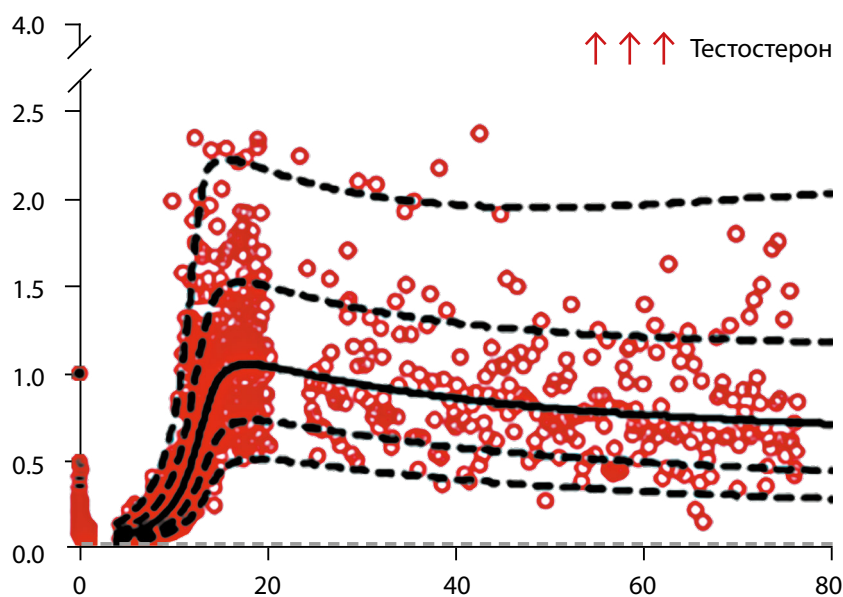


Рисунок 2. Уровень тестостерона в зависимости от возраста женщины.

Концентрация стероидных метаболитов в сыворотке крови женщин в зависимости от возраста от 0,02 до 76,3 лет, $n=1176$. Сплошными линиями обозначены медианы, а пунктирными — 2,5, 16, 84 и 97,5 процентиля (что соответствует ± 1 и ± 2 стандартным отклонениям (SD) соответственно). Серые пунктирные линии показывают пределы обнаружения. Значения, превышающие $+2$ SD, обозначены знаком $\uparrow$. Уровень прогестерона в сыворотке крови 96 женщин в возрасте 13 лет был измерен в диапазоне от 2,7 до 80 нмоль/л. Анализ на стероидные гормоны продолжался 52 года. Концентрации, которые не поддавались определению или были ниже LOD, были заменены на соответствующие значения LODs/2. **Расчетное свободное время T (FT), $n=1119$ [45].

Менопаузальная гормонотерапия (МГТ) позволяет эффективно купировать симптомы климактерического синдрома, а также отсрочить развитие отдаленных последствий дефицита эстрогенов. При выборе терапии соблюдаются принципы современной концепции персонализации менопаузальной гормональной терапии. Начало системной МГТ необходимо рассматривать у женщин в возрасте менее 60 лет и с длительностью постменопаузы менее 10 лет. Оптимальное время для старта МГТ — период пери- и ранней постменопаузы. Отсутствуют возрастные ограничения при назначении локальной терапии эстрогенами (эстриолом) симптомов ГУМС. Терапевтическая цель заключается в использовании наиболее подходящей минимальной эффективной дозы МГТ в соответствии с целями лечения. Индивидуализация МГТ (выбор дозы, лекарственной формы, препарата, его состава, режима использования) проводится с учетом возраста пациентки, стадии репродуктивного старения, гинекологических заболеваний, коморбидных состояний, предпочтений женщины [33].

В 2025 г. была опубликована Объединенная позиция российских экспертов по вопросу клинического значения гиперандрогении у женщин в ранней постменопаузе [34], которая подчеркнула, что:

- 1) на фоне дефицита прогестерона в период менопаузального перехода и быстрых темпов снижения уровня эстрогенов в период ранней постменопаузы, при продолжающейся выработке андрогенов в яичниках и надпочечниках происходит формирование физиологического сдвига в сторону относительного преобладания андрогенов в ранней постменопаузе. При этом абсолютные значения тестостерона соответствуют референсным для стадии репродуктивного старения;
- 2) физиологический сдвиг в сторону относительного преобладания андрогенов в постменопаузе ассоциирован с увеличением последующего риска развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний;
- 3) необходимо учитывать факт формирования физиологического сдвига в сторону относительного преобладания андрогенов в ранней постменопаузе при определении тактики ведения пациенток. Наличие в арсенале практикующих врачей стратегии, позволяющей положительно влиять на звенья патогенеза метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, может оказать существенное положительное влияние на состояние здоровья женщин в постменопаузе.

С 1992 г. по настоящее время проводится крупное международное эпидемиологическое исследование World Health Initiative (WHI), долгосрочными задачами которого являются изучение потенциального влияния МГТ на риски соматической заболеваемости и на ожидаемую продолжительность жизни. Изначально в исследование были включены 161 808 женщин в возрасте 50–79 лет различной расовой (европеоиды, афроамериканки, азиатки, океаноиды) принадлежности с различным уровнем образования и доходов. Согласно последнему ежегодному отчету от 15 февраля 2025 г. в рамках исследования продолжают наблюдаться 42 630 пациенток в возрасте 75+ лет, из которых: в возрасте 75–79 лет — 1566 чел. (3,7%); 80–84 лет — 13 064 чел. (30,6%); 85–89 лет — 14 780 чел. (34,7%); 90–94 лет — 9098 чел. (21,3%);

95–108 лет — 4122 чел. (9,7%). Полученные результаты являются многообещающими с точки зрения поисков геропротективных механизмов влияния МГТ и дальнейшего продвижения данного вида терапии для более широких выборок пациенток [35].

СОМАТОПАУЗА

В связи с возрастным ослаблением пульсационных выбросов и снижения суточной амплитуды выработки СТГ у пожилых пациентов наблюдается медленное снижение выработки ИФР-1. Общеизвестно, что ось СТГ/ИФР-1 отвечает за поддержание процессов репарации и пролиферации клеток (особенно хрящевой и костной ткани), антиоксидантной и митохондриальной защиты пластичности головного мозга и сохранению когнитивных функций [36, 37]. В то же время по результатам изучения 440 000 участников было установлено, что как сниженный, так и повышенный уровень ИФР-1 (по сравнению с возрастными нормами) ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистой смертности, деменции, СД2, остеопоротических событий и смертности от онкологических заболеваний по типу U-образной кривой [38]. У пациентов в когорте 63–74 лет при понижении уровня ИФР-1 по сравнению с пациентами группы 37–50 лет с аналогичной лабораторной картиной риск смертности, деменции, СД2 и остеопороза был на 20, 50, 10, 6% соответственно. В то же время повышенный уровень ИФР-1 у пациентов в когорте 63–74 лет приводил к повышению риска развития деменции, сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 на 25, 18, 10% соответственно [2, 38].

Предпринятые в 1990 г. попытки назначения препаратов гормона роста в дозе 30 мг/кг 3 раза в неделю подкожно у мужчин в возрасте 61–81 лет с уровнем ИФР-1 в нижней трети референсного возрастного диапазона способствовало в первые месяцы терапии помимо увеличения уровня ИФР-1, увеличению тощей массы тела в среднем на 8,8%, увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника на 1,6% с последующим снижением до исходных значений в 6 месяцев [39].

В связи с отсутствием однозначных данных за влияние активности соматотропной оси на течение старения, наличием широкого спектра побочных эффектов (карпальный туннельный синдром, гинекомастия, гипергликемия, отеки) от терапии препаратами гормона роста, а также отсутствие зарегистрированных в РФ препаратов ИФР-1 для проведения безопасной геропротективной терапии препаратами гормона роста, ИФР-1 и их комбинацией не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе и в ближайшей перспективе задача по гормональному управлению старением остается малоосуществимой. Важным шагом к решению данной задачи могло бы стать определение лабораторных референсных интервалов в различных «подкогортах» пациентов старшего возраста (61–70, 71–80, 81–90, 91–100, 100+ лет) на основании результатов рационально организованных мультикогортных международных эпидемиологических исследований с созданием и поддержкой геронтологических регистров в масштабах народонаселения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проводится в рамках государственного задания: «Изучение фундаментальных механизмов овариальной гиперандрогении, оптимизация комплексной диагностики и персонализация лечения для снижения кардиометаболических рисков и активного долголетия», регистрационный номер 126022417901-3.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Информационный бюллетень ВОЗ «Старение и здоровье» от 01 октября 2025 года. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health?ysclid=mkwad6p9ml625390880> [Fact sheet of WHO «Ageing and health», 1st October 2025 // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health?ysclid=mkwad6p9ml625390880>]
2. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Kopp PA. & (Eds.). *Williams textbook of endocrinology* (15th ed.). Elsevier Science – pp. 1862. 2024. ISBN-10: 0323932304
3. Veldhuis JD. Aging and hormones of the hypothalamo-pituitary axis: gonadotropic axis in men and somatotrophic axes in men and women. *Ageing Res Rev.* 2008;7(3):189-208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.12.005>
4. Ji Z, Liu GH, Qu J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging. *J Genet Genomics.* 2022;49(4):287-298. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.11.005>
5. Iglesias P. Muscle in Endocrinology: From Skeletal Muscle Hormone Regulation to Myokine Secretion and Its Implications in Endocrine-Metabolic Diseases. *J Clin Med.* 2025;14(13):4490. Published 2025 Jun 25. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14134490>
6. Laron Z, Werner H. Congenital IGF-1 deficiency protects from cancer: lessons from Laron syndrome. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(9):e220394. Published 2023 Jul 28. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0394>
7. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, et al. Age-related modifications in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Res.* 1996;46(3):107-112. doi: <https://doi.org/10.1159/000185005>
8. Albert M, Jenike M, Nixon R, Nobel K. Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry.* 1993;33(4):267-271. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90293-m](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90293-m)
9. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-499. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
10. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
11. Sherman BM, Pfohl B, Winokur G. The correspondence of plasma ACTH and cortisol before and after dexamethasone in healthy and depressed subjects. *Psychiatr Med.* 1985;3(1):41-52
12. Otte C, Hart S, Neylan TC, Marmar CR, Yaffe K, Mohr DC. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(1):80-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.002>
13. Ennis GE, An Y, Resnick SM, Ferrucci L, O'Brien RJ, Moffat SD. Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. *Neurology.* 2017;88(4):371-378. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003537>
14. Salardini A, Himali JJ, Abdullah MS, et al. Elevated serum cortisol associated with early-detected increase of brain amyloid deposition in Alzheimer's disease imaging biomarkers among menopausal women: The Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement.* 2025;21(4):e70179. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.70179>
15. Liu F, Yang Q, Yang K, et al. Cortisol Circadian Rhythm and Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2025;16(1):e13727. doi: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13727>
16. Papadopolou-Marketou N, Kassi E, Chrousos GP. Adrenal Androgens and Aging. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; January 18, 2023
17. Baulieu EE. Androgens and aging men. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;198(1-2):41-49. doi: [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(02\)00367-2](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(02)00367-2)
18. Parker CR Jr. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging. *Steroids.* 1999;64(9):640-647. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(99\)00046-x](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(99)00046-x)
19. Yen SS, Laughlin GA. Aging and the adrenal cortex. *Exp Gerontol.* 1998;33(7-8):897-910. doi: [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(98\)00046-1](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(98)00046-1)
20. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3760-3767. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8741>
21. Lasley BL, Crawford SL, Laughlin GA, et al. Circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women who underwent bilateral salpingo-oophorectomy during the menopausal transition. *Menopause.* 2011;18(5):494-498. doi: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fb53fc>
22. Lasley BL, Crawford S, McConnell DS. Adrenal androgens and the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):467-475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.06.001>
23. Chen F, Knecht K, Birzin E, Fisher J, Wilkinson H, et al. Direct agonist/antagonist functions of dehydroepiandrosterone. *Endocrinology.* 2005;146:4568-4576. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2005-0368>
24. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, Portman DJ, Koltun W, et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric.* 2015;18:590-607. doi: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.992012>
25. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Cusan L, Girard G, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause.* 2015;22:1289-1295. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000470>
26. Чернова М.О., Роживанов Р.В., Роживанова Е.Р., Есауленко Д.И. Оценка влияния коррекции углеводного обмена и массы тела на эндогенную продукцию тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и синдромом гипогонадизма. // *Вестник репродуктивного здоровья.* — 2024. — Т.3. — №2. — С.33-40. [Chernova MO, Rozhivanov RV, Rozhivanova ER, Yesaulenko DI. The influence of correction of carbohydrate metabolism and body weight on endogenous testosterone production in men with type 2 diabetes mellitus, obesity and hypogonadism. *Bulletin of Reproductive Health.* 2024;3(2):33-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/brh12711>
27. Huhtaniemi IT, Wu FCW. Ageing male (part I): Pathophysiology and diagnosis of functional hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(4):101622. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101622>
28. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
29. Han TS, Antonio L, Bartfai G, et al. Evidence-based definition of hypoprolactinemia in European men aged 40-86 years: the European male ageing study. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(6):1097-1107. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09890-0>
30. Bhasin S, Lincoff AM, Basaria S, et al. Effects of long-term testosterone treatment on cardiovascular outcomes in men with hypogonadism: Rationale and design of the TRAVERSE study. *Am Heart J.* 2022;245:41-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.11.016>
31. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщин», Москва, 2025 // https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/117_3 [Clinical recommendation «Menopause and female climacteria», Moscow, 2025 (In Russ.)]

32. Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Ужегова Ж.А. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина с рождения до старости: в фокусе Институт репродуктивной медицины ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2025. — Т.71. — №1. — С.4-9. [Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Absatarova YuS, Uzhogova ZhA. Gynecological endocrinology and reproductive medicine from birth until the senescence: focus on the Reproductive Medicine Institute of the National Research Centre for Endocrinology. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):4-9. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/probl13534>
33. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. др. Клинические рекомендации РОАГ «Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Версия 2025 года» // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т.4. — №4. — С.21-37. [Adamyan LV, Andreeva EN et al. Clinical recommendations of RSOG "Menopause and climacteric period among females. Version of year 2025". *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(4):21-37. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/brh12782>
34. Объединенная позиция российских экспертов по вопросу клинического значения гиперандрогении у женщин в ранней постменопаузе. // *Акушерство и гинекология*. — 2025. — №5. — С. 201-206. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2025.118> [Editorial T. Joint position of russian experts on the clinical significance of hyperandrogenism in early postmenopausal women // *Obstetrics and Gynecology*. - 2025. - N. 5. - P. 201-206. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2025.118> (In Russ.)] <https://www.whi.org/docs/2025-Annual.pdf> // Women's Health Initiative 2025 Annual Progress Report
36. Илющенко А.К., Мачехина Л.В., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т.20. — №2. — С.149-157. [Ilyushchenko AK, Machehina LV, Strazhesko ID, Tkacheva ON. The role of IGF-1/GH in the aging process and the development of age-related diseases. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):149-157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12934>
37. van Bunderen CC, Deijen JB, Drent ML. Effect of low-normal and high-normal IGF-1 levels on memory and wellbeing during growth hormone replacement therapy: a randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):135. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0963-2>
38. Zhang WB, Ye K, Barzilai N, Milman S. The antagonistic pleiotropy of insulin-like growth factor 1. *Aging Cell*. 2021;20(9):e13443. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.13443>
39. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990;323(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230101>
40. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012; 19(4): 387-395
41. Prior JC 1998 Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 19:397-428
42. Santoro N, Lasley B, McConnell D, Allsworth J, Crawford S, et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2622-31. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031578>
43. Verrilli L, Berga SL. What Every Gynecologist Should Know About Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(4):720-734. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000578>
44. Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, Magraith K, Ebeling PR, Jane F, Islam RM. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517-536. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2258783>
45. Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, Petersen JH, Busch AS, et al. Sex- and age-specific reference intervals of 16 steroid metabolites quantified simultaneously by LC-MS/MS in sera from 2458 healthy subjects aged 0 to 77 years. *Clin Chim Acta*. 2024;562:119852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119852>
46. Samaras N, Papadopoulou M, Samaras D, Ongaro F. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *CIA*. 2014;1175. doi: <https://doi.org/10.2147/cia.s48918>
47. Lois K, Kassi E, Prokopiou M, Chrousos G.P. Adrenal Androgens and Aging. [Updated 2014 Jun 18]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al. (editors). *Endotext* [электронный ресурс]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Доступно по: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279006/>
48. Sultana F, Davis SR, Islam RM. Effect of dehydroepiandrosterone therapy on cognitive performance among postmenopausal women: a systematic review of randomized clinical trial data. *Menopause*. 2023;30(11):1167-1173. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002251>
49. Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(3):526-540. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.760>
50. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715-44
51. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust* 2016;205:173-8
52. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, et al. The International Society for Sexual Medicine's process of care for the assessment and management of testosterone deficiency in adult men. *J Sex Med* 2015;12:1660-86
53. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, et al. British Society for Sexual Medicine guidelines on adult testosterone deficiency, with statements for UK practice. *J Sex Med* 2017;14:1504-23
54. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-432. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>
55. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>
56. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-1516. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
57. Grossmann M, Matsumoto AM. A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):1067-1075. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>
58. Mazzola CR, Katz DJ, Loghmanieh N et al. Predicting biochemical response to clomiphene citrate in men with hypogonadism. *J Sex Med* 2014; 11: 2302

Рукопись получена: 01.04.2026. Одобрена к публикации: 28.04.2026. Опубликовано online: 30.08.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михеев Роберт Константинович**, к.м.н. [Robert K. Mikheev, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: mikheev.robert@endocrincentr.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: grigoryan.olga@endocrincentr.ru

Волеводз Наталья Никитична, д.м.н. [Natalya N. Volevodz, MD, Doctor of Sciences];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; SPIN-код: 1127-0933; e-mail: nnvovodz@mail.ru

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

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: prof.andreeva@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];

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

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Григорян О.Р., Волеводз Н.Н., Роживанов Р.В., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А. Эндокринные аспекты старения человека // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №4. — С. 106-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13774>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Rozhivanov RV, Volevodz NN, Andreeva EN, Melnichenko GA. The unbearable versatility of endocrine aging. *Problems of Endocrinology*. 2026;72(4):106-114. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13774>