

Том 69 №3 2023
2023 VOL. 69 ISS. 3

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

Problems of Endocrinology

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Научно-практический
рецензируемый журнал

ЭНЦ

Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



WWW.PROBL-ENDOJOURNALS.RU

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» 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

Проблемы Эндокринологии

Том 69, №3

Май-Июнь

2023

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2019

0,937**КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:**

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11

ЭФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ

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 Е.В. Селиверстова

Дизайн обложки А.Н. Чулин

Сдано в набор 22.05.2023 г.

Подписано в печать 30.06.2023 г.

Формат 60Х90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 2500 экз.

Отпечатано с готовых диалозитивов

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 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»

в любом отделении Почты России

71462 – для индивидуальных подписчиков

71463 – для предприятий и организаций

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., академик РАН (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик 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., д.м.н., проф. (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)

БЕЛЪЦЕВИЧ 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., член-корр. РАН (Москва, РФ)

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

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

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

УГРЮМОВ М.В., академик 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 N.P.H., проф. (Германия)

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

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

FOUNDERS & PUBLISHER

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 2021	0.6
	SJR 2021	0.135
	SNIP 2021	0.365

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 standarts by:
ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors
WAME – World association of medical editors
COPE – Committee on publication ethics
ORI – The office of research integrity
CSE – Council of science editors
EASE – European Association of Science Editors
See journal's code of conduct:
<https://probl-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

Problems of Endocrinology

Vol. 69 Issue 3

May-June

2023

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. Romyantsev, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

RESPONSIBLE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL	
Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, Т.Б. Белоцерковская ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТРАЕКТОРИИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ	4	Pigarova E.A., Vorotnikova S.Y., Belotserkovskaya T.B. EDUCATIONAL TRAJECTORIES OF THE ENDOCRINOLOGICAL SERVICE: THE RESULTS OF A SURVEY	
ОНКОЭНДОКРИНОЛОГИЯ		ONCOENDOCRINOLOGY	
З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Ф.М. Абдулхабилова, Д.Г. Бельцевич, Н.М. Малышева, А.А. Михеенков ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИТОНИНА В СМЫВАХ ИЗ ПУНКЦИОННОЙ ИГЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	9	Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Kolesnikova G.S., Abdulhabirova F.M., Beltsevich D.G., Malysheva N.M., Mikheenkov A.A. CALCITONIN MEASUREMENT IN FINE-NEEDLE WASHOUT FLUIDS IN DETECTING MEDULLARY THYROID CANCER	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		CLINICAL ENDOCRINOLOGY	
Г.С. Колесникова, Н.М. Малышева, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Г.А. Мельниченко ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ПРОЛАКТИНА ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП	16	Kolesnikova G.S., Malysheva N.M., Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Melnichenko G.A. DETERMINATION OF PROLACTIN REFERENCE INTERVALS IN DIFFERENT AGE GROUPS	
Е.А. Ильичева, И.А. Шурьгина, Н.Н. Дремина, Г.А. Берсенев, Е.Г. Григорьев РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ВИТАМИН D РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ СПОРАДИЧЕСКОМ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ	24	Ilyicheva E.A., Shurygina I.A., Dremina N.N., Bersenev G.A., Grigoryev E.G. THE ROLE OF CALCIUM SENSITIVE AND VITAMIN D RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF SPORADIC MULTIPLE PARATHYROID GLAND DISEASE	
М.А. Дудина, А.А. Савченко, С.А. Догадин, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК КРОВИ И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ CD25 У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ РАДИОНУКЛИДНОГО ЛЕЧЕНИЯ	35	Dudina M.A., Savchenko A.A., Dogadin S.A., Borisov A.G., Belenyuk V.D. THE FEATURES OF REGULATORY T-BLOOD CELLS SUBPOPULATION AND THE LEVEL OF CD25 EXPRESSION IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE IN DYNAMICS AFTER RADIOACTIVE IODINE THERAPY	
А.С. Шутова, Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, М.А. Кутин, Е.А. Пигарова СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА	44	Shutova A.S., Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y., Kutin M.A., Pigarova E.A. MODERN CONCEPTS OF GENETIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF PROLACTIN-SECRETING PITUITARY ADENOMAS	
М.С. Шеремета, М.О. Корчагина, Р.М. Гусейнова, Т.Е. Шмидт, К.С. Нижегородова, Н.Ю. Свириденко, Г.А. Мельниченко АЛЕМТУЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА	51	Sheremeta M.S., Korchagina M.O., Guseynova R.M., Shmidt T.E., Nizhegorodova K.S., Sviridenko N.Y., Melnichenko G.A. ALEMTUZUMAB-INDUCED GRAVES' DISEASE	
А. Шевэ, А.Р. Елфимова, Д.Г. Бельцевич КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ	58	Chevas A., Elfimova A.R., Beltsevich D.G. PRIMARY BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES	
БОЛЕЗНИ КОСТНОЙ И ЖИРОВОЙ ТКАНИ		BONES & ADIPOSE TISSUES DISEASES	
О.Р. Шабутдинова, А.Р. Даутов, А.А. Самков, А.В. Кононенко, А.Ф. Саргалиев, А.Р. Давлетшин, П.А. Андросова, К.Р. Зарбева, Д.А. Торшхоева, У.А. Рахмонкулов, А.А. Афанасьев СЕМАГЛУТИД — ЭФФЕКТИВНОСТЬ В СНИЖЕНИИ ВЕСА И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ SUSTAIN, PIONEER, STEP	68	Shabutdinova O.R., Dautov A.R., Samkov A.A., Kononenko A.V., Sargaliev A.F., Davletshin A.R., Andresova P.A., Zarbeeva K.R., Torshkhoeva D.A., Rakhmonkulov U.A., Afanasyev A.A. SEMAGLUTIDE — EFFECTIVENESS IN WEIGHT LOSS AND SIDE EFFECTS WHEN USED ACCORDING TO STUDIES BY SUSTAIN, PIONEER, STEP	
Е.А. Зацепина, В.С. Самойлов, А.П. Волюнкина, А.В. Степаненко, Е.Е. Новичихина ОПЫТ УСПЕШНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РУКАВНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С СОЛЬТЕРЯЮЩЕЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ	83	Zatsepina E.A., Samoilov V.S., Volynkina A.P., Stepanenko A.V., Novichikhina E.E. EXPERIENCE OF SUCCESSFUL LAPAROSCOPIC SLEEVE RESECTION OF THE STOMACH AND TREATMENT OF MORBID OBESITY IN A PATIENT WITH A CLASSIC FORM OF CONGENITAL ADRENAL DYSFUNCTION	
РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ		REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY	
Р.К. Михеев, Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Е.В. Шереметьева, Ю.С. Абсаратова, Н.Н. Волеводз, Е.В. Логинова ОСОБЕННОСТИ РЕПЛИКАТИВНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ НЕЯТРОГЕННОГО ГИПЕРГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА	90	Mikheev R.K., Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Sheremetyeva E.V., Absatarova Y.S., Volevodz N.N., Loginova E.V. FEATURES OF AGING REPLICATIVE AND BIOCHEMICAL ASPECTS AMONG FEMALES WITH NON-IATROGENIC HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM	
К.И. Шарафутдинова, В.С. Шляпина, А.И. Баева, А.А. Тимуршин, И.Э. Сабанаева, А.Г. Накиева, М.Ф. Калашникова, М.Н. Хабиров САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ	103	Sharafutdinova K.I., Shlyapina V.S., Baeva A.I., Timurshin A.A., Sabanaeva I.E., Nakieva A.G., Kalashnikova M.F., Khabibov M.N. DIABETES MELLITUS AND THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS	
ЮБИЛЕЙ		JUBILEE GREETINGS	
В.В. Салухов, С.Б. Шустов ПРОФЕССОР Д.Я. ШУРЫГИН — ОСНОВОПОЛОЖНИК ВОЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)	111	Salukhov V.V., Shustov S.B. PROFESSOR D.YA. SHURYGIN — THE FOUNDER OF MILITARY ENDOCRINOLOGY (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)	

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТРАЕКТОРИИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ

© Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, Т.Б. Белоцерковская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Учитывая социально-экономические, политические и эпидемиологические изменения в субъектах Российской Федерации, вопрос модернизации подготовки медицинских кадров и планирования обеспечения медицинских организаций квалифицированными специалистами остается крайне важным в течение нескольких лет. Проведенный анализ анкетирования показал, что в настоящее время высокоактуальный вопрос кадрового обеспечения населения врачами-эндокринологами и врачами детскими эндокринологами не имеет однозначного эффективного решения. Приведенные меры по реорганизации образовательной среды требуют дополнительного пересмотра и коррекции для наиболее результативной работы сферы медицинского образования. В конечном итоге данные мероприятия скажутся на повышении уровня подготовки специалистов, улучшении кадровой ситуации в субъектах Российской Федерации и повышении качества оказания медицинской помощи населению страны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинское образование; подготовка кадров; эндокринологическая служба; опрос; анкетирование; дополнительное профессиональное образование.

EDUCATIONAL TRAJECTORIES OF THE ENDOCRINOLOGICAL SERVICE: THE RESULTS OF A SURVEY

© Ekaterina A. Pigarova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Tatyana B. Belotserkovskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Given the socio-economic, political and epidemiological changes in the regions of the Russian Federation, the issue of modernizing the training of medical personnel and planning to provide medical organizations with qualified specialists has remained extremely important for several years. The analysis of the survey showed that at present the highly topical issue of staffing the population with endocrinologists and pediatric endocrinologists does not have an unambiguous effective solution. The above measures to reorganize the educational environment require additional revision and correction for the most effective work in the field of medical education. Ultimately, these activities will have an impact on improving the level of training of specialists, improving the personnel situation in the constituent entities of the Russian Federation and improving the quality of medical care for the population of the country.

KEYWORDS: medical education; personnel training; endocrinological service; survey; questioning; additional professional education.

С учетом социально-экономических, политических и эпидемиологических изменений в субъектах Российской Федерации вопрос модернизации подготовки медицинских кадров и планирования обеспечения медицинских организаций квалифицированными специалистами остается крайне важным в течение нескольких лет. Современные тенденции диктуют необходимость пересмотра образовательных стандартов в сфере здравоохранения как при подготовке врачей первичного звена, так и среднего медицинского персонала ввиду сохраняющегося кадрового дефицита [1]. Эндокринологическая служба Российской Федерации в настоящее время претерпевает ряд изменений, направленных на улучшение обеспечения населения врачами-эндокринологами и врачами детскими эндокринологами, а также повышение качества оказываемой помощи взрослому и детскому населению.

Недостаточная укомплектованность регионов врачами-эндокринологами и врачами детскими эндокринологами имеет различные причины [2]. Несомненно, качество высшего и среднего медицинского образования, система профессиональной переподготовки и повыше-

ния квалификации в рамках непрерывного медицинского образования являются одними из основополагающих факторов, потенциально позволяющих решить проблему кадрового обеспечения работниками здравоохранения в целом и профильными врачами в частности [3].

Анализ кадровой ситуации по профилю «эндокринология/детская эндокринология» проводится на основе оценки штатного состава региона в разрезе выделенных и занятых ставок врачей-эндокринологов и врачей-детских эндокринологов, а также количества физических лиц с использованием нормативных данных федеральной службы государственной статистики (РОССТАТ) статистических форм №30. По данным РОССТАТ, дефицит ставок врачей-эндокринологов наблюдался на начало 2022 г. в 55 регионах, суммарно 930,83 ставки, при этом дефицит ставок врачей детских эндокринологов — в 74 регионах, суммарно 411,5 ставки.

В целях определения возможных путей модернизации образовательной системы и улучшения качества обучения врачей первичного звена, врачей-специалистов и среднего медицинского персонала проведены



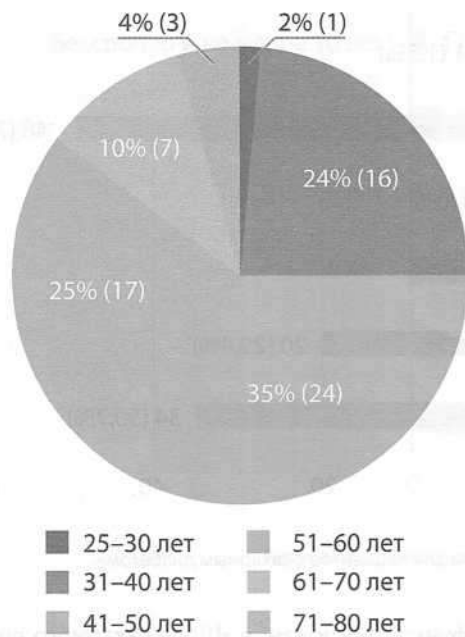


Рисунок 1. Возрастной состав участников опроса.

сбор и анализ мнения работников здравоохранения в субъектах РФ о нынешней ситуации в образовательной среде. В рамках данного исследования разработан и предложен участникам анкетный опрос, позволяющий определить основные проблемы профессионально-квалификационного потенциала медицинских работников и возможные пути решения выявленных проблем. В опросе приняли участие 67 человек. Чуть более половины из них (50,7%) — работники высших учебных заведений, 32,8% — врачи государственных клиник, 9% — врачи государственных поликлиник, основными местами работы остальных участников опроса стали НИИ, частные медицинские организации. По основной специальности подавляющее количество респондентов — врачи-эндокринологи (97%), врачи детские эндокринологи (3%). Распределение респондентов по возрастам представлено на рис. 1.

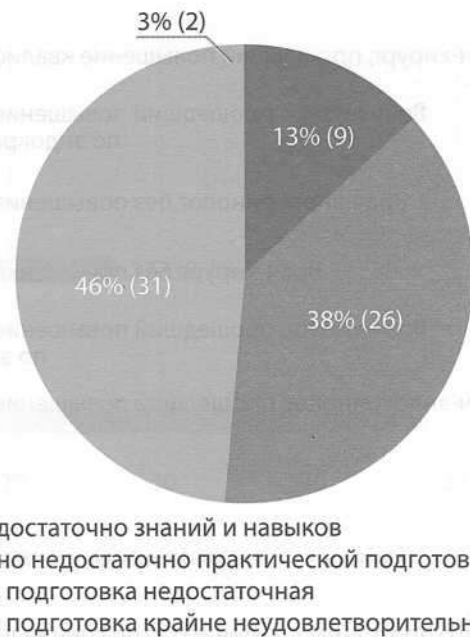


Рисунок 2. Достаточность объема знаний и практических навыков у выпускников медицинских образовательных учреждений.

Согласно полученным данным, большинство респондентов считают недостаточным уровень подготовки выпускников специалитета по вопросам эндокринологии как с теоретической, так и с практической (46%) стороны, примерно равное количество подчеркнули, что существует нехватка практических знаний в эндокринологии (38%), 13% человек посчитали, что подготовка кадров по программам специалитета в области эндокринологии достаточная, остальные участники опроса крайне не удовлетворены уровнем подготовки выпускников специалитета (рис. 2).

Более 85% опрошенных считают необходимым изучение в рамках освоения программы специалитета таких тематик, как сахарный диабет 1 и 2 типа, патология щитовидной железы, патология гипофиза и гипоталамуса, патология надпочечников, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, ожирение, а также неотложные состояния в эндокринологии (рис. 3).



Рисунок 3. Тематики эндокринологии обязательные к изучению в рамках подготовки по программе специалитета.



Рисунок 4. Оптимальный уровень подготовки врача кабинета «Школа для пациентов с сахарным диабетом».

Говоря о программах ординатуры по специальностям «Терапия» и «Общая врачебная практика», большинство респондентов (почти 90%) считают необходимым включение эндокринологии как отдельной дисциплины для изучения, при этом практически половина из них нашли оптимальным объем изучения «Эндокринологии» 144 и более академических часов. Практически аналогичным образом распределились мнения относительно наполнения дисциплины в рамках освоения программ ординатуры, чуть менее 20% участников посчитали необходимым включение тем о наследственных эндокринопатиях и редких формах сахарного диабета, остальные тематики, по мнению отвечавших, сходны с таковыми в рамках освоения программ специалитета.

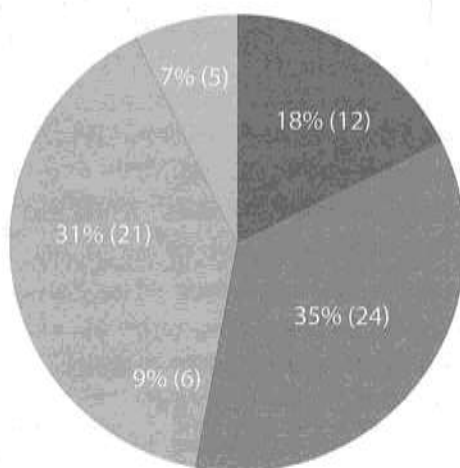
Немаловажной составляющей высокого качества оказываемой пациентам с эндокринной патологией помощи ввиду широкой распространенности заболеваний

является функционирование «Школ сахарного диабета». В этой связи опрос содержал ряд вопросов, касающихся медицинского персонала, осуществляющего работу такой структуры. Так, в ходе опроса выяснено, что, по мнению анкетированных, обучение пациентов в «Школе сахарного диабета» должен осуществлять врач-эндокринолог, прошедший курсы повышения квалификации по соответствующей тематике длительностью не менее 36 академических часов (46% опрошенных). При этом практически половина (47%) считают необходимым для врача-эндокринолога обучение в рамках повышения квалификации по программе «Помповая инсулинотерапия» в объеме 36 академических часов, в то время как 25% нашли необходимым объем обучения по данной тематике в размере не менее 72 ч (рис. 4).

Отмечено, что большинство участников анкетного опроса находят возможным проведение части занятий с пациентами в «Школе сахарного диабета» медицинской сестрой, прошедшей соответствующее обучение. По вопросу необходимого объема подготовки медицинской сестры мнения разделились следующим образом: 34% сочли необходимым изучать данный вопрос в течение 36 ч, практически такое же количество участников посчитали оптимальным объем 72 академических часа, почти 18% респондентов не видят необходимости в подготовке медицинской сестры «Школы сахарного диабета» более 18 ч.

Помощь пациентам, имеющим осложнения сахарного диабета, является неотъемлемой частью работы эндокринологической службы, а потому вопросы организации функционирования кабинетов «Диабетической стопы» очень актуальны. Так, участниками опроса было определено, что прием в кабинете «Диабетической стопы» должны вести либо врач-эндокринолог, либо врач-хирург, прошедшие курсы повышения квалификации по соответствующей теме, при этом обучение должно быть длительностью 36–72 академических часа, по мнению большинства участников анкетирования (рис. 5).

Несмотря на проводимые в сфере медицинского образования реформы, а именно увеличение доли целевых мест для обучения по программам ординатуры, в том числе по специальностям «Эндокринология» и «Детская эндокринология», данная мера не является



- 18 академических часов
- 36 академических часов
- 54 академических часа
- 72 академических часа
- 108 академических часов

Рисунок 5. Необходимая длительность обучения в рамках повышения квалификации медицинских сестер по программе «Школа для пациентов с сахарным диабетом».

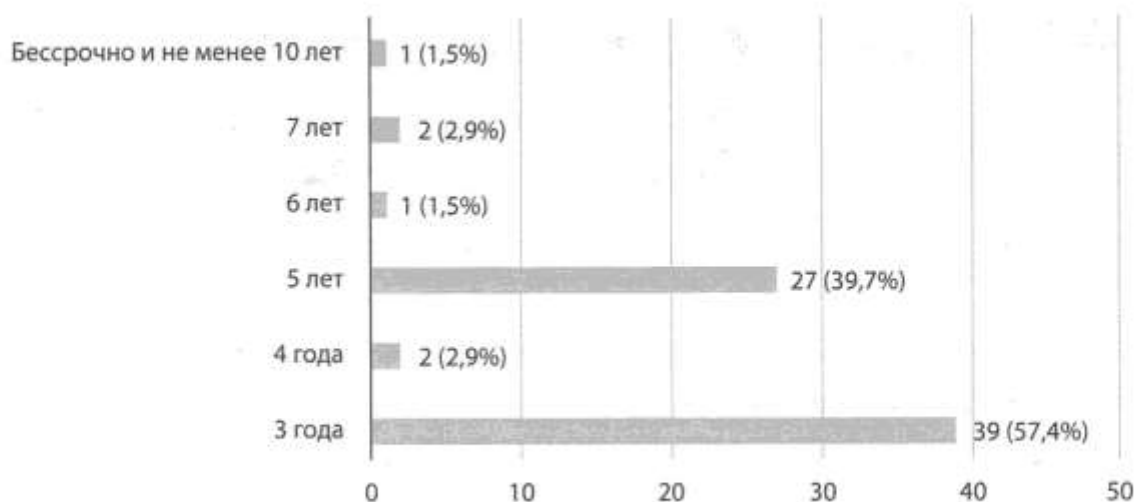


Рисунок 6. Длительность периода трудоустройства по целевому договору.

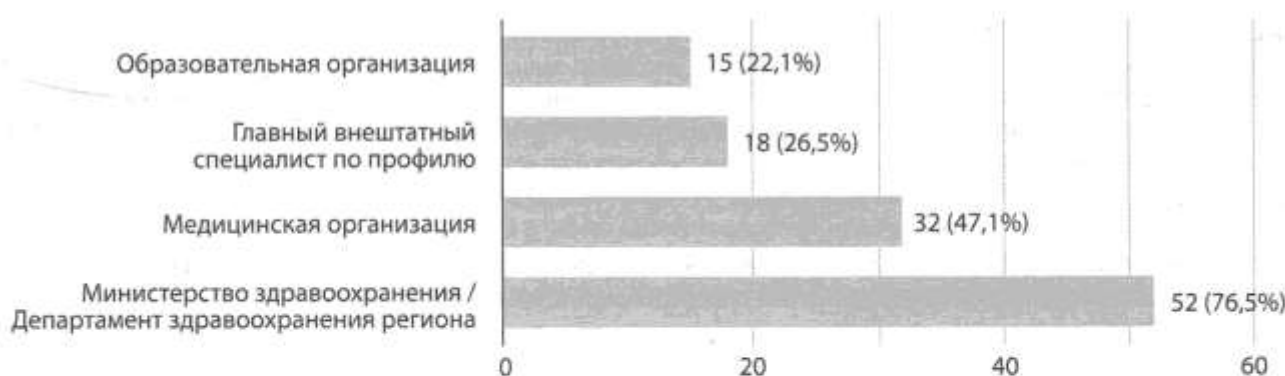


Рисунок 7. Структуры, которые должны контролировать трудоустройства выпускников по целевому договору.

универсальной для решения проблемы недостаточной укомплектованности как амбулаторного, так и стационарного звеньев врачами-эндокринологами и врачами детскими эндокринологами. Исходя из результатов опроса, 16,4% анкетированных считают такой способ ликвидации кадрового дефицита вовсе неэффективным, в то время как 43,3% отметили частичную эффективность вышеуказанных мероприятий, а 40,3% опрошенных допускают возможность решения вопроса обеспеченности населения кадрами таким способом. При этом большинством голосов определен срок «отработки» от 3 до 5 лет наиболее оптимальным (рис. 6).

Кроме того, респондентам анкетного опроса было предложено определить, какие структуры должны принимать участие в осуществлении отбора кандидатур на прохождение обучения в рамках целевого договора, а также структуры, осуществляющие контроль трудоустройства выпускников, обучавшихся по целевому договору. Более половины респондентов сочли необходимым участие Министерства здравоохранения или Департамента здравоохранения региона в данной процедуре, а также непосредственно медицинской организации, с которой был заключен договор. Практически половина (47%) посчитали важным участие главного внештатного специалиста региона в отборе кандидатов на обучение в ординатуре по специальностям «Эндокринология» и «Детская эндокринология» в рамках целевого договора (рис. 7).

Таким образом, проведенный анализ показал, что в настоящее время крайне актуальный вопрос о кадровом обеспечении населения врачами-эндокринологами и врачами детскими эндокринологами не имеет однозначного эффективного решения. Кроме того, крайне важным было изучение мнения непосредственно работников здравоохранения, поскольку именно они являются ключевыми фигурами в данных вопросах. Очевидно, что проведенные меры по реорганизации образовательной среды требуют дополнительного пересмотра и коррекции для наиболее результативной работы сферы образования. В конечном итоге данные мероприятия направлены на повышение уровня подготовки специалистов, улучшение кадровой ситуации в субъектах Российской Федерации и повышение качества оказания медицинской помощи населению страны.

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. Аксенова Е.И., и др. Развитие кадрового потенциала столичного здравоохранения: коллективная монография. — М.: НИИОЗММ ДЗМ; 2019. [Aksenova E.I. et al. *Razvitie kadrovogo potentsiala stolichnogo zdравоохранeniya: kollektivnaya monografiya*. M.: NIIOZMM DZM; 2019. (In Russ.).]
2. Макаров С.В., Гайдаров Г.М. Кадровая политика в здравоохранении: социальный аспект. — Иркутск: ИНЦХТ, 2022. [Makarov SV, Gaidarov GM. *Kadrovaya politika v zdравоохранenii: sotsialnyi aspekt*. Irkutsk: INCXHT; 2022. (In Russ.).]
3. Манилкина К.Ю. Особенности кадровой политики в здравоохранении России // Вестник науки и образования. — 2017. — Т. 5. — С. 29. [Manilkina KYu. *Osobennosti kadrovoy politiki v zdравоохранenii Rossii. Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2017;5(29). (In Russ.).]

Рукопись получена: 09.06.2023. Одобрена к публикации: 12.06.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova], e-mail: kpigarova@gmail.com;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>;

SPIN-код: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Белоцерковская Татьяна Борисовна [Tatyana B. Belotserkovskaya]; SPIN-код: 9122-1784;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2010-0292>; e-mail: tbelka25@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Белоцерковская Т.Б. Образовательные траектории эндокринологической службы: результаты анкетирования // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13317>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pigarova EA, Vorotnikova SY, Belotserkovskaya TB. Educational trajectories of the endocrinological service: the results of a survey. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):4-8. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13317>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИТОНИНА В СМЫВАХ ИЗ ПУНКЦИОННОЙ ИГЛЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Г.С. Колесникова, Ф.М. Абдулхабирова, Д.Г. Бельцевич, Н.М. Малышева, А.А. Михеенков

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы является перспективным методом диагностики медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

ЦЕЛЬ. Оценить диагностическую значимость определения кальцитонина в смывах из пункционной иглы при сравнении с цитологическим исследованием в диагностике и локализации первичного или метастатического МРЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведена ретроспективная оценка данных 67 пациентов с подозрительными узловыми изменениями щитовидной железы и/или лимфатическими узлами, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2015 по 2020 гг. Первичной конечной точкой исследования была оценка диагностической точности определения кальцитонина в смывах из пункционной иглы при сравнении с изолированным цитологическим исследованием. Вторичной конечной точкой было определение оптимального диагностического уровня для использования в клинической практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Результаты нашего исследования показали, что во всех случаях гистологически верифицированного МРЩЖ отмечаются повышенные уровни кальцитонина в смыве из пункционной иглы (ТАБ-КТ) как при первичных формах (чувствительность и специфичность 100%), так и при метастазах МРЩЖ в лимфатические узлы (чувствительность 88,5% и специфичность 100%). Оптимальный диагностический уровень для значений ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы составил >122 пг/мл, из лимфатических узлов — >35,8 пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы является перспективным верифицирующим методом в дополнение к цитопатологическому исследованию в диагностике как первичных, так и рецидивирующих форм МРЩЖ. Для валидации диагностических значений ТАБ-КТ требуется проведение более крупных клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллярный рак щитовидной железы; кальцитонин; смыв из пункционной иглы на кальцитонин; тонкоигольная аспирационная биопсия; новообразования щитовидной железы.

CALCITONIN MEASUREMENT IN FINE-NEEDLE WASHOUT FLUIDS IN DETECTING MEDULLARY THYROID CANCER

© Zamira T. Zuraeva*, Larisa V. Nikankina, Galina S. Kolesnikova, Fatima M. Abdulhabirova, Dmitriy G. Beltsevich, Natalia M. Malysheva, Alexander A. Mikheenkov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: The diagnostic value of calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid is a promising tool in the diagnosis of medullary thyroid cancer.

AIMS: We assessed the potential usefulness and the diagnostic significance of Ct-FNAB alone in comparison with cytology in the diagnosis and localization of primary or metastatic MTC.

MATERIALS AND METHODS: For this purpose, we retrospectively examined data from 67 patients with suspicious thyroid nodules and/or lymph nodes who ultimately underwent surgical treatment at the Endocrinology Research Centre in 2015–2020. The primary endpoint of the study was to evaluate the diagnostic accuracy of Ct-FNAB when compared to cytological examination. The secondary endpoint was to determine the optimal diagnostic level for use in clinical practice.

RESULTS: The obtained results showed that high Ct-FNAB concentrations were present in all histologically proven MTC, either in thyroid gland (sensitivity 92.5%, specificity 100%) or neck masses (sensitivity 88.5%, specificity 100%). The optimal diagnostic threshold for Ct-FNAB values from thyroid nodes was > 122 pg/ml, from lymph nodes >35.8 pg/ml.

CONCLUSIONS: Our findings suggest that Ct-FNAB is a highly reliable diagnostic procedure to identify primary and recurrent/metastatic MTC. The actual relevance of this technique in the management of MTC needs further longitudinal studies in a larger number of patients.

KEYWORDS: medullary thyroid cancer; calcitonin; calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy wash-out fluid; fine-needle aspiration biopsy; thyroid neoplasms.

ОБОСНОВАНИЕ

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) составляет всего 4–6% в структуре всех злокачественных образований щитовидной железы и имеет более агрессивное течение по сравнению с дифференцированными формами карцином, составляя 8–15% причин смерти в структуре общей смертности от рака щитовидной железы [1, 2]. Спорадические формы составляют примерно 75–80% всех случаев МРЩЖ, оставшиеся 20–25% встречаются в составе аутосомно-доминантных наследственных синдромов в результате герминальных мутаций в протоонкогене RET (REarranged during Transfection; синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типа 2А (90–95%) и 2В (5–10%)) [3]. Гистологическая стадия процесса и возраст пациента на момент диагностики заболевания являются наиболее важными факторами, определяющими прогноз заболевания. 10-летняя выживаемость пациентов с МРЩЖ на I, II, III и IV стадиях составляет 100, 93, 71 и 21% соответственно [3]. Центральное и латеральное метастазирование МРЩЖ наблюдается у 14 и 11% пациентов на стадии I соответственно и у 86 и 93% на стадии IV [4].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в диагностике заболевания благодаря комплексному использованию биохимических, инструментальных и цитологических методов исследования, что в ряде случаев позволяет диагностировать патологию на самых ранних стадиях и избежать ее прогрессирования [3].

Основными методами диагностики МРЩЖ являются определение сывороточной концентрации базального и стимулированного кальцитонина, а также цитологическое исследование пункционного материала. Однако каждый из указанных методов обладает рядом ограничений, лимитирующих их диагностическую точность.

Определение кальцитонина в качестве скринингового метода у пациентов с узловыми изменениями щитовидной железы позволило улучшить раннюю диагностику заболевания и повысить 10-летнюю выживаемость пациентов с МРЩЖ [5]. Однако, несмотря на использование высокочувствительных лабораторных методов, частота ложноположительных результатов остается высокой, что определяет низкую положительную прогностическую значимость теста [6]. Ряд факторов и заболеваний может сопровождаться изменением уровня секреции кальцитонина. Так, к вторичной гиперкальцитонинемии могут приводить курение, С-клеточная гиперплазия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, почечная недостаточность, острый панкреатит, гипергастринемия, экстратиреоидные кальцитонин-секретирующие нейроэндокринные опухоли (мелкоклеточный рак легких, феохромоцитома, бронхиальный карциноид, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и т.д.), меланома, рак молочной железы, колоректальный рак и ряд других состояний [7–9].

Информативность цитологического исследования в диагностике МРЩЖ значительно ниже по сравнению с дифференцированными формами карцином (60–70% против 90–95%) и в значительной мере зависит от опыта исследователя [10]. Основные трудности цитологической диагностики МРЩЖ обусловлены различными вариантами строения, способными «мимикрировать»

под папиллярные, анапластические или фолликулярные формы карцином [11].

Таким образом, разнообразие гистологических типов медуллярных карцином, а также недостаточная специфичность определения сывороточного кальцитонина определяют актуальность поиска дополнительных, более информативных диагностических тестов. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы (ТАБ-КТ) является перспективным методом, позволяющим повысить диагностическую точность изолированной ТАБ в диагностике как первичных форм МРЩЖ, так и рецидива/метастазов заболевания, снизив число ложноотрицательных и сомнительных результатов [12].

В отличие от высокодифференцированного рака щитовидной железы, при котором определение тиреоглобулина в смывах из пункционной иглы хорошо зарекомендовало себя в диагностике высокодифференцированных карцином, имеется мало данных об информативности определения и пороговом диагностическом уровне кальцитонина в смывах при МРЩЖ [3].

В обновленных клинических рекомендациях по МРЩЖ Американской тиреологической ассоциации (ATA) 2015 г. предложено определение ТАБ-КТ и иммуногистохимическое исследование образца при получении подозрительного цитологического заключения (уровень доказательности В) [3].

Ряд исследований показал высокую чувствительность и специфичность определения ТАБ-КТ в диагностике МРЩЖ, однако по-прежнему окончательно не определен пороговый диагностический уровень.

В данной работе впервые проведена оценка уровня и определен пороговый диагностический уровень ТАБ-КТ в российской популяции, а также проведена оценка точности определения ТАБ-КТ изолированно или вместе с ТАБ в диагностике как первичного МРЩЖ, так и рецидива/метастазов МРЩЖ в лимфатические узлы.

ЦЕЛЬ

Первичной конечной точкой исследования была оценка диагностической точности определения кальцитонина в смывах из пункционной иглы при сравнении с цитологическим исследованием в диагностике МРЩЖ. Вторичной конечной точкой было определение оптимального диагностического уровня для использования в клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное сравнительное исследование по оценке диагностической значимости определения ТАБ-КТ в диагностике МРЩЖ у пациентов с узловыми изменениями/подозрительными лимфатическими узлами как с интактной щитовидной железой, так и с подозрением на рецидив/метастазы МРЩЖ. Исследованы данные пациентов, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период с 2015 по 2020 гг.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были узловые изменения в щитовидной железе, наличие

подозрительных лимфатических узлов по данным УЗИ, индивидуальный или семейный анамнез спорадического МРЩЖ или МЭН-синдрома, высокий уровень сывороточного кальцитонина, а также наличие информации в истории болезни о выполненном смыве на кальцитонин из пункционной иглы.

Критериями исключения были вторичная гиперкальцитонинемия вследствие почечной недостаточности, нейроэндокринные опухоли легких или гастроинтестинального тракта, прием препаратов, интерферирующих с кальцитонином, гипергастринемия, декомпенсация углеводного обмена.

Описание медицинского вмешательства

Изучены клинико-демографические и лабораторные данные пациентов с узловыми изменениями щитовидной железы и/или подозрительными лимфатическими узлами, повышенным уровнем базального или стимулированного кальцитонина как первично, так и у пациентов с индивидуальным анамнезом МРЩЖ. В исследование были включены только данные пациентов с гистологически подтвержденным МРЩЖ. У всех пациентов исходно оценивали базальный уровень кальцитонина, при получении сомнительных результатов (уровень кальцитонина менее 100 пг/мл) проводили стандартный стимулирующий тест с оценкой уровня кальцитонина после внутривенного введения глюконата кальция из расчета 2,5 мг/кг (0,27 мл/кг 10% раствора). У пациентов с интактной щитовидной железой также определяли уровень тиреоглобулина в смывах для исключения метастазов высокодифференцированных карцином. После получения образцов для цитологического исследования осуществляли забор смывов из пункционной иглы для определения уровня кальцитонина под УЗ-навигацией.

Методы регистрации исходов

Инструментальное исследование

Ультразвуковое исследование щитовидной железы, лимфатических узлов центральных и латеральных/боковых треугольников шеи выполняли всем пациентам на аппарате экспертного класса VOLUSON E8 (General Electric, США). Оценку узловых изменений щитовидной железы проводили в соответствии со стандартизированной системой описания протоколов ультразвукового исследования EU-TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). Выявленные изменения считали подозрительными при наличии следующих ультразвуковых характеристик: гипоехогенная солидная структура, неровный, нечеткий или полициклический контур, точечные, гиперэхогенные включения (микрочальцината), преобладание переднезаднего размера узла над шириной («выше/чем/шире») [14]. При исследовании регионарных лимфатических узлов наиболее специфическими признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение, считали наличие микрочальцинатов, кистозного компонента, периферической васкуляризации, сходство ткани лимфатического узла с тканью щитовидной железы, менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот [14].

Гормональное исследование

Забор образцов крови на кальцитонин производился в 8 ч утра натощак. Сывороточную концентрацию кальцитонина и уровень кальцитонина в смыве оценивали иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной системе Liaison XL (DiaSorin) с функциональной чувствительностью 3 пг/мл, пределы обнаружения и количественного определения базального кальцитонина 0,0–11,8 пг/мл у мужчин и 0,0–4,8 пг/мл у женщин.

Цитологическое исследование

ТАБ щитовидной железы выполняли под УЗ-навигацией с использованием тонкой иглы 22G. Сразу после аспирации и получения образца для цитологического исследования шприц промывали 0,5 мл физиологического раствора, полученный материал отправляли в лабораторию. Цитологическое исследование препаратов проводили патоморфологи ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Аспирированный материал для цитологического исследования помещали на покровное стекло, высушивали и затем окрашивали по методу Романовского. Интерпретацию результатов цитологического исследования проводили в соответствии с международной системой классификации The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 2017 г. Цитологическими критериями диагностики МРЩЖ были: многоклеточность, наличие полигональных, веретенообразных или эпителиоидных клеток, эксцентрично расположенное круглое ядро с «грубым» хроматином (неравномерность конденсации по типу «соли и перца»), дистрофические изменения в ядрах (анизонуклеоз), азурофильные цитоплазматические гранулы (при окрашивании по Май-Грюнвальду) и отложения амилоида.

Тиреоидэктомия и центральная лимфодиссекция с/без латеральной лимфодиссекции были выполнены пациентам, соответствующим следующим критериям: базальный уровень кальцитонина >100 пг/мл, уровень стимулированного кальцитонина >100 пг/мл, Bethesda IV, V, VI по данным цитологического исследования.

В соответствии с целями исследования на основании гистологического исследования и/или иммуногистохимического определения экспрессии кальцитонина все пациенты были классифицированы на две диагностические категории: доброкачественные и злокачественные изменения.

Этическая экспертиза

В исследование были включены истории болезни пациентов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», которые добровольно в письменной форме выразили согласие на использование своей медицинской информации в научных целях.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в пакете прикладных программ SPSSv23 Statistics (IBM Corporation, США). Анализ характеристических кривых (ROC-анализ) осуществляли в программе MedCalc, версия 19.6.4 (MedCalc Software, Бельгия).

В работе анализировали выборку объемом 67 наблюдений. Описательная статистика параметров, приводимых далее в таблицах, представлена как медианы,

первый и третий квартили (Me [Q1; Q3]); n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень статистической значимости. Сравнение двух независимых выборок для количественных параметров осуществляли с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест).

Определение диагностической точности проводили с помощью анализа характеристических кривых (ROC-анализ) и оценки площади под характеристической кривой (AUC ROC), диагностической чувствительности, диагностической специфичности для изолированной ТАБ и ТАБ-КТ. Оценку качества диагностической модели проводили в соответствии с экспертной шкалой для значений AUC. Оптимальные значения порога отсека для ТАБ-КТ определяли на основании максимальной оценки диагностической чувствительности и диагностической специфичности теста, основанного на доле правильно классифицированных пациентов в соответствии с наибольшим значением индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены данные 67 пациентов (43 женщины, 24 мужчины), средний возраст составил 48 (17; 74) лет. Из общего числа пациентов у 28 было подозрение на МРЩЖ, из них 15 пациентов с интактной щитовидной железой и 13 пациентов с индивидуальным анамнезом МРЩЖ с подозрительными лимфатическими узлами и/или прогрессирующим нарастанием уровня кальцитонина.

По данным цитологического исследования характерные для МРЩЖ изменения выявлены в 28 случаях, высокодифференцированный рак щитовидной железы — в 10 случаях, в 8 случаях диагностированы доброкачественные изменения, в 4 случаях — фолликулярное новообразование, в 8 случаях — злокачественные изменения неуточненного гистогенеза, в 2 случаях получено неинформативное заключение, у 7 пациентов результаты цитологического исследования не были представлены. Следует отметить, что в одном случае неинформативного заключения материал был представлен белокосодержащей жидкостью, лимфоидными элементами разной степени зрелости, обнаружено несколько групп клеток, плохо просматриваемых, по которым было трудно судить о характере процесса. В другом случае — мазок ма-

локлеточный с очень большой примесью крови, в связи с чем интерпретация клеточного материала была также затруднительна. В первом случае у пациента с подозрительными узловыми изменениями по данным УЗИ (TIRADS 5) и повышенным уровнем базального кальцитонина (56 пг/мл), но с неинформативной цитологией решение об оперативном вмешательстве было принято на основании данных высокого уровня кальцитонина в смыве (более 2000 пг/мл). Во втором случае неинформативное цитологическое заключение лимфатических узлов было получено у пациента с ранее выполненной тиреоидэктомией по поводу МРЩЖ, уровень кальцитонина в смыве превышал 2000 пг/мл. Диагноз МРЩЖ в обоих случаях был подтвержден гистологически. Поскольку исследование носило ретроспективный характер, в медицинских картах 7 пациентов с подозрительными изменениями по данным УЗИ (TIRADS 6) не были представлены заключения ранее выполненного цитологического исследования, однако с учетом наличия результатов ТАБ-КТ было принято решение о включении данных пациентов в исследование.

Окончательное гистологическое исследование подтвердило диагноз МРЩЖ у 52 пациентов. По данным цитологического исследования правильно классифицированы 27 (51,9%) пациентов с гистологически верифицированным МРЩЖ, у 5 (9,6%) пациентов по данным цитологии диагностирован высокодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ), у 8 (15,3%) — злокачественные изменения неясного гистогенеза, у 5 (9,6%) — доброкачественные изменения, у 2 (3,8%) — неинформативное заключение, у 5 (9,6%) пациентов результаты цитологии не были представлены.

У пациентов с гистологически верифицированным МРЩЖ медиана базального кальцитонина составила 250,9 [7,1; 1310,00] пг/мл, медиана ТАБ-КТ — 1777,4 [10,6; 2000,0] пг/мл, медиана ТАБ-КТ в смывах из лимфатических узлов — 1516,7 [10,6; 2000,0] пг/мл и 1896,1 [971,0; 2000,0] пг/мл из узлов щитовидной железы.

По данным ROC-анализа чувствительность и специфичность для ТАБ-КТ из лимфатических узлов составили 88,5 и 100% соответственно. AUC ROC составила 0,924 (95% ДИ 0,745–0,991) (рис. 1). Чувствительность изолированной ТАБ составила 72%, специфичность — 66%, AUC ROC для изолированной цитологии —

Таблица 1. Уровень кальцитонина в сыворотке и смывах из пункционной иглы

Параметры		Me [Q1; Q3]	p
Базальный кальцитонин, пг/мл	Me общая (n=67)	204,7 [1,0; 1310,0]	
	МРЩЖ (n=52)	250,9 [7,1; 1310,00]	p=0,02
	Муж. (0,0–11,8) Жен. (0,0–4,8)	М 174,7 [12,0; 791,0] Ж 291,2 [1,0; 1310,0]	
	Остальные гистологические диагнозы (n=15)	32,9 [1,0; 315,0]	
ТАБ-КТ лимфатических узлов, пг/мл (n=30)	МРЩЖ	1516,7 [10,6; 2000,0]	p<0,001
	Остальные гистологические диагнозы	9,4 [1,0; 26,8]	
ТАБ-КТ щитовидной железы, пг/мл (n=37)	МРЩЖ	1896,1 [971,0; 2000,0]	p<0,001
	Остальные гистологические диагнозы	1,0 [1,0; 3,87]	

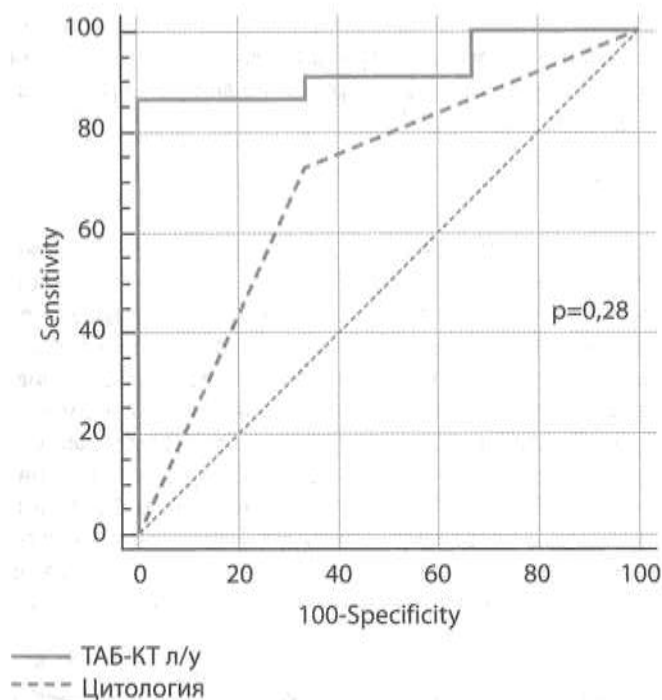


Рисунок 1. Сравнение ROC-кривых изолированной ТАБ и ТАБ-КТ из лимфатических узлов.

0,697 (95% ДИ 0,482–0,863) (рис. 1). Оптимальный диагностический уровень для значений ТАБ-КТ из лимфатических узлов составил 35,8 пг/мл ($p < 0,001$).

Чувствительность и специфичность для ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы составили 100% для обоих показателей соответственно, AUC ROC — 1,0 (95% ДИ 0,910–1,00) (рис. 2). Чувствительность изолированной ТАБ составила 67%, специфичность — 90%. AUC ROC для изолированной цитологии — 0,788 (95% ДИ 0,625–0,903) (рис. 2). Оптимальный диагностический уровень для значений ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы составил 122 пг/мл ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Своевременная и точная диагностика МРЩЖ важна для выявления как спорадических форм, так и карцином в рамках наследственных синдромов. Недостаточно высокая чувствительность цитологического исследования и определения сывороточного кальцитонина не всегда вовремя позволяет диагностировать и уточнить локализацию опухолевого процесса, что повышает риск нерадикального лечения. По аналогии с дифференцированными формами аденокарцином определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы представляется перспективным методом диагностики МРЩЖ.

Первая работа по определению уровня кальцитонина в смывах из пункционной иглы в диагностике метастазов МРЩЖ была выполнена в 2007 г. В рамках исследования было показано, что 100% метастатически измененных узлов было выявлено с помощью ТАБ-КТ, в то время как только 62 и 80% имели положительный цитологический диагноз. В проспективном исследовании, сравнивающим ТАБ-КТ с определением базального кальцитонина, стимулирующим тестом с пентагастрином и цитологией, чувствительность составила 100% для ТАБ-КТ, 93,7% для определения базального кальцитонина, 87,5% для опре-

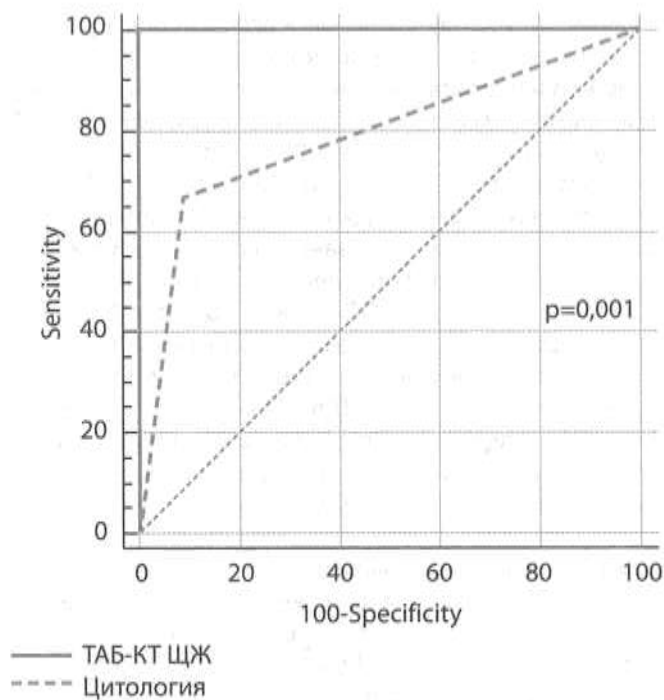


Рисунок 2. Сравнение ROC-кривых изолированной ТАБ и ТАБ-КТ из узлов щитовидной железы.

деления стимулированного кальцитонина и 12,5% для цитологии.

Результаты нашего исследования показали, что во всех случаях гистологически верифицированного МРЩЖ отмечаются повышенные уровни ТАБ-КТ как при первичных формах (чувствительность и специфичность 100%), так и при метастазах МРЩЖ в лимфатические узлы (чувствительность 88,5% и специфичность 100%). В то время как чувствительность и специфичность изолированной ТАБ щитовидной железы в диагностике первичного МРЩЖ составила 67 и 90%, а в диагностике метастазов в лимфатические узлы — 72 и 66% соответственно.

В нашем исследовании у 1 пациента с гистологически верифицированным папиллярным раком щитовидной железы определялся повышенный уровень базального кальцитонина (122 пг/мл). Выявленные изменения могут быть объяснены более чем в 2 раза высоким уровнем С-клеточной массы у пациентов с фолликулярными новообразованиями щитовидной железы по сравнению со здоровым контролем [12, 13]. Данное предположение подтверждается также нормализацией уровня кальцитонина после тиреоидэктомии у пациентов с немедулярным раком щитовидной железы.

Низкие значения ТАБ-КТ у пациентов с гистологически верифицированным МРЩЖ могут быть объяснены небольшими размерами образований (микрокарциномы), а также небольшим количеством высвобождаемого маркера в интерстициальную жидкость во время аспирации у пациентов с метастазами в лимфатические узлы и рецидивами МРЩЖ.

По-прежнему открытым остается вопрос оптимального уровня ТАБ-КТ в диагностике злокачественности. В исследованиях с гистологически подтвержденным МРЩЖ были получены различные пороговые диагностические значения для ТАБ-КТ (10,4, 36, 39,6, 67 пг/мл), определенные разными статистическими методами (ROC-анализ, использование 97,5 перцентилей) [14–17].

В одном из исследований определяли уровень кальцитонина в смывах у пациентов без МРЩЖ или С-клеточной гиперплазии, исключенных гистологически или иммуногистохимически. Референсные значения ТАБ-КТ, определенные на основании 97,5 процентиля, в смывах с физиологическим раствором составили 8,5 пг/мл и 7,73 пг/мл в смывах с буфером для разведения образцов [17]. В нашем исследовании оптимальный диагностический уровень для определения злокачественности, рассчитанный методом ROC-анализа, составил 122 пг/мл из узлов щитовидной железы и 35,8 пг/мл из лимфатических узлов. Имеющаяся неоднородность в пороговых диагностических уровнях ТАБ-КТ, вероятно, возникает из-за различий в методологических аспектах проводимых исследований и исходной гетерогенности между пациентами, включаемыми в исследования.

Ограничения исследования.

Одним из основных ограничений нашего исследования является небольшой размер выборки. Проведение крупных исследований с большим количеством наблюдений позволит определить универсальный пороговый диагностический уровень. В отсутствие таких исследований целесообразна разработка локальных значений для диагностики злокачественности в подозрительных случаях.

Основной проблемой определения кальцитонина не в сыворотке или плазме крови является отсутствие подтвержденных экспериментальных данных, позволяющих валидировать результаты исследований, а также отсутствие формальной технической поддержки от производителей реактивов. Контаминация пункционного материала кровью с высоким содержанием кальцитонина может приводить к ложному повышению ТАБ-КТ, в таких случаях только уровень кальцитонина, значимо превышающий его сывороточную концентрацию, может рассматриваться в качестве диагностически значимого.

Поскольку определение уровня кальцитонина в смывах проводится с использованием иммуноаналитического метода, интерференция с гетерофильными антителами, обладающими высокой перекрестной реактивностью, может приводить как к повышению, так и снижению содержания аналита в образце [18]. Ложноотрицательные результаты также могут быть получены в случаях микрокарцином, а также при развитии hook-эффекта в случаях с очень высокой концентрацией кальцитонина, например, при диссеминированных формах МРЩЖ [19].

На аналитическом этапе на результаты исследования также могут влиять различия в антигенной структуре и иммунореактивности кальцитонина, а также матрикс-эффект жидкостей, использующихся для смыва.

Однако, согласно данным литературы, использование физиологического раствора или буфера для разведения образцов существенным образом не влияет на результаты определения ТАБ-КТ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика МРЩЖ на дооперационном этапе обусловлена необходимостью установления стадии заболевания и определения объема хирургического вмешательства. Наряду со ставшими традиционными диагностическими тестами (цитологическое исследование, определение базального и стимулированного кальцитонина) перспективным верифицирующим методом у пациентов с подозрением на МРЩЖ является определение уровня кальцитонина в смывах из пункционной иглы. Основные сложности исследования связаны с отсутствием точного порогового уровня для диагностики МРЩЖ, что в первую очередь обусловлено риском контаминации смывов кровью с высоким уровнем кальцитонина.

В данной работе представлен опыт ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по определению уровня кальцитонина в смывах из пункционной иглы. Главными преимуществами нашего исследования являются стратификация групп на основании гистологической верификации диагноза, а также сравнение с другими стандартными диагностическими процедурами (ТАБ и определение базального уровня кальцитонина). В качестве оптимального порогового диагностического уровня для определения злокачественности в узлах щитовидной железы предложены значения ТАБ-КТ > 122 пг/мл, в лимфатических узлах — > 35,8 пг/мл. В качестве превентивной стратегии ранней диагностики МРЩЖ представляется целесообразным определение уровня базального кальцитонина у пациентов, направляемых на ТАБ, с последующим определением уровня кальцитонина в смывах у пациентов с исходно повышенным уровнем базального кальцитонина в сыворотке. Для валидации диагностических значений ТАБ-КТ требуется проведение более крупных клинических исследований.

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. Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., и др. Медуллярный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. 2020. [Bel'tsevich DG, Mudunov AM, Vanushko V.E., et al. Medullary rak shhitovidnoy zhelezy. Klinicheskie rekomendacii. 2020. (In Russ.)]. Доступно по: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/medullarnyy_rak_shhitovidnoy_zhelezy.pdf Ссылка активна на 24.02.2022.
2. Jiménez C, Hu MI-N, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(2):481-496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.03.001>
3. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335>

4. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg.* 2002;26(1):22-28. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0176-3>
5. Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, et al. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(1):243-253. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0059>
6. Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):35-44. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet1023>
7. Borchhardt KA, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Reversibility of 'secondary hypercalcitoninemia' after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(7):1757-1763. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00908.x>
8. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Righini V, et al. Dissimilar PTH, gastrin, and calcitonin responses to oral calcium and peptones in hypocalciuric hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, and normal subjects: A useful tool for differential diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2005;21(3):406-412. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.051210>
9. Schuetz M, Duan H, Wahl K, et al. T lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto patients with elevated calcitonin levels and their relationship to tumor initiation. *Anticancer Res.* 2006;26:4591-4596.
10. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):280-285. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12563>
11. Pustaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(1):26-35. doi: <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000004>
12. Trimboli P, Rossi F, Baldelli R, et al. Measuring calcitonin in washout of the needle in patients undergoing fine needle aspiration with suspicious medullary thyroid cancer. *Diagn Cytopathol.* 2012;40(5):394-398. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.21731>
13. Boi F, Maurelli I, Pinna G, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2115-2118. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0326>
14. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):135-140. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12234>
15. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid.* 2007;17(7):635-638. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0338>
16. de Crea C, Raffaelli M, Maccora D, et al. Calcitonin measurement in fine-needle aspirate washouts vs. cytologic examination for diagnosis of primary or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014;34(6):399-405.
17. Giovanella L, Ceriani L, Bongiovanni M. Calcitonin measurement on fine needle washouts: preanalytical issues and normal reference values. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(3):226-229. doi: <https://doi.org/10.1002/dc.22804>
18. Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, et al. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem.* 2005;51(1):208-210. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.040501>
19. Leboeuf R, Langlois M-F, Martin M, et al. "Hook Effect" in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):361-364. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1429>
20. Boot CS, Mahon BS, Bramhall SR, Clark PM. Validity of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 measurements in pancreatic cyst fluid with a serum-based immunoassay. *Clin Chem.* 2010;56(8):1351-1352. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.146373>

Рукопись получена: 23.01.2023. Одобрена к публикации: 03.03.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Зураева Замира Тотразовна [Zamira T. Zuraeva], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; SPIN-код: 6002-0455; e-mail: Zuraeva.Zamira@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.б.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>; SPIN-код: 7716-9680; e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Абдулхабирова Фатима Магомедовна, к.м.н. [Fatima M. Abdulhabirova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8580-2421>; SPIN-код: 2462-1115; e-mail: Abdulhabirova@endocrincentr.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н. [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327; e-mail: Belcevich.Dmitry@endocrintr.ru

Мальшева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; SPIN-код: 5793-2550; e-mail: Malysheva.Natalia@endocrincentr.ru

Михеенков Александр Александрович [Alexander A. Mikheenkov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9981-1767>; SPIN-код: 6824-5971; e-mail: Micheenkov.Aleksandr@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Колесникова Г.С., Абдулхабирова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Мальшева Н.М., Михеенков А.А. Определение кальцитонина в смывах из пункционной иглы в диагностике первичного или метастатического медуллярного рака щитовидной железы // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13236>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zuraeva ZT, Nikankina LV, Kolesnikova GS, Abdulhabirova FM, Bel'tsevich DG, Malysheva NM, Mikheenkov AA. Calcitonin measurement in fine-needle washout fluids in detecting medullary thyroid cancer. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(3):9-15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13236>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ПРОЛАКТИНА ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

© Г.С. Колесникова, Н.М. Малышева, З.Т. Зураева, Л.В. Никанкина, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В современных диагностических лабораториях представлен широкий спектр тест-систем и автоматизированных платформ для определения уровней различных биохимических показателей, в частности, пролактина. Каждый из производителей тест-систем предлагает свой вариант метода, что затрудняет стандартизацию. На практике часто возникает проблема расхождения результатов лабораторных исследований и референсных интервалов, предоставляемых разработчиками, с клинической картиной пациентов. Это определяет необходимость выработки метод-специфичных референсных интервалов для конкретной популяции. Сложность интерпретации базального уровня пролактина связана не только с повышением уровня гормона, вызванным стрессом или чрезмерными физическими нагрузками, но и со значительной вариабельностью показателей у одного и того же пациента даже при соблюдении всех рекомендаций по забору крови.

ЦЕЛЬ. Установить референсные интервалы концентраций пролактина у женщин, мужчин и детей различных возрастных групп для автоматизированной системы Vitros и сравнить полученные результаты с референсными интервалами, предоставленными производителем тест-системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 879 образцов сыворотки крови условно здоровых людей, проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Для проведения измерений использовали автоматический хемилюминесцентный анализатор VITROS ECI 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics, Великобритания).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Для взрослых мужчин и женщин референсные интервалы составили 66–436 и 94–500 мЕд/л соответственно. При сравнении результатов определения пролактина референсной группы репродуктивного возраста с «ожидаемыми значениями» производителя тест-системы VITROS ECI 3600 был обнаружен систематический сдвиг в сторону увеличения верхней границы референсных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные референсные интервалы могут быть рекомендованы для использования при определении уровня пролактина в российской популяции тест-системами VITROS ECI 3600.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролактин; референсные интервалы; VITROS.

DETERMINATION OF PROLACTIN REFERENCE INTERVALS IN DIFFERENT AGE GROUPS

© Galina S. Kolesnikova, Natalya M. Malysheva, Zamira T. Zuraeva, Larisa V. Nikankina, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

BACKGROUND: Clinical diagnostic laboratories (CDL) have at their disposal various automated systems for the measurement of biochemical parameters and markers such as prolactin. Each of the test systems manufactures offers its own alternate design of the method, which makes standardization difficult. In endocrinological practice, the problem of result discrepancies often arises. In hormonal assays, the clinical picture of patients sometimes does not correspond to the reference values provided by the manufacturers, which determines the need to develop the method-specific reference values for a specific population. The difficulty in interpreting basal prolactin levels is not only due to a transient increase in the hormone levels caused by stress or excessive physical exertion, but also due to a significant variability of indicators in the same patient, even if all recommendations for blood sampling are followed.

AIM: The aim of the study to determine the reference values in serum samples of women, men and children of different age groups for the VITROS ImmunodiagnosticSystems and compare the results with the “expected prolactin levels” recommended by the method manufacturer

MATERIALS AND METHODS: The monocentric study included 879 serum samples of apparently healthy subjects who were admitted to the Endocrinology Research Center. Measurements were performed using the VITROS ECI 3600 automatic chemiluminescence analyzer (Ortho-Clinical Diagnostics, Great Britain).

RESULTS: For adult men and women reference values were 66–436 and 94–500 mIU/l respectively. When comparing the results of prolactin determination in women and men of the studied cohort with the “expected values” of the VITROS ECI 3600 manufacturer a systematic shift towards an increase in lower and upper limits of the reference values was found in both cohorts.

CONCLUSION: The obtained reference values of prolactin can be use in the determination of prolactin in the Russian population for VITROS ECI 3600 ImmunodiagnosticSystems.

KEYWORDS: prolactin; reference intervals; VITROS.

ОБОСНОВАНИЕ

Пролактин — полипептидный гормон, секретируемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Пролактин обладает широким спектром биологического действия в организме человека, играет важную роль в становлении репродуктивной функции как мужчин, так и женщин, а также в обеспечении запуска и поддержания процесса лактации и нормального функционирования желтого тела. Под контролем пролактина находятся и другие функции организма, патологические изменения секреции данного гормона как в сторону повышения, так и в сторону снижения приводят к угнетению сперматогенеза и снижению секреции тестостерона у мужчин и нарушению менструального цикла у женщин, что приводит к гипогонадизму и бесплодию. Кроме того, пролактин оказывает непосредственное влияние на состояние иммунной системы (способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов), водно-электролитный (осморегуляция), углеводный и жировой обмен (повышение активности глюкокиназы и гликогенфосфорилазы в гепатоцитах, в частности, участвует в регуляции чувствительности к инсулину), определяет многие поведенческие и психологические реакции (устойчивость к стрессам, забота о потомстве). Таким образом, под контролем пролактина находится практически все звено метаболизма в организме человека [1–5].

Снижение секреции пролактина — достаточно редкое явление, в основном к этому может привести хирургическое вмешательство (удаление опухоли гипофиза). Причины, приводящие к повышению секреции пролактина, более многочисленны:

- физиологические состояния (физическая нагрузка, стресс, лактация, беременность);
- патологические состояния (опухоль гипофиза, травмы);
- системные нарушения (цирроз печени, синдром поликистозных яичников, почечная недостаточность);
- применение лекарственных препаратов (антидепрессантов, блокаторов дофаминовых рецепторов, контрацептивов, наркотиков и т.д.).

Таким образом, совершенно ясно, что наличие метод-специфичных референсных интервалов при определении концентрации пролактина в сыворотке крови пациентов имеет чрезвычайно важное значение. Правильность интерпретации результатов исследования определяется точностью измерения концентрации пролактина и зависит от используемого метода анализа.

В распоряжение клинико-диагностических лабораторий предоставлен широкий выбор тест-систем для определения всевозможных биохимических показателей и маркеров, в частности, пролактина. Любой из существующих методов иммуноанализа основан на принципе взаимодействия антиген-антитело, однако требует индивидуальных технологических разработок для каждого анализа, включая получение моноклональных антител с высокой специфичностью для повышения его чувствительности. Каждый производитель конструирует свой вариант метода, что затрудняет стандартизацию. В эндокринологической практике часто возникает проблема расхождения результатов гормональных исследований

и референсных значений, предоставляемых разработчиками, с клинической картиной пациентов, что определяет необходимость выработки метод-специфичных референсных интервалов для конкретной популяции. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлена не только транзиторным повышением концентрации гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить референсные интервалы концентраций пролактина у женщин, мужчин и детей различных возрастных групп российской популяции для автоматизированной системы Vitros и сравнить полученные результаты с референсными интервалами, предоставленными производителем тест-системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Период с июля 2019 г. по июль 2020 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование были включены образцы сывороток условно здоровых субъектов с нормальными параметрами клинической биохимии, гематологического и гормонального анализа крови, то есть находившиеся в стадии клинической ремиссии. После анализа историй болезни из исследования были исключены пациенты, имеющие следующие заболевания в анамнезе:

- опухоли гипофиза любой этиологии;
- гипо- или гипертиреоз;
- гиперпаратиреоз;
- хроническая надпочечниковая недостаточность;
- заболевания печени;
- нарушения менструального цикла.

В число отобранных вошли 879 пациентов, включая детей 5–18 лет и взрослых 19–85 лет.

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

Сплошной.

Дизайн исследования

Одномоментное моноцентровое исследование.

Методы

Процедура сбора крови

Образцы крови были взяты из локтевой вены между 8.00 и 10.00 утра, у женщин в фолликулиновую фазу цикла. Сыворотку получали путем центрифугирования при температуре 4°C и 3000 об/мин. Образцы сыворотки хранили при -20°C в аликвотах до измерения в них содержания пролактина.

Автоматизированная система

Для проведения измерений использовали автоматический хемилюминесцентный анализатор VITROS ECI 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics, Великобритания). Измерение проводили по стандартной методике разработчика тест-системы с помощью теста для количественного определения пролактина в сыворотке и плазме крови человека VITROS Immunodiagnostic Products Prolactin REF 184 9793 [6].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы STATISTICA 7 (StatSoft, IncUSA) непараметрическим методом. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха между 2,5 и 97,5% перцентилями. Референсные интервалы рассчитаны согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стан-

дартов (CLSI) для небольших размеров выборки (менее $n=120$) с использованием программного обеспечения MedCalc версии 19.6.4 [7]. Графики и линейную регрессию выполняли с помощью GraphPad Prism Version 9.0.2.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 8 мая 2019 г., протокол №8.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения концентрации пролактина у девочек 5–18 лет по годам представлены на рис. 1 и в табл. 1. На рисунке хорошо видно, что по мере взросления и, следовательно, полового созревания уровень пролактина постепенно увеличивается. В группе жен-

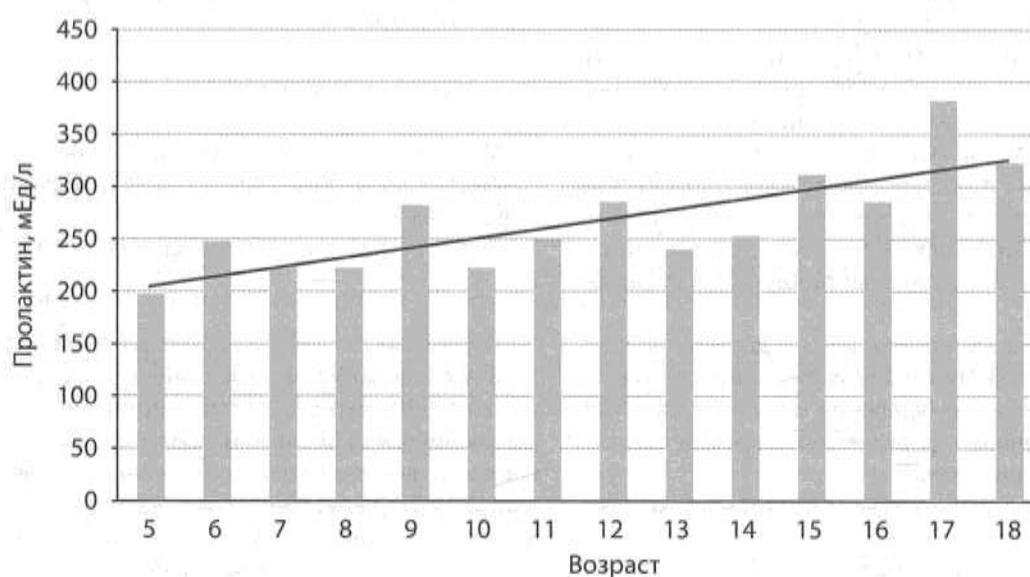


Рисунок 1. Показатели медиан пролактина (мЕд/л) у девочек и девушек в зависимости от возраста.

Таблица 1. Показатели пролактина, определенные на автоматическом анализаторе Vitros, у девочек и девушек, мальчиков и юношей

Возраст, лет	Девочки и девушки		Мальчики и юноши	
	n	Me [2,5; 97,5]	n	Me [2,5; 97,5]
5	18	198,6 [80,5; 470,9]	10	229,3 [121,6; 411,5]
6	19	247,1 [147,3; 468,2]	14	218,5 [133,5; 338,5]
7	19	222,1 [107,8; 465,1]	18	254,2 [107,0; 388,4]
8	20	221,0 [149,8; 435,7]	13	253,8 [118,9; 390,5]
9	19	281,7 [187,4; 467,5]	19	193,4 [94,3; 357,3]
10	12	221,1 [135,2; 360,3]	21	227,0 [107,4; 454,0]
11	18	249,7 [156,2; 502,6]	15	288,2 [138,9; 403,8]
12	19	284,2 [159,7; 453,2]	25	244,2 [150,2; 447,7]
13	13	240,4 [136,1; 450,4]	8	229,9 [131,5; 451,2]
14	16	253,2 [135,6; 482,2]	25	258,7 [127,5; 421,8]
15	14	308,9 [171,3; 479,8]	17	313,5 [139,9; 462,6]
16	14	284,3 [159,7; 469,5]	11	271,1 [178,1; 396,3]
17	13	381,1 [129,0; 539,5]	12	363,8 [254,0; 482,6]
18	21	322,0 [159,0; 538,3]	9	300,5 [136,9; 392,7]

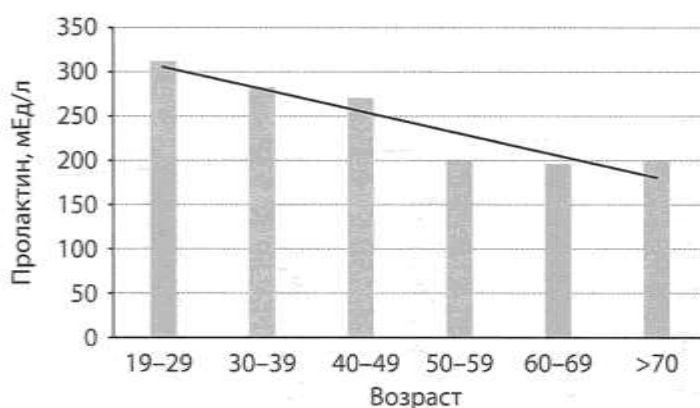


Рисунок 2. Показатели медиан пролактина (мЕд/л) у взрослых женщин в зависимости от возраста.

Таблица 2. Показатели пролактина, определенные на автоматическом анализаторе Vitros, у женщин и мужчин

Возраст, лет	Женщины		Мужчины	
	n	Me [2,5; 97,5]	n	Me [2,5; 97,5]
19-29	46	309,6 [181,5; 493,4]	38	245,6 [125,0; 449,6]
30-39	43	282,1 [141,4; 477,7]	50	232,6 [145,7; 430,1]
40-49	31	269,8 [101,7; 493,9]	32	192,7 [114,7; 374,8]
50-59	25	199,4 [97,8; 329,4]	39	204,9 [112,3; 405,6]
60-69	35	195,0 [114,0; 394,0]	44	209,3 [103,1; 436,6]
Старше 70	11	200,9 [120,4; 359,8]	21	214,6 [115,8; 371,5]

Таблица 3. Показатели пролактина, определенные на автоматическом анализаторе Vitros, у девочек и женщин в возрастных группах

Возраст, лет	n	Me [2,5; 97,5]
5-8	76	221,6 [88,5; 445,0]
9-13	81	264,7 [130,4; 484,9]
14-18	78	308,9 [123,9; 515,4]
19-49	120	284,7 [125,5; 497,2]
Старше 50	83	198,9 [102,9; 374,6]

щин медианы были рассчитаны для каждых 10 лет (рис. 2, табл. 2). С возрастом, то есть «затуханием» репродуктивной функции, наблюдается снижение уровня пролактина. По полученным данным были сформированы логические возрастные интервалы, отражающие изменение уровня пролактина у девочек и женщин на протяжении жизни (табл. 3). Девочки были разделены на следующие

подгруппы: в возрасте 5-8 лет — до полового созревания, 9-13 лет — начало пубертата, 14-18 лет — становление нормальной репродуктивной функции. Для женщин было выделено два возрастных интервала: репродуктивный возраст (до 49 лет) и постменопауза (более 50 лет).

Результаты определения концентрации пролактина у мальчиков 5-18 лет представлены на рис. 3 и в табл. 1.

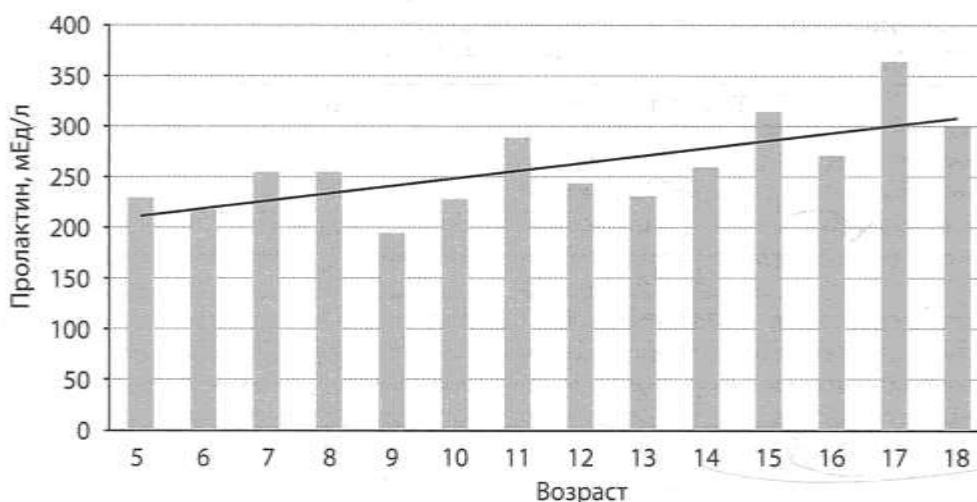


Рисунок 3. Показатели медиан пролактина (мЕд/л) у мальчиков и юношей в зависимости от возраста.

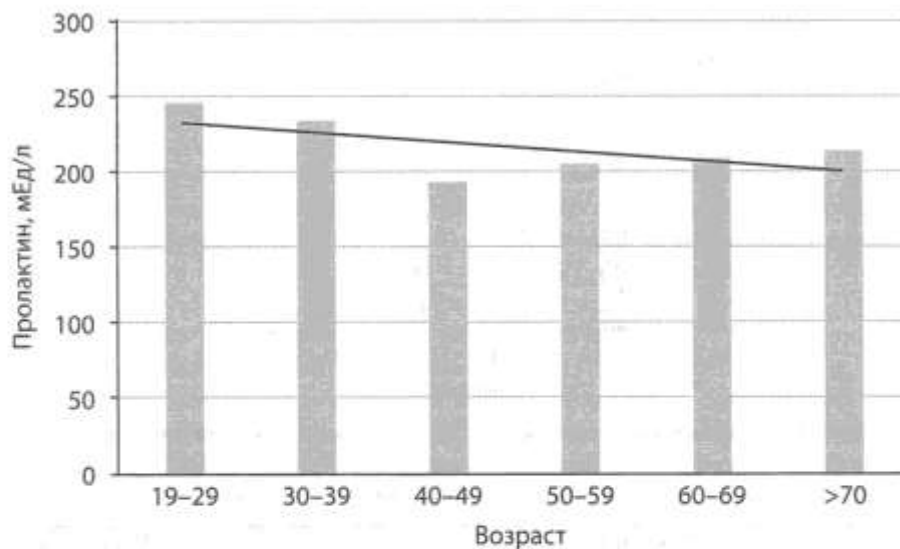


Рисунок 4. Показатели медиан пролактина у взрослых мужчин (мЕд/л) в зависимости от возраста.

Таблица 4. Показатели пролактина, определенные на автоматическом анализаторе Vitros, у мальчиков и мужчин в возрастных группах

Возраст, лет	n	Me [2,5; 97,5]
5–9	74	229,5 [96,4; 421,5]
10–13	69	239,0 [117,0; 458,5]
14–18	74	293,9 [125,9; 476,9]
19–39	88	228,3 [113,0; 431,9]
Старше 40 лет	136	209,4 [99,2; 417,0]

Так же, как у девочек, наблюдается увеличение уровня пролактина к 15–18 годам до взрослого уровня. У мужчин старше 19 лет с возрастом наблюдается незначительное снижение уровня пролактина, менее заметное, чем у женщин (рис. 4, табл. 2).

По полученным данным были сформированы логические возрастные интервалы, отражающие изменение уровня пролактина у мальчиков и мужчин на протяжении жизни (табл. 4). Мальчики были разделены на следующие подгруппы: в возрасте 5–9 лет — до полового созревания, 10–13 лет — начало пубертата, 14–18 лет — становление нормальной репродуктивной функции. Для мужчин было вы-

делено также два возрастных интервала: 19–39 лет и старше 40 лет.

При сравнении результатов определения концентрации пролактина у женщин и мужчин референсной группы с «ожидаемыми значениями» производителя VITROS ECi 3600 (64–395 мЕд/л для женщин и 78–380 мЕд/л для мужчин) был обнаружен систематический сдвиг в сторону увеличения как нижней, так и верхней границы референсных значений в обеих группах. Исходя из полученных данных, нами предложены следующие референсные интервалы при определении пролактина с помощью автоматизированной системы VITROS ECi 3600 (табл. 5).

Таблица 5. Референсные интервалы пролактина (мЕд/л) в сыворотке крови, установленные с использованием автоматизированной системы VITROS ECi 3600, для женщин, мужчин и детей различных возрастных групп российской популяции

Пол	Возраст, лет	n	РИ
Женский	5–8	76	90–450
	9–13	81	130–490
	14–18	78	125–520
	19–49	120	110–500
	Старше 50	71	110–400
Мужской	5–9	74	95–420
	10–13	69	110–460
	14–18	74	120–480
	19–39	88	110–430
	Старше 40	136	100–420

Таблица 6. Референсные интервалы пролактина (мЕд/л), разработанные производителем для каждой конкретной тест-системы

Мужчины	Женщины	Тест-система	Ссылка на источник литературы
44,7–227,9	83,1–432,4	Delfia	8
	106,5–447,3	Cobas 411	3
55,6–340,8		ELISA (US)	9
	178,9–757,5	Elecsys	10
73,4–413,2	110,3–565,1	Architect	11
58–419	63–561	Architect	12
42,6–340,8	63,9–617,7	Centaur	13
42,6–340,8	63,9–681,6	Immulite2000	13
56,7–275,1	74,1–388,5	Elecsys	14
Мальчики	Девочки		
68,1–392,2	68,1–392,2	CLIA (Beckman Coulter)	15

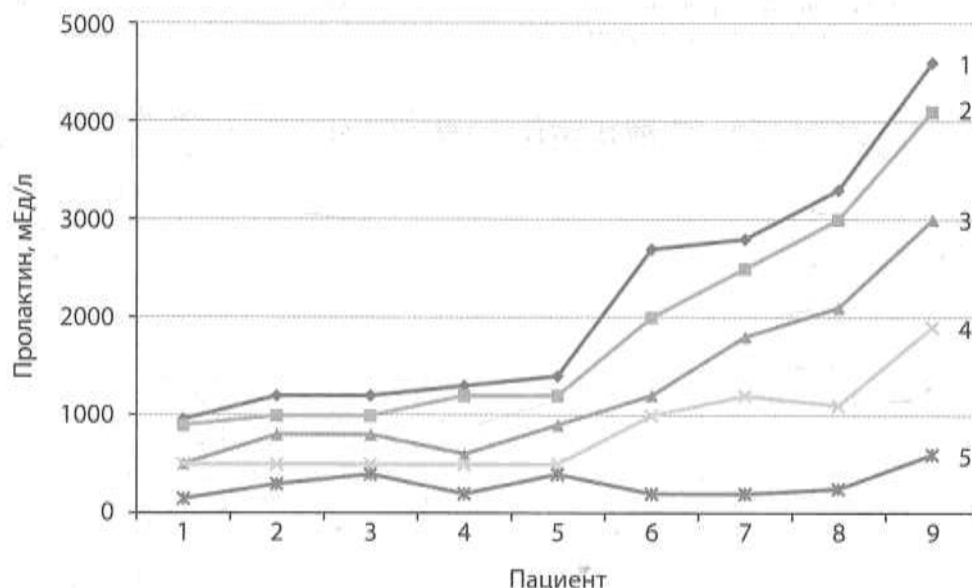


Рисунок 5. Определение уровня пролактина у 9 различных пациентов различными автоматизированными системами: 1 — Elecsys 411, 2 — Delfia, 3 — Architect 2000, 4 — Immulite 2000, 5 — гель-фильтрация.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторные исследования являются неотъемлемой частью процесса принятия клинических решений. Поэтому точность измерений и правильность интерпретации приобретают особое значение. Однако существуют значительные различия не только в референсных интервалах показателей пролактина у здоровых людей, предлагаемых различными производителями (табл. 6), но и в абсолютных значениях в одной и той же пробе (рис. 5), определенных разными методами [16]. Так, в некоторых образцах сыворотки (пациенты 6–9, рис. 5) может обнаруживаться высокомолекулярная форма пролактина — макропролактин, обладающий ограниченной биологической активностью *in vivo*, но сохраняющий иммунореактивность. Несмотря на то, что большинство предлагаемых для практического применения методов иммуноанализа основано на принципе взаимодействия антиген-антитело, все они различаются по участкам распознавания молекул, источникам получения анти-

тел, используют различные виды меченых соединений и т.д., в связи с чем имеют различную специфичность и чувствительность. Следовательно, в одном и том же образце сыворотки одни и те же показатели, полученные разными тест-системами, могут заметно отличаться по абсолютной величине. Эта разница отражается в референсных интервалах, разработанных производителем для каждой конкретной тест-системы иммуноанализа. Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Полученные нами данные демонстрируют изменение уровня пролактина в крови с возрастом и со становлением/угасанием репродуктивной функции. Выявлен широкий диапазон концентрации пролактина в сыворотке крови, при этом наблюдаются относительно небольшие возрастные изменения и незначительная гендерная разница в подростковом возрасте. Референсные интервалы, установленные в этом исследовании, позволяют

повысить точность и правильность интерпретации результатов определения пролактина с помощью автоматического иммуноанализатора VITROS Eci 3600.

Исходя из полученных данных, необходимо подчеркнуть важность правильной интерпретации результатов определения пролактина при первичной диагностике, однако еще более важным является использование одного и того же метода при лечении и долгосрочном наблюдении пациента. Результаты, получаемые с помощью любого диагностического набора, могут быть интерпретированы только в контексте общей клинической картины. Окончательный диагноз определяется совокупностью клинических симптомов болезни и биохимических параметров пациента, опытом и знаниями лечащего врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Референсные значения пролактина, разработанные клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для российской популяции, могут быть рекомендованы специалистам,

которые сотрудничают с лабораториями, использующими автоматизированную систему VITROS Eci 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Колесникова Г.С. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, написание и редактирование текста; Никанкина Л.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Малышева Н.М. — сбор и обработка материала, написание текста; Зураева З.Т. — сбор и статистическая обработка материала; Мельниченко Г.А. — редактирование финального текста рукописи.

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

- Goncharov NP, Katsiya GV, Kolesnikova GS. Key hormones in endocrinology and methods for their determination. Moscow: Adamant; 2014. (In Russ.).
- Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 19-26. [Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Federal clinical guidelines for the clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):19-26. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359619-26>
- Soliman M, Esawy A, Khashba S. Role of prolactin in activity of systemic lupus erythematosus. *Egypt J Dermatol Venerol*. 2018;38(1):23. doi: https://doi.org/10.4103/ejdv.ejdv_32_17
- Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(1):3-16.
- Li J, Rice MS, Huang T, et al. Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women. *Diabetologia*. 2018;61(12):2549-2560. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4733-9>
- Инструкция к набору реагентов для количественного определения пролактина в сыворотке и плазме крови человека VITROS Immunodiagnostic Products Prolactin REF 184 9793. [Kit for the quantitative measurement of prolactin in human serum and plasma VITROS Immunodiagnostic Products Prolactin (Instruction) REF 184 9793. (In Russ.).]
- Wayne PA. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline — third edition. USA: CLSI; 2010.
- Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, Veldhuis JD. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS One*. 2012;7(2):e31305. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031305>
- Grimstad F, Le M, Zganjar A, et al. An Evaluation of Reported Follicle-stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Estradiol, and Prolactin Reference Ranges in the United States. *Urology*. 2018;120(2):114-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urol.2018.07.024>
- Hu Y, Ding Y, Yang Z, Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(5):803-807. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0644>
- Borai A, Ichihara K, Masaud A, et al. Establishment of reference intervals for immunoassay analytes of adult population in SAUDI Arabia. *Clin Chem Lab Med*. 2019;58(8):1302-1313. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1049>
- Whitehead S, Comes MP, Ford C, Gama R. Reference ranges for serum total and monomeric prolactin for the current generation Abbot Architect assay. *Annals of Clinical Biochem*. 2015;52(Pt1):61-66. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563214547779>
- Schüring AN, Kelsch R, Pierściński G, Nofer JR. Establishing reference intervals for sex hormones on the analytical platforms Advia Centaur and Immulate 200XP. *Ann Lab Med*. 2016;36(1):55-59. doi: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.1.55>
- Hu Y, Ni J, Zhang B, et al. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total prolactin. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):197. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00861-z>
- Zrinski Topić R, Leniček Krleža J. Verification of the Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals (CALIPER) reference values in Croatian children and adolescents. *Biochem medica*. 2020;30(2):307-314. doi: <https://doi.org/10.11613/BM.2020.020710>
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKeena TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5410-5415. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011943>

Рукопись получена: 06.04.2022. Одобрена к публикации: 18.01.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalya M. Malysheva, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; SPIN-код: 5793-2550; e-mail: Malysheva.Natalya@endocrincentr.ru

Колесникова Галина Сергеевна, д.м.н. [Galina S. Kolesnikova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4266-2171>; SPIN-код: 7716-9680; e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Зураева Замира Тотразовна, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; SPIN-код: 6002-0455; e-mail: Zuraeva.Zamira@endocrincentr.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: Nikankina.Larisa@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: Melnichenko.Galina@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Колесникова Г.С., Малышева Н.М., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Мельниченко Г.А. Определение референсных интервалов пролактина для различных возрастных групп // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 16-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13095>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolesnikova GS, Malysheva NM, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Melnichenko GA. Determination of prolactin reference intervals in different age groups. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):16-23. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13095>

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ВИТАМИН D РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ СПОРАДИЧЕСКОМ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

© Е.А. Ильичева¹, И.А. Шурыгина¹, Н.Н. Дремина¹, Г.А. Берсенев^{1*}, Е.Г. Григорьев^{1,2}

¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Росси

ОБОСНОВАНИЕ. Множественное поражение околощитовидных желез (ОЩЖ) составляет ¼ наблюдений первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Однако унифицированные диагностический и лечебный алгоритмы при данном варианте ПГПТ до сих пор не разработаны. Одно из возможных направлений поиска решений этой проблемы — исследование молекулярно-генетических особенностей заболевания и ассоциированных с ними клинико-лабораторных факторов.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности экспрессии кальций-чувствительного (CaSR) и витамин D (VDR) рецепторов на поверхности паратиреоцитов при ПГПТ с солитарным и множественным поражением ОЩЖ, а также ее динамики при снижении фильтрационной функции почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование с ретроспективным сбором данных включены пациенты, оперированные по поводу ПГПТ, вторичного (ВГПТ) в 2019–2021 гг. и третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) в 2014–2021 гг. Изучалась экспрессия CaSR, VDR и ее взаимосвязь с основными лабораторными показателями, клиническим вариантом гиперпаратиреоза, морфологическим субстратом.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 19 пациентов с множественным и 25 с солитарным поражением ОЩЖ при ПГПТ; 15 с ВГПТ и 10 с ТГПТ (69 человек). Статистически значимое снижение частоты выявления нормальной экспрессии рецепторов CaSR и VDR встречается при любом морфологическом варианте гиперпаратиреоза и отмечается в 93–60% препаратов. Снижение нормальной экспрессии CaSR при гиперплазии выявляется значимо реже, чем при аденоме ($p < 0,01$). Медиана интенсивности экспрессии при аденоме составила 2,5 (2–3), при гиперплазии — 3,5 (3–4) ($p < 0,01$). Различие молекулярно-генетических механизмов развития гиперпаратиреоза при солитарной аденоме и множественном поражении ОЩЖ проявляется в частоте сохранения нормальной экспрессии CaSR в ткани ОЩЖ. Перечисленные механизмы реализуются на локальном уровне, их вариабельность не изменяется под влиянием заместительной почечной терапии (ЗПТ). Общей молекулярно-генетической закономерностью развития гиперпаратиреоза с преобладанием морфологического субстрата (аденома или гиперплазия) следует считать снижение частоты сохранения нормальной экспрессии VDR в ОЩЖ (до 7–13%) ($p < 0,01$). Этот механизм реализуется на локальном уровне, его вариабельность изменяется под влиянием ЗПТ, достигая статистически значимых различий у больных ТГПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследование демонстрирует особенности изменения экспрессии CaSR и VDR при ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ. Показана взаимосвязь экспрессии этих рецепторов с клиническим вариантом гиперпаратиреоза, морфологическим субстратом, основными лабораторными показателями и почечной функцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественное поражение околощитовидных желез; солитарная аденома; первичный гиперпаратиреоз; патогенез; кальций-чувствительный рецептор; рецептор витамина D.

THE ROLE OF CALCIUM SENSITIVE AND VITAMIN D RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF SPORADIC MULTIPLE PARATHYROID GLAND DISEASE

© Elena A. Ilyicheva¹, Irina A. Shurygina¹, Natalia N. Dremina¹, Gleb A. Bersenev^{1*}, Evgeniy G. Grigoryev^{1,2}

¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

BACKGROUND: Sporadic multiple parathyroid gland disease is ¼ cases of primary hyperparathyroidism (PHPT). However, a single tactic for diagnosing and operating volume in patients with this variant of PHPT has not yet been developed. One of the possible directions in the search for pathogenetically substantiated methods of diagnosis and treatment is the study of the molecular genetic features of the disease and associated clinical and laboratory factors.

AIM: To study the features of the expression of calcium sensitive (CaSR) and vitamin D (VDR) receptors on the surface of parathyroid cells in primary hyperparathyroidism with solitary and multiple lesions of the parathyroid glands, as well as its changes under the influence of a decrease in the filtration function of the kidneys.

MATERIALS AND METHODS: In a single center observational prospective study with retrospective data collection, there were patients who during 2019–2021, operated on for PHPT, secondary hyperparathyroidism (SHPT) and all cases of tertiary hyperparathyroidism (THPT) operated during 2014–2021. The expression of CaSR, VDR and its relationship with the main laboratory parameters, the clinical variant of hyperparathyroidism, and the morphological substrate were studied.

RESULTS: The study included 69 patients: 19 with multiple and 25 with solitary PTG near PHPT, 15 with SHPT, 10 with THPT. A statistically significant decrease in the frequency of detection of normal expression of CaSR and VDR receptors occurs in any morphological variant of hyperparathyroidism and is observed in 93–60% of drugs. A decrease in the normal expression of CaSR in hyperplasia is detected statistically significantly less frequently than in adenoma ($p \leq 0.01$). The median expression intensity in adenoma was 2.5 (2:3), in hyperplasia 3.5 (3–4) ($p \leq 0.01$). The difference in the molecular mechanisms of the development of hyperparathyroidism with a predominance of a morphological substrate in the form of adenoma (PHPT with solitary adenoma) or hyperplasia (SHPT and PHPT with multiple PTG lesions) is realized in the frequency of maintaining normal CaSR expression in the PTG tissue. These mechanisms are implemented at the local level, their variability does not change under the influence of RRT. A common molecular genetic mechanism for the development of hyperparathyroidism with a predominance of a morphological substrate in the form of adenoma or hyperplasia has been found to reduce the frequency of maintaining normal VDR expression in PTG (up to 7–13%), $p < 0.01$. This mechanism is implemented at the local level, its variability changes under the influence of RRT, reaching statistically significant differences in patients with THPT.

CONCLUSION: The study demonstrates the features of changes in the expression of CaSR and VDR in PHPT with multiple lesions of the parathyroid glands. The relationship between the expression of these receptors and the clinical variant of hyperparathyroidism, the morphological substrate, the main laboratory parameters, and renal function was shown.

KEYWORDS: sporadic multiple parathyroid gland disease; primary hyperparathyroidism; pathogenesis; calcium sensitive receptor; vitamin D receptor.

ОБОСНОВАНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — распространенное эндокринологическое заболевание, вызванное первичной патологией околощитовидных желез (ОЩЖ) [1].

Преобладает спорадический гиперпаратиреоз (90–95%) (сПГПТ), в 5–10% наблюдений патология встречается в рамках наследственных синдромов. Дебют заболевания до 40 лет подозрителен в отношении наследственного характера заболевания [2]. В 80–85% наблюдений сПГПТ встречается солитарная аденома, в 20–25% — поражение нескольких желез, и менее 1% составляет рак [3]. Специфических признаков множественного поражения ОЩЖ при сПГПТ нет.

Количество оперативных вмешательств по поводу сПГПТ заметно увеличивается, однако унифицированной концепции диагностики и объема хирургического вмешательства при множественном поражении ОЩЖ до сих пор нет. Между тем определение количества избыточно функционирующих ОЩЖ на предоперационном этапе позволяет выбрать оптимальный объем операции, что в главном обеспечивает эффективность лечения сПГПТ.

Одним из направлений поиска патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения множественного поражения ОЩЖ при сПГПТ остается исследование молекулярно-генетических особенностей заболевания и ассоциированных с ними клинико-лабораторных факторов.

Нарушение секреции паратиреоидного гормона (ПТГ), контролируемое кальций-чувствительным рецептором (CaSR), и усиленная пролиферация клеток ОЩЖ (паратиреоцитов) имеют ключевое значение для развития сПГПТ [4]. Кроме того, секреторная и пролиферативная активность ОЩЖ через рецептор витамина D (VDR) контролируется кальцитриолом (1,25-дигидроксивитамином D) [5].

Доказано снижение экспрессии CaSR клеток аденомы в 2 раза по сравнению с нормальной тканью ОЩЖ [6]. В эксперименте показано, что CaSR — ключевой фактор, определяющий пролиферацию клеток ОЩЖ, а VDR играет второстепенную роль [7]. Гиперплазия ОЩЖ предшествует подавлению экспрессии CaSR на модели уремических крыс [8], при этом введение кальцитриола или

кальцимитетиков приводило к снижению пролиферации клеток. Это связано с повышением экспрессии CaSR и VDR на фоне введенных препаратов [9].

В контексте сПГПТ хронический дефицит витамина D — возможный механизм развития гиперплазии ОЩЖ с последующим приобретением автономной секреции ПТГ и трансформации в аденому [10], ухудшающий течение заболевания. Это связано с высокими уровнями ПТГ и кальция, увеличением массы аденомы, повышением метаболизма костной ткани с более низкой минеральной плотностью костей и риском их малотравматичных переломов [11].

Влияние дефицита витамина D на естественное течение сПГПТ уже не вызывает сомнений, поэтому нельзя отвергать роль уремического фактора.

Длительное время развитие камней в почках и связанные с ними осложнения (инфекция мочевыводящих путей, гидронефроз и почечная недостаточность) считались классическими проявлениями ПГПТ. Однако с введением понятия бессимптомной формы на первый план вышли гиперкальциурия (повышенная экскреция кальция с мочой), снижение фильтрационной и концентрационной функции почек.

По мере снижения фильтрационной функции стимуляция ОЩЖ повышенной концентрацией сывороточного фосфата в сочетании с пониженным содержанием внеклеточного ионизированного кальция и кальцитриола в сыворотке крови приводит к увеличению синтеза ПТГ. Обсуждаемый компенсаторный механизм наблюдается у пациентов со 2-й стадией ХБП, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) остается в пределах нормы (60–90 мл/мин/1,73 м²). На ранних стадиях развития гиперпаратиреоза эти изменения усиливаются недостаточной экспрессией CaSR и VDR, что делает клетки ОЩЖ неспособными адекватно реагировать на кальций и/или кальцитриол [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности экспрессии кальций-чувствительного и витамин D рецепторов на поверхности паратиреоцитов при ПГПТ с солитарным и множественным поражением ОЩЖ, а также ее изменения при снижении фильтрационной функции почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Клиническое исследование проведено с сентября 2019 г. по март 2021 г. на базе отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница», г. Иркутск.

Морфологическое — с сентября 2019 г. по март 2021 г. на базе отделения общей патологии ГБУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро», г. Иркутск.

Иммуногистохимическое — с апреля 2021 г. по январь 2022 г. на базе научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (далее ИНЦХТ), г. Иркутск.

Методы

В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование с ретроспективным сбором данных включены пациенты независимо от пола и возраста, которые в течение 2019–2021 гг. прооперированы по поводу сПГПТ, вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), а также третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) в течение 2014–2021 гг.

Критерий включения — показания к хирургическому лечению сПГПТ в соответствии с клиническими рекомендациями [13], а также к хирургическому лечению ВГПТ у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом (ЗПТ ГД), в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов 2006, 2013 гг. и Национальными рекомендациями по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек Российского диализного общества 2011 г. [14] и к хирургическому лечению ТГПТ на заместительной почечной терапии трансплантацией почки (ЗПТ ТП) [15, 16]. Критерий исключения — возраст моложе 40 лет в сочетании с ПГПТ.

Обследование включало демографические показатели (пол, возраст), биохимические показатели крови (креатинин с расчетом СКФ по формуле СКД-EPI (2011), общий и ионизированный кальций, альбумин), уровень паратиреоидного гормона и витамина D (кальцидиола), суточную экскрецию кальция и фосфора с мочой. Выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, а также остеоденситометрия с определением Т-критерия для верификации формы ПГПТ. Анатомические особенности ОЩЖ оценивали на основании УЗИ и скинтиграфии с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрил в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией. При подозрении на множественное поражение ОЩЖ проводилась мультиспиральная компьютерная томография шеи с внутривенным контрастным усилением. Для определения выраженности костных нарушений с количественной оценкой минеральной плотности кости выполняли остеосцинтиграфию с ^{99m}Tc -пирфотехом.

Морфологический материал ткани ОЩЖ получен в ходе оперативных вмешательств пациентам по поводу ПГПТ, ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП. В исследование включены результаты световой микроскопии и иммуногистохимической окраски 140 препаратов ткани ОЩЖ на CaSR и VDR. Поскольку известно, что наибольшая экспрессия обоих рецепторов наблюдается в нормальных тканях ОЩЖ, то для ранжирования экспрессии была выполнена интраоперационная биопсия 1/3 части унилатеральной визуально неизменной железы у 5 пациентов

с ПГПТ при удалении солитарной аденомы. Нормальность строения этих желез была подтверждена в гистологическом исследовании.

Морфологическое исследование включало рутинную световую микроскопию окрашенных гематоксилин-эозином удаленных ОЩЖ.

Для проведения иммуногистохимического исследования использовали парафиновые срезы ОЩЖ. Применялся непрямой метод, который основан на двухэтапном нанесении специфичных и антивидовых антител. В качестве первичных использовались кроличьи антитела к CaSR и VDR:

1) к CaSR — rabbit polyclonal antibody IgG (Abcam Anti-CaSR antibody, Cat. N Ab137408), рабочее разведение 1:200;

2) к VitDR — rabbit polyclonal IgG (Abcam Anti-Vitamine D Receptor antibody, Cat. N Ab137371), рабочее разведение 1:200.

В качестве вторичных — меченные пероксидазой хрена козы антитела к кроличьим иммуноглобулинам: Novolink Polymer, Anti-rabbit Poly-HRP-IgG (RE 7112 из набора Novolink Polymer Detection System RE7140-K). Иммуногистохимическое исследование выполняли в соответствии с протоколом, предлагаемым производителем первичных антител компанией Abcam*.

Микроскопическое исследование проводили с использованием светового микроскопа CarlZeiss Axio Vert. A1 и регистрировали на камеру AxioCam ICc5 с программным обеспечением CarlZeiss Zen 2.3.

Предметные стекла исследовали под световым микроскопом при увеличении $\times 20$ в 10 полях зрения. Проводился качественный анализ экспрессии CaSR и VDR с распределением результатов на 4 степени интенсивности окраски (рис. 1): 3-я — высокая экспрессия рецептора; 2-я — умеренная экспрессия рецептора; 1-я — низкая экспрессия рецептора; 0-я — отсутствие экспрессии рецептора. Анализ проводился тремя независимыми исследователями с подсчетом среднего результата.

Дизайн морфологического и иммуногистохимического исследования представлен в таблице 1.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия №AXAR402G263414FA-V). Выполнялся описательный и сравнительный анализ с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (IQR — interquartile range, межквартильный диапазон). Определение статистической значимости различий для непрерывных данных (p) в сравниваемых выборках проведено по критериям Манна–Уитни (U), Краскела–Уоллиса, Вилкоксона (W). Определение статистической значимости различий для категориальных данных (p) проведено по критериям Пирсона (χ^2), точного критерия Фишера. Корреляционный анализ выявленных статистически значимых параметров проведен на основе ранговых корреляций Спирмена. Многофакторный анализ проведен методом множественной нелинейной регрессии.

* Immunohistochemistry (IHC): the complete guide: [сайт]. URL: <https://www.abcam.com/content/immunohistochemistry-the-complete-guide>

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ, протокол №8 от 23.12.2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями в исследование случайным образом включены 69 пациентов. Основная группа — множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ (n=19);

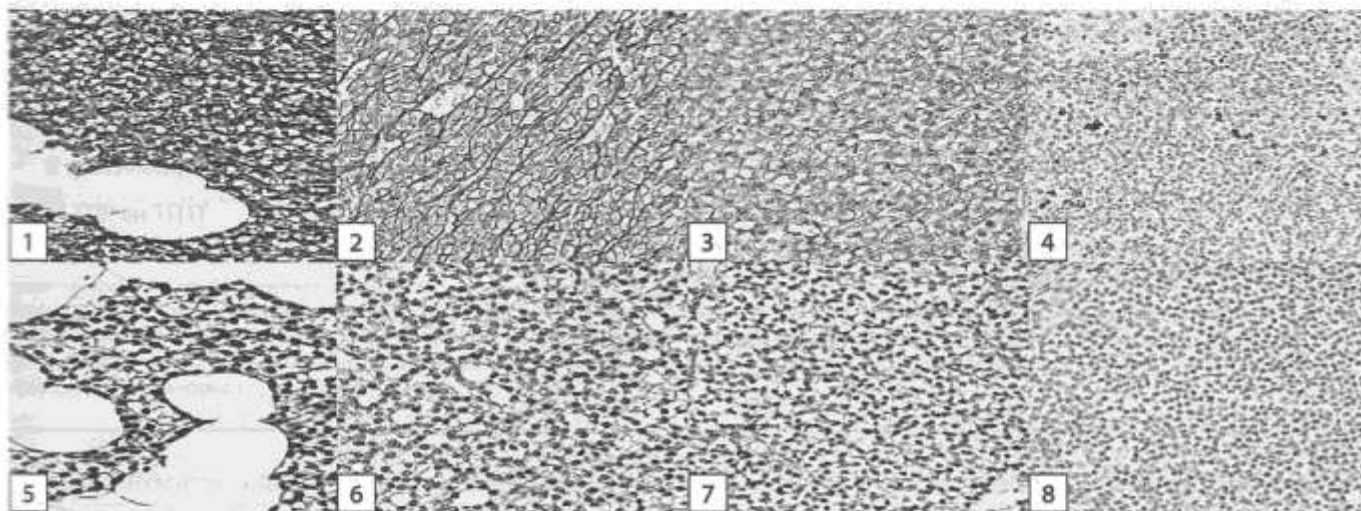


Рисунок 1. Качественный анализ экспрессии CaSR и VDR, основанный на интенсивности окраски.

Примечание. CaSR (1–4) экспрессируется в основном на межклеточной границе паратиреоцитов, а VDR (5–8) — в основном в ядре. Степени окраски: 3-я степень — 1 и 5; 2-я степень — 2 и 6; 1-я степень — 3 и 7; 0-я степень — 4 и 8.

Таблица 1. Дизайн морфологического и иммуногистохимического исследования

Группы исследования	Количество парафиновых блоков от одного пациента		Количество препаратов, окрашенных на CaSR и VDR n _{препаратов} = 140 (100%)
	количество блоков	количество пациентов	
Основная группа — множественное поражение ОЩЖ при сПГПТ n _{пациентов} = 19 (100%)	1*	8 (42,1)*	8 (5,9)*
	2	10 (52,6)	20 (14,8)
	3	1 (5,3)	3 (2,2)
Группа сравнения 1.1 — солитарное поражение ОЩЖ при сПГПТ с уровнем СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² n _{пациентов} = 16 (100%)	1	16 (100)	16 (11,8)
Группа сравнения 1.2 — солитарное поражение ОЩЖ при сПГПТ с уровнем СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² n _{пациентов} = 9 (100%)	1	9 (100)	9 (6,6)
Группа сравнения 2 — ВГПТ на ЗПТ ГД n _{пациентов} = 15 (100%)	2	1 (6,8)	2 (1,65)
	3	10 (66,6)	30 (22,2)
	4	4 (26,6)	16 (11,8)
Группа сравнения 3 — ТГПТ на ЗПТ ТП n _{пациентов} = 10 (100%)	2	1 (10)	2 (1,65)
	3	7 (70)	21 (15,5)
	4	2 (20)	8 (5,9)
Неизменная ткань ОЩЖ, взятая в результате интраоперационной биопсии интактной ОЩЖ у пациентов с солитарным поражением ОЩЖ и СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² n _{пациентов} = 5 (100%)	1	5 (100)	5 (3,7)

Примечание. Категориальные данные представлены в виде числа наблюдений и частоты в процентах, n (%). * — в основной группе у 8 пациентов на иммуногистохимическое исследование исследование взята 1 парафиновый блок, поскольку множественное поражение ОЩЖ установлено в послеоперационном периоде.

сравнения: **1** — солитарное поражение ОЩЖ при ПГПТ (**1.1** — при СКФ>60 мл/мин/1,73 м² (n=16); **1.2** — при СКФ<60 мл/мин/1,73 м² (n=9)), **2** — множественное поражение ОЩЖ при ВГПТ на ЗПТ ГД (n=15), **3** — множественное поражение ОЩЖ при ТГПТ на ЗПТ ТП (n=10).

В таблице 2 представлены клинико-лабораторные показатели, отражающие общую характеристику включенных в исследование пациентов.

Согласно данным таблицы 2, во всех группах преобладали женщины старше 50 лет, кроме ВГПТ на ЗПТ ГД, в которой пациенты моложе и мужчин было больше. У всех больных выявлены нарушения минерального и костного обмена, характерные для соответствующей патологии. В зависимости от группы исследования нарушение фильтрационной функции почки варьировалось от 1-й до 5-й стадии ХБП.

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики основной группы и групп сравнения

Характеристика	Основная группа Множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ n=19 (100%)	Группа сравнения 1.1 Солитарное поражение ОЩЖ при ПГПТ, уровень СКФ>60 мл/мин/1,73 м ² n=16 (100%)	Группа сравнения 1.2 Солитарное поражение ОЩЖ при сПГПТ, уровень СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² n=9 (100%)	Группа сравнения 2 ВГПТ на ЗПТ ГД n=15 (100%)	Группа сравнения 3 ТГПТ на ЗПТ ТП n=10 (100%)
Возраст, лет; медиана (IQR)	64,0 (58,0; 67,0)	61,0 (52,5; 63,0)	65,0 (62,0; 68,0)	52,0 (32,0; 59,0)	61,5 (56,0; 65,0)
Число женщин, n (%)	19 (100)	14 (87,5)	9 (100)	4 (26,6)	8 (80)
Са, скорректированный по альбумину (2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)	2,65 (2,50; 2,73)	2,62 (2,51; 2,83)	2,75 (2,70; 2,81)	2,43 (2,26; 2,54)	2,68 (2,58; 2,81)
Са ионизированный (1,15–1,27 ммоль/л); медиана (IQR)	1,47 (1,34; 1,61)	1,44 (1,41; 1,56)	1,56 (1,51; 1,63)	1,29 (1,23; 1,35)	1,60 (1,49; 2,25)
Кальциурия суточная (2,5–6,25 ммоль/сут); медиана (IQR)	7,32 (3,96; 8,19)	8,16 (5,99; 11,04)	3,53 (3,23; 7,74)	-	1,78 (1,17; 3,56)
ПТГ (15,0–68,3 пг/мл); медиана (IQR)	137,80 (106,70; 260,0)	139,05 (108,80; 248,35)	318,00 (207,10; 489,50)	1828,0 (1223,0; 2340,0)	833,10 (380,0; 1977,55)
Витамин D; медиана (IQR)	23,41 (15,50; 32,13)	21,33 (16,51; 24,47)	17,62 (11,87; 20,49)	24,25 (22,50; 26,70)	22,78 (12,13; 28,00)
Креатинин (менее 0,106 ммоль/л для мужчин, менее 0,08 для женщин); медиана (IQR)	84,00 (80,00; 96,00)	74,50 (64,50; 84,50)	94,00 (90,0; 107,0)	925,00 (770,0; 1110,0)	195,00 (150,00; 620,00)
Расчетная СКФ СКD-EPI (>60 мл/мин/1,73 м ²); медиана (IQR)	63,00 (54,00; 73,00)	82,50 (73,00; 93,00)	51,00 (49,0; 54,0)	4,0 (4,00; 8,00)	30,50 (17,00; 73,50)
Мин. Т-критерий по результатам ОДМ; медиана (IQR)	-2,60 (-3,0; -1,50)	-1,87 (-3,2; -1,05)	-2,50 (-2,6; -1,5)	-2,35 (-2,90; -1,20)	-1,57 (-2,44; -0,55)

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (IQR). Категориальные данные представлены в виде числа наблюдений и частоты в процентах (абс. (%)). Сокращения: Са — кальций, Мин — минимальный, ОДМ — остеоденситометрия.

Таблица 3. Зависимость экспрессии CaSR и VDR от морфологических изменений ОЩЖ

Экспрессия рецептора, степень	Аденома n=31 (100%)	Гиперплазия n=104 (100%)	P ¹	Норма n=5 (100%)	P ²	P ³
CaSR	0	1 (3,3)	1 (0,9)	>0,1	-	-
	1	8 (25,8)	14 (13,7)	>0,1	-	-
	2	17 (54,8)	47 (45,6)	>0,1	-	-
	3	5 (16,1)	41 (39,8)	≤0,01	5 (100)	≤0,01
VDR	0	13 (41,9)	43 (41,7)	>0,1	-	-
	1	10 (32,2)	23 (22,3)	>0,1	-	-
	2	6 (19,3)	24 (23,3)	>0,1	-	-
	3	2 (6,6)	13 (12,7)	>0,1	5 (100)	≤0,01

Примечание. Категориальные данные представлены в виде числа наблюдений и частоты в процентах (абс. (%)) с расчетом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 (точный критерий Фишера). Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. Обозначения уровней значимости: P¹ — сравнение групп «аденома» и «гиперплазия»; P² — сравнение групп «аденома» и «норма»; P³ — сравнение групп «гиперплазия» и «норма».

Из 19 пациентов основной группы у 12 при морфологическом исследовании установлена гиперплазия, у 7 — аденома. В группе 1 у всех пациентов установлены аденомы. В группах 2 и 3 у всех диагностирована гиперплазия ОЩЖ.

Сравнительная оценка степени экспрессии CaSR и VDR в зависимости от морфологических изменений в ОЩЖ представлена в таблице 3.

Для нормальной ткани ОЩЖ характерна высокая интенсивность экспрессии как CaSR, так и VDR (100%), что можно оценивать как условную «норму». Статистически значимое снижение частоты нормальной экспрессии рецепторов CaSR и VDR встречается при любом морфологическом варианте гиперпаратиреоза и отмечается в 93–60% препаратов. Снижение нормальной экспрессии CaSR при гиперплазии выявляется статисти-

чески значимо реже, чем при аденоме (p≤0,01). Медиана интенсивности экспрессии при аденоме составила 2,5 (2–3), при гиперплазии — 3,5 (3–4) (p≤0,01) (рис. 2). Влияние морфологического варианта патологии ОЩЖ на интенсивность экспрессии VDR не обнаружено (p>0,1).

Сравнительная оценка степени экспрессии CaSR и VDR в зависимости от вида гиперпаратиреоза, почечной функции представлена в таблице 4.

Частота высокой (3-й степени, нормальной) экспрессии CaSR статистически значимо преобладала при ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ (48%) и при ВГПТ на ЗПТ ГД (39%) в сравнении с солитарным поражением при ПГПТ (19–22%) и множественным при ТГПТ на ЗПТ ТП (21%) (p≤0,05).

Таблица 4. Степень экспрессии CaSR и VDR в зависимости от вида гиперпаратиреоза, почечной функции

Экспрессия рецептора, степень	Основная группа	Группа сравнения 1.1	Группа сравнения 1.2	Группа сравнения 2	Группа сравнения 3	P													
						P ¹	P ²	P ³	P ⁴	P ⁵	P ⁶	P ⁷	P ⁸	P ⁹	P ¹⁰	P ¹¹	P ¹²	P ¹³	
CaSR	0	1 (3,25)	-	-	1 (2,2)	-	>0,1	>0,1	>0,1	-	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	1	5 (16,1)	4 (25)	3 (33,3)	4 (8,3)	6 (20,7)	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	2	10 (32,2)	9 (56,25)	4 (44,4)	24 (50)	17 (58,6)	>0,1	>0,1	>0,1	≤0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	3	15 (48,2)	3 (18,75)	2 (22,3)	19 (39,5)	6 (20,7)	≤0,05	>0,1	>0,1	≤0,05	>0,1	≤0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	≤0,05	≤0,05
VDR	0	12 (38,7)	5 (31,25)	3 (33,3)	22 (45,8)	13 (48,3)	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	1	8 (25,8)	6 (37,5)	3 (33,3)	11 (22,9)	5 (17,2)	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	2	7 (22,25)	5 (31,25)	2 (22,3)	8 (16,6)	8 (27,5)	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	3	4 (12,95)	-	1 (11,1)	7 (11,7)	2 (7)	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1

Примечание. Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) с расчетом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 (точный критерий Фишера). «n» обозначает количество окрашенных на рецептор препаратов. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. Обозначения уровней значимости: P¹ — сравнение основной группы и группы сравнения 1,1; P² — сравнение основной группы и группы сравнения 1,2; P³ — сравнение основной группы и группы сравнения 2; P⁴ — сравнение основной группы и группы сравнения 3; P⁵ — сравнение группы сравнения 1,1 и группы сравнения 1,2; P⁶ — сравнение группы сравнения 1,1 и группы сравнения 2; P⁷ — сравнение группы сравнения 1,1 и группы сравнения 3; P⁸ — сравнение группы сравнения 1,2 и группы сравнения 2; P⁹ — сравнение группы сравнения 1,2 и группы сравнения 3; P¹⁰ — сравнение группы сравнения 2 и группы сравнения 3; P¹¹ — сравнение основной группы и общей когорты групп 1,1 и 1,2; P¹² — сравнение общей когорты групп 1,1 и 1,2 и группы сравнения 2; P¹³ — сравнение общей когорты групп 1,1 и 1,2 и группы сравнения 3.

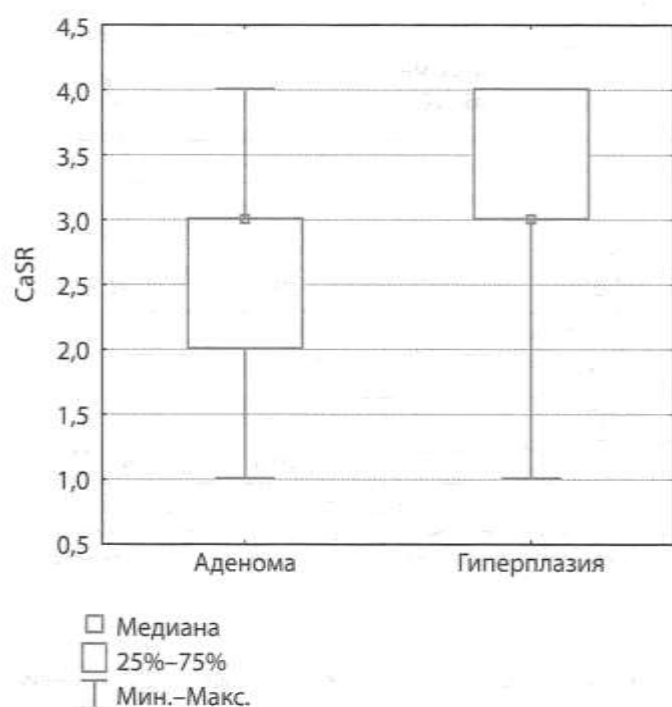


Рисунок 2. Зависимость интенсивности экспрессии CaSR от морфологического варианта патологии ОЩЖ.

Выявленные зависимости дают основание определить характерные молекулярно-генетические особенности исследуемых заболеваний, связанные с изменением

интенсивности экспрессии CaSR ОЩЖ. Молекулярно-генетический механизм развития солитарных аденом при ПГПТ и множественного поражения при ТГПТ на ЗПТ ТП — снижение частоты сохранения нормальной экспрессии CaSR до 19–21% в отличие от множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ и ВГПТ на ЗПТ ГД, при котором установлена более высокая частота сохранения (в 39–48% образцах ОЩЖ) нормальной экспрессии CaSR ($p \leq 0,05$).

Для выявления локального и общего характера молекулярно-генетических изменений в экспрессии генов при множественном поражении ОЩЖ оценена вариабельность экспрессии CaSR и VDR в разных ОЩЖ у одного и того же пациента (табл. 5).

Для множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ, как и для ВГПТ на ЗПТ ГД и ТГПТ на ЗПТ ТП, характерна неоднородность экспрессии CaSR и VDR в препаратах ОЩЖ от одного и того же больного, что свидетельствует о спонтанном локальном характере молекулярно-генетических нарушений в ОЩЖ в отобранных для анализа наблюдениях (нет случаев генетических наследственных синдромов).

Для оценки вариабельности молекулярно-генетических нарушений в ОЩЖ в зависимости от клинических особенностей гиперпаратиреоза, почечной функции и вида заместительной терапии исследовали вариабельность экспрессии CaSR и VDR в разных ОЩЖ у одного пациента в группах множественного поражения (табл. 6).

Таблица 5. Вариабельность экспрессии CaSR и VDR в разных ОЩЖ у одного пациента

	Множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ $n_{\text{пациентов}} = 19; n_{\text{препаратов}} = 31$			ВГПТ на ЗПТ ГД $n_{\text{пациентов}} = 15; n_{\text{препаратов}} = 48$			ТГПТ на ЗПТ ТП $n_{\text{пациентов}} = 10; n_{\text{препаратов}} = 31$		
	Мин. степень экспрессии	Макс. степень экспрессии	P	Мин. степень экспрессии	Макс. степень экспрессии	P	Мин. степень экспрессии	Макс. степень экспрессии	P
CaSR	3 (2–3)	4 (4–4)	0,014	3 (2–3)	4 (4–4)	$\leq 0,01$	2 (2–3)	4 (3–4)	0,023
VDR	2 (1–2)	3 (1–4)	0,025	1 (1–1)	3 (2–4)	$\leq 0,01$	1 (1–1)	3 (3–3)	0,011

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (IQR). Уровень значимости (p) рассчитан по критерию Вилкоксона. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. Степени экспрессии перекодированы: 1 — 0-я степень; 2 — 1-я степень; 3 — 2-я степень; 4 — 3-я степень. Сокращения: Мин. — минимальная; Макс. — максимальная.

Таблица 6. Сравнение вариабельности экспрессии CaSR и VDR в разных ОЩЖ одного пациента при различных клинических вариантах ГПТ

	Множественное поражение ОЩЖ при ПГПТ $n_{\text{пациентов}} = 19; n_{\text{препаратов}} = 31$	P^1	ВГПТ на ЗПТ ГД $n_{\text{пациентов}} = 15; n_{\text{препаратов}} = 48$	ТГПТ на ЗПТ ТП $n_{\text{пациентов}} = 10; n_{\text{препаратов}} = 31$	P^2
Вариабельность экспрессии CaSR	1 (1–2)	0,985	1 (1–1)	1 (0–2)	0,988
Вариабельность экспрессии VDR	1 (0–1)	0,074	2 (1–2)	2 (1–2)	0,050

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (IQR). Уровень значимости (p) рассчитан по критерию Манна-Уитни. Степени экспрессии перекодированы: 1–0 степень; 2–1 степень; 3–2 степень; 4–3 степень. Обозначение уровней значимости: P^1 — уровень значимости при сравнении групп ПГПТ с множественным поражением и ВГПТ на ЗПТ ГД; P^2 — уровень значимости при сравнении групп ПГПТ с множественным поражением и ТГПТ на ЗПТ ТП.

Таблица 7. Кросс-таблица на основе ранговых корреляций Спирмена для группы ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ

	CaSR	VDR	Креатинин	Ca, скоррект. по альбумину	Вит. D	Суточная кальциурия
CaSR	x	0,309	0,476	-0,012	-0,071	-0,321
VDR	0,309	x	0,208	-0,010	0,007	-0,645
Креатинин	0,476	0,208	x	0,156	0,446	-0,336
Ca, скоррект. по альбумину	-0,012	-0,010	0,156	x	0,314	0,038
Витамин D	-0,071	0,007	0,446	0,314	x	0,133
Суточная кальциурия	-0,321	-0,645	-0,336	0,038	0,133	x

Примечание. **Наличие сопряженности $p < 0,05$** ; достоверное отсутствие сопряженности признаков $p > 0,95$.

Таблица 8. Кросс-таблица на основе ранговых корреляций Спирмена для группы ВГПТ на ЗПТ ТП

	CaSR	VDR	Витамин D	Кальций ион.	ОДМ
CaSR	x	0,344	-0,187	-0,140	0,203
VDR	0,344	x	-0,408	0,088	0,002
Витамин D	-0,187	-0,408	x	0,219	0,221
Морфология	-0,044	-0,007	-0,273	-0,355	-0,298
Кальций ион.	-0,140	0,088	0,219	x	-0,075
ОДМ	0,203	0,002	0,221	-0,075	x

Примечание. **Наличие сопряженности $p < 0,05$** ; достоверное отсутствие сопряженности признаков $p > 0,95$; . ОДМ — остеоденситометрия.

Вариабельность экспрессии CaSR в ОЩЖ одного и того же больного не зависит от клинических особенностей гиперпаратиреоза, почечной функции и вида заместительной почечной терапии ($p > 0,95$), что свидетельствует о стабильности (или первичности) выявленного молекулярно-генетического механизма при множественном поражении. Вариабельность экспрессии VDR при ПГПТ оказалась ниже, чем у больных, получающих ЗПТ ($p < 0,07$; $p < 0,05$), что свидетельствует об изменчивости выявленного молекулярно-генетического механизма под действием ЗПТ.

Совокупность полученных данных дает основание заключить, что различным молекулярно-генетическим механизмом развития гиперпаратиреоза с преобладанием аденомы (ПГПТ с солитарной аденомой) или гиперплазии (ВГПТ на ЗПТ ГД и ПГПТ с множественным поражением) выявлено различие в частоте сохранения нормальной экспрессии CaSR в ткани ОЩЖ. Этот механизм реализуется на локальном уровне, его вариабельность не изменяется под влиянием ЗПТ.

Общим молекулярно-генетическим механизмом развития гиперпаратиреоза с преобладанием аденомы или гиперплазии установлено снижение частоты сохранения нормальной экспрессии VDR в ОЩЖ (до 7–13%), $p < 0,01$. Этот механизм реализуется на локальном уровне, его вариабельность изменяется под влиянием ЗПТ, достигая статистически значимых различий у больных ПГПТ.

Зависимость характера экспрессии CaSR и VDR от основных лабораторных показателей при ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ представлена в таблице 7.

В когорте ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ уровень кальция крови не связан с экспрессией CaSR и VDR. Снижение экспрессии CaSR сопряжено с более низким уровнем креатинина крови (сохраненная функция почек).

При множественном поражении ОЩЖ вследствие ВГПТ установлена положительная корреляция между экспрессией CaSR и VDR, отрицательная — между экспрессией VDR и уровнем кальцидиола в крови (табл. 8).

При сохраненной функции почек уровень кальцидиола не связан с экспрессией VDR на поверхности паратиреоцитов. При ВГПТ на ЗПТ ГД выявляется умеренная отрицательная корреляция между уровнем кальцидиола в крови и экспрессией VDR и положительная — экспрессией CaSR и VDR. Совокупность выявленных корреляций показывает различную роль витамина D в реализации молекулярно-генетических механизмов заболеваний — она не выявляется при сохраненной функции почек и манифестирует у больных на ЗПТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование оценивает характер экспрессии CaSR, VDR, а также показывает ее зависимость от клинического варианта гиперпаратиреоза, морфологического субстрата и основных лабораторных показателей.

Статистически значимое снижение частоты нормальной экспрессии CaSR и VDR встречается при любом морфологическом варианте гиперпаратиреоза и отмечается в 93–60% случаев. Снижение нормальной экспрессии CaSR при гиперплазии выявляется статистически значимо реже, чем при аденоме ($p < 0,01$). Медиана интенсивности экспрессии при аденоме составила 2,5 (2–3), при гиперплазии – 3,5 (3–4) ($p < 0,01$). Полученные в исследовании данные дополняют существующие представления [17–19], показывая не только различия в интенсивности экспрессии CaSR и VDR на поверхности паратиреоцитов при аденоме и гиперплазии, но и частоту снижения экспрессии при различных морфологических вариантах заболевания.

Различие молекулярно-генетических механизмов развития гиперпаратиреоза с преобладанием аденомы (ПГПТ с солитарной аденомой) или гиперплазии (ВГПТ на ЗПТ ГД и ПГПТ с множественным поражением) реализуется в частоте сохранения нормальной экспрессии CaSR в ткани ОЩЖ. Эти механизмы проявляются на локальном уровне, их вариабельность не изменяется под влиянием ЗПТ. Выше показано, что экспрессия CaSR на паратиреоцитах солитарных аденом при ПГПТ снижается до 90% в сравнении с нормальным строением ОЩЖ. Авторы наблюдали снижение CaSR на уровне как белка (рецептора на поверхности паратиреоцитов), так и генов в спорадических аденомах и не обнаружили значимой корреляции между снижением экспрессии рецептора и клинико-лабораторными характеристиками ПГПТ [20]. Результаты исследования показывают, что вариабельность экспрессии CaSR в ОЩЖ одного и того же больного при множественном поражении не зависит от клинических особенностей гиперпаратиреоза, почечной функции и вида заместительной почечной терапии ($p > 0,95$), что свидетельствует о стабильности (или первичности) выявленного молекулярно-генетического механизма.

Общий молекулярно-генетический механизм развития гиперпаратиреоза с преобладанием морфологического субстрата в виде аденомы или гиперплазии — снижение частоты сохранения нормальной экспрессии VDR в ОЩЖ (до 7–13%), $p < 0,01$. Он реализуется на локальном уровне, изменяется под влиянием ЗПТ, достигая статистически значимых различий у больных ТГПТ на ЗПТ ТП. Taniguchi M. и соавт. установили, что экспрессия CaSR у пациентов с ВГПТ на ЗПТ ГД выше ($45,0 \pm 2,8$), чем при ТГПТ на ЗПТ ТП ($29,3 \pm 2,3$) [21]. В представленном исследовании также получены сведения о снижении частоты нормальной экспрессии CaSR при ТГПТ на ЗПТ ТП. Полученные данные показывают значительную вариабельность снижения экспрессии CaSR в ОЩЖ одного и того же больного. Кроме того, выявлены вариабельность экспрессии VDR в ОЩЖ одного и того же больного с множественным поражением ОЩЖ различного генеза и зависимость этой вариабельности от заместительной почечной терапии: максимальных значений она достигает у больных после трансплантации почки.

Показано значение витамина D в реализации молекулярно-генетических механизмов заболеваний — не выявляется при ПГПТ с сохраненной функцией почек и манифестирует у больных на ЗПТ. Как уже сообщалось, введение кальцитриола или кальцимитетиков приводило к снижению пролиферации клеток ОЩЖ. Это связано с повышением экспрессии как CaSR, так и VDR на фоне введенных препаратов [9, 22]. При ПГПТ изменение концентрации кальцитриола не влияет на экспрессию VDR, а уровень кальция не сопряжен с экспрессией CaSR ($p > 0,95$), что позволяет исключить указанные механизмы из патогенеза ПГПТ и не рассматривать медикаментозные методы лечения этого состояния (кальцимитетики и колекальциферол) в качестве патогенетически обоснованных.

Установленная отрицательная корреляция между уровнем кальцитриола в крови и экспрессией VDR у больных на ЗПТ противоречит имеющимся данным о роли хронического дефицита витамина D в развитии гиперплазии ОЩЖ с последующим приобретением автоном-

ной секреции ПТГ и трансформацией в аденому при уремическом гиперпаратиреозе [10]. Повышение уровня кальцитриола в крови у включенных в наше исследование больных согласуется со снижением экспрессии VDR. Это противоречие объясняется глубокими локальными молекулярно-генетическими нарушениями, реализующимися в виде согласующейся между собой сниженной экспрессии CaSR и VDR. Ранее было показано, что уже на ранних стадиях развития гиперпаратиреоза недостаточная экспрессия CaSR и VDR делает клетки ОЩЖ неспособными адекватно реагировать на окружающий кальций и/или кальцитриол [12].

Другой причиной выявленного противоречия можно считать развитие автономной секреции ПТГ при низких уровнях экспрессии CaSR. У этих пациентов ограничено использование заместительной терапии дефицита витамина D (повышение уровня кальция крови). В результате уровень кальцитриола в крови больных со сниженной экспрессией CaSR (и, соответственно, VDR), оказывается ниже.

Ограничения исследования

Исследование имело ряд ограничений: небольшой размер выборки, качественный анализ экспрессии рецепторов, невозможность выполнения анализа экспрессии непосредственно генов рецепторов ввиду отсутствия ресурсов. Главное в проведенной работе заключается в оценке экспрессии основных рецепторов (CaSR, VDR), участвующих в патогенезе всех нозологических вариантов гиперпаратиреоза, а также зависимости экспрессии от варианта гиперпаратиреоза, морфологии и лабораторных показателей. Кроме того, основной акцент сделан на изучение изменений именно множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ.

Направления дальнейших исследований

Дальнейшее исследование экспрессии рецепторов CaSR и VDR на выборке больших размеров с возможным исследованием экспрессии непосредственно генов этих рецепторов поможет лучше понять патогенез множественного поражения ОЩЖ при ПГПТ, что улучшит диагностику и лечение данной формы заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование демонстрирует особенности изменения экспрессии кальций-чувствительного и витамин D рецепторов при ПГПТ с множественным поражением ОЩЖ. Показаны взаимосвязи экспрессии этих рецепторов с клиническим вариантом гиперпаратиреоза, морфологическим субстратом, основными лабораторными показателями и почечной функцией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование осуществляется в соответствии с планом научно-исследовательской работы (НИР) ИНЦХТ № 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии», сроки выполнения 2013–2021 гг., а также НИР «Персонализированный подход к профилактике и коррекции полиорганной дисфункции в лечении хирургических заболеваний», сроки выполнения 2022–2026 гг.

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

Участие авторов. Ильичева Е.А. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Шурыгина И.А. — разработка концепции, дизайна иммуногистохимического исследования и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания; Дремина Н.Н. — проведение иммуногистохимического исследования, анализ и интерпретация данных; Берснев Г.А. — разработка концепции и дизайна, сбор материала, проведение иммуногистохимического исследования, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи; Григорьев Е.Г. — разработка

концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование и окончательное утверждение рукописи. 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. Коллектив авторов выражает благодарность Кане Олегу Витославовичу — к.м.н., начальнику ГБУЗ ИОПАБ за помощь в морфологическом исследовании гистологического материала; Махутову Валерию Николаевичу — к.м.н., заведующему торакальным хирургическим отделением ГБУЗ ИОКБ за помощь на всех этапах подготовки рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №6. — С. 40-77. [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):40-77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl1662640-77>
2. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356-367. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
3. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease — a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;400(8):887-905. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1348-1>
4. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med*. 1995;333(4):234-240. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199507273330407>
5. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(17):8097-8101. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.17.8097>
6. Latus J, Lehmann R, Roesel M, et al. Involvement of α -klotho, fibroblast growth factor, vitamin-D — and calcium-sensing receptor in 53 patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2013;44(1):255-263. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9881-6>
7. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int*. 2008;74(3):276-288. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002287>
8. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney Int*. 2001;60(5):1737-1744. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00027.x>
9. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73(3):300-307. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002675>
10. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017;55(1):3-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1169>
11. Маганева И.С., Пигарова Е.А., Шульпекова Н.В., и др. Оценка фосфорно-кальциевого обмена и метаболитов витамина D у пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне болюсной терапии колекальциферолом // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 68-79. [Maganeva IS, Pigarova EA, Shulpekova NV, et al. Vitamin D metabolite and calcium phosphorus metabolism in in patients with primary hyperparathyroidism on the background of bolus therapy with colecalciferol. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):68-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12851>
12. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int*. 2008;74(3):276-288. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002287>
13. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124. [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(4):94-124. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12801>
14. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) // *Нефрология и диализ*. — 2014. — Т. 16. — №1. — С. 11–127. [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011. Report of Russian RRT Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis*. 2014;16(1):11-127. (In Russ.)].
15. Jamal SA, Miller PD. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):64-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012>
16. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1227-1239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.011>
17. Sudhaker Rao D, Han ZH, Phillips ER, et al. Reduced vitamin D receptor expression in parathyroid adenomas: Implications for pathogenesis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(3):373-381. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01081.x>
18. Varshney S, Bhadada SK, Saikia UN, et al. Simultaneous expression analysis of vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, cyclin D1, and PTH in symptomatic primary hyperparathyroidism in Asian Indians. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):109-116. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0085>
19. Lee HJ, Seo UH, Kim WY, et al. Calcium-sensing receptor and apoptosis in parathyroid hyperplasia of patients with secondary hyperparathyroidism. *J Int Med Res*. 2013;41(1):97-105. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060513476600>
20. Singh P, Bhadada SK, Dahiya D, et al. Reduced calcium sensing receptor (casr) expression is epigenetically deregulated in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):3015-3024. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa419>
21. Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, et al. Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis. *Kidney Int*. 2006;70(2):363-370. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001549>
22. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Physiol*. 2007;292(5):F1390-F1395. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00262.2006>

Рукопись получена: 02.12.2022. Одобрена к публикации: 20.02.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Берсенева Глеб Александрович [Gleb A. Bersenev];** SPIN-код: 1467-8503;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>; e-mail: glbersenev17@gmail.com

Ильичева Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Ilyicheva, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3624-4643;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>; e-mail: lena_jsi@mail.ru

Шурыгина Ирина Александровна, д.м.н., профессор [Irina A. Shurygina, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 6745-5426;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>; e-mail: irinashurygina@gmail.com

Дремина Наталья Николаевна, к.б.н. [Natalia N. Dremina, Cand. Sc. (Biology)]; SPIN-код: 8038-3583;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2540-4525>; e-mail: drema76@mail.ru

Григорьев Евгений Георгиевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Eugene G. Grigoryev, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 8969-4112; e-mail: egg@iokb.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ильичева Е.А., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Берсенева Г.А., Григорьев Е.Г. Роль кальций-чувствительного и витамин D рецепторов в патогенезе множественного поражения околощитовидных желез при спорадическом первичном гиперпаратиреозе // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 24-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13207>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ilyicheva EA, Shurygina IA, Dremina NN, Bersenev GA, Grigoryev EG. The role of calcium sensitive and vitamin D receptors in the pathogenesis of sporadic multiple parathyroid gland disease. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(3):24-34. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13207>

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК КРОВИ И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ CD25 У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА В ДИНАМИКЕ ПОСЛЕ РАДИОНУКЛИДНОГО ЛЕЧЕНИЯ

© М.А. Дудина^{1,2*}, А.А. Савченко^{1,3}, С.А. Догадин^{1,2}, А.Г. Борисов^{1,3}, В.Д. Беленюк³

¹Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

³Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Пониженное число регуляторных Т-клеток (Treg) на разных стадиях формирования эффекторных субпопуляций и уровень экспрессии CD25 на их мембране при болезни Грейвса (БГ) могут определять длительную персистенцию аутоиммунного процесса и являться мишенью для иммуотропной терапии заболевания.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности субпопуляционного состава и уровень экспрессии CD25 на мембране Treg в крови у пациентов с БГ в динамике после радионуклидного лечения для выделения отдельных субпопуляций Treg в качестве возможных мишеней для иммуотропной терапии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое проспективное когортное открытое контролируемое исследование с участием пациентов с лабораторно подтвержденной БГ. Методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител были исследованы особенности субпопуляционного состава Treg и уровень экспрессии MFI поверхностного рецептора CD25.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 36 женщин с рецидивом БГ, средний возраст 46,34±14,32 года. У пациентов с БГ до и в течение всего периода после радионуклидного лечения установлен низкий относительно контрольного диапазона процентный уровень наивных (CD45R0⁺CD62L⁺) и терминально-дифференцированных (CD45R0⁺CD62L⁻) Treg, а через 3 и 6 мес выявлено значительное снижение клеток с данным фенотипом и относительных значений, выявляемых у больных в период до и через 1 мес после радиойодтерапии (p<0,001). Наиболее значимые изменения в уровнях экспрессии рецептора CD25 были обнаружены через 3 и 6 мес после радионуклидного лечения: на фоне компенсированного пострадиационного гипотиреоза в крови пациентов с БГ остаются пониженными уровни MFI CD25 на поверхности наивных и терминально-дифференцированных Treg.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установлено понижение уровня наивных Treg (по-видимому, за счет нарушения процессов дифференцировки в тимусе) и терминально-дифференцированных Treg (за счет процессов созревания и выживаемости), которые дополняются пониженным уровнем экспрессии рецептора CD25 на поверхности этих клеток и не зависят от компенсации гипертиреоза, титра антител к рецептору тиреотропного гормона, предшествующей консервативной терапии тиамазолом и радионуклидного лечения. Полученные новые данные вносят вклад в понимание роли наивных и терминально-дифференцированных субпопуляций Treg в иммунопатогенезе БГ и помогают наметить дальнейшие пути разработки подходов для иммуотропной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Грейвса; регуляторные Т-лимфоциты; уровень экспрессии CD25; радионуклидная терапия.

THE FEATURES OF REGULATORY T-BLOOD CELLS SUBPOPULATION AND THE LEVEL OF CD25 EXPRESSION IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE IN DYNAMICS AFTER RADIOACTIVE IODINE THERAPY

© Margarita A. Dudina^{1,2*}, Andrei A. Savchenko^{1,3}, Sergey A. Dogadin^{1,2}, Alexander G. Borisov^{1,3}, Vasilii D. Belenyuk³

¹Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

²Krasnoyarsk regional clinical hospital, Krasnoyarsk, Russia

³Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center», Krasnoyarsk, Russia

BACKGROUND: The content of regulatory T cells (Treg) at different stages in formation of effector subpopulations and the level of CD25 expression on the membrane of their various fractions in Graves' disease can determine the long-term autoimmune process persistence and be the target of immunotropic therapy of the disease.

AIM: To study the features of regulatory T-blood cells subpopulation and the level of CD25 expression in patients with Graves' disease in dynamics after radioactive iodine therapy (RIT) to identify the specific Treg subpopulations for potential immunotropic therapy targets of the disease.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, prospective, cohort, open, controlled study was conducted with the participation of women with laboratory-confirmed Graves' disease. The features of regulatory T-blood cells subpopulation and the level of expression (MFI) CD25 surface receptor were studied by flow cytometry using direct immunofluorescence using monoclonal antibodies.



RESULTS: The study included 36 women with recurrent Graves' disease, middle age 46.34 ± 14.32 years. In patients with Graves' disease before and during the entire period after RIT a low percentage of naive (CD45R0⁺CD62L⁻) and terminally differentiated (CD45R0⁻CD62L⁺) Treg was established relative to the control, and on 3 and 6 months after RIT a significant decrease of cells with this phenotype was revealed relative to the values detected in patients before and 1 month after RIT ($p < 0.001$). Against the background of compensated hypothyroidism the most significant changes of expression CD25 receptor in patients with Graves' disease were found on 3 and 6 months after RIT: reduced levels of MFI CD25 on surface of naive and terminally differentiated Treg.

CONCLUSION: A decrease in the level of naive Treg was found (apparently due to a violation of differentiation processes in thymus) and terminally differentiated Tregs (due to maturation and survival processes), which are supplemented by a reduced expression of the CD25 receptor on the surface of these cells and do not depend on hyperthyroidism compensation, the titer of TSH receptor antibodies, previous conservative therapy with thiamazole and RIT. The obtained new data reveal the role of naive and terminally differentiated Treg subpopulations in immunopathogenesis and help to outline further ways to develop approaches for immunotropic therapy.

KEYWORDS: Graves' disease; regulatory T-cells; CD25 expression; radioactive iodine therapy.

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Грейвса (БГ) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, возникающее вследствие нарушения иммунологической толерантности и образования аутоантител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), клинически выражающееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с формированием синдрома тиреотоксикоза и экстращитовидной патологией. Ежегодно регистрируется 20–50 новых случаев на 100 тыс. человек, при этом заболевание превалирует среди женщин [1, 2]. По завершении консервативной терапии всего 30% пациентов достигают стойкой ремиссии, в то время как у большинства пациентов с БГ заболевание рецидивирует и клинически может проявляться как гипертиреозом, так и сменой медикаментозного гипотиреоза при консервативном лечении антищитовидными препаратами [3, 4].

Расширение знаний о роли регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и дефекте их супрессорной функции, а также фенотипическая изменчивость и высокая конститутивная экспрессия поверхностного маркера CD25 (рецептора для интерлейкина 2, IL-2R) имеют решающее значение в раскрытии механизмов персистенции аутоиммунного процесса при БГ [1, 5]. Treg реализуют супрессию, используя многочисленные механизмы, причем их важной конститутивной фенотипической особенностью является высокий уровень экспрессии маркера CD25 [6].

К настоящему времени Treg рассматриваются как возможная терапевтическая мишень при БГ. В некоторых исследованиях в качестве мишени иммунотропной терапии заболевания обсуждается субпопуляция адаптивных Treg, дефект которых при БГ заключается в отсутствии признаков пролиферации и продукции эффекторных цитокинов при их стимуляции [7, 8]. Однако до сих пор отсутствует полное понимание механизмов снижения уровня и дефекта супрессорной функции Treg при БГ [9]. В результате неэффективности консервативной терапии возникает необходимость в разработке этиопатогенетических методов лечения БГ. С учетом возможного влияния консервативной терапии тиамазолом и радионуклидного лечения на иммунный статус пациентов с БГ, актуальным является изучение уровня Treg в динамике после проведенного лечения [10].

Содержание Treg на разных стадиях формирования эффекторных субпопуляций и уровень экспрессии CD25 на их мембране могут определять длительную персистенцию аутоиммунного процесса при БГ. В свою очередь, изучение содержания отдельных субпопуляций Treg является многообещающим подходом для будущих методов лечения заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности субпопуляционного состава и уровень экспрессии CD25 на мембране Treg в крови у пациентов с БГ в динамике после радионуклидного лечения для выделения отдельных субпопуляций Treg в качестве возможных мишеней для иммунотропной терапии заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе эндокринологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск).

Время исследования. Наблюдение пациентов осуществлялось с 6 сентября 2017 г. по 24 марта 2021 г.

Исследуемые популяции

Изучались две популяции — пациенты с БГ и здоровые люди (контроль).

Популяция «пациенты с БГ»

Критерии включения: женский пол, возраст от 18 до 65 лет, лабораторно подтвержденная БГ.

Популяция «контроль»

Критерии включения: женский пол, возраст от 18 до 65 лет.

Критерии исключения в изучаемых популяциях: узловой/многоузловой токсический зоб, беременность, лактация, эндокринная офтальмопатия, наличие инфекционных и аллергических заболеваний, новообразования, системные заболевания соединительной ткани, другие заболевания органов эндокринной системы, острые респираторные и вирусные инфекции, сердечная недостаточность, введение профилактических прививок в течение 2 мес, предшествующих иммунологическому и гормональному анализу.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Формирование группы больных с рецидивом БГ проводилось сплошным способом подбора. Верификация диагноза, консервативное лечение и направление пациентов с БГ на радионуклидное лечение осуществлялись согласно национальным клиническим рекомендациям [11]. Рецидивом гипертиреоза считалось изменение показателей тиреоидного статуса, соответствующих критериям субклинического или манифестного гипертиреоза, у обследуемых пациентов с ранее достигнутым и подтвержденным лабораторно медикаментозным эутиреозом.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное открытое контролируемое исследование с участием пациентов с лабораторно подтвержденной БГ.

Методы

Все обследуемые пациенты наблюдались в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с дебюта заболевания и получали медикаментозное лечение тиамазолом по стандартной схеме с постепенным переходом на поддерживающую дозу тиреостатика. При диагностике рецидива гипертиреоза до устранения симптомов тиреотоксикоза всем пациентам доза тиамазола была увеличена до лечебной. Поддерживающая доза тиамазола отменялась за 14 дней до приема раствора радиоактивного йода (^{131}I). Клинико-гормональное и иммунологическое обследование проводилось до приема терапевтической активности ^{131}I , а также через 1, 3 и 6 мес после радионуклидного лечения. Обследование пациентов с БГ до радиойодтерапии (РЙТ) проводилось непосредственно в день проведения процедуры, соответственно через 2 нед после отмены тиамазола. Всем пациентам с диагностируемым пострадиационным гипотиреозом назначалась заместительная терапия левотироксином натрия.

Клинические методы обследования включали объективный осмотр, пальпацию ЩЖ, клинико-лабораторную оценку тиреоидного статуса и титра антител к рТТГ в сыворотке крови до и в динамике после радионуклидного лечения. Определение содержания тиреоидных гормонов осуществлялось методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Architect 1000sr (Abbott Diagnostics, США) в гормональной лаборатории эндокринологического центра Красноярской краевой клинической больницы, референсные показатели: для ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л), свободного тироксина (свТ4) (9,01–19,05 пмоль/л), свободного трийодтиронина (свТ3) (2,14–6,42 пмоль/л). Уровень аутоантител к рТТГ оценивался иммуноферментным методом при помощи набора Medizym T.R.A. (Medipan GmbH, Германия). Исследование объема и определение структуры ЩЖ у пациентов с БГ и лиц контрольной группы проводилось ультразвуковым методом на аппарате Philips IU22 xMatrix (США) с линейным датчиком 7,5 МГц.

Радионуклидное лечение проводилось на базе отделения радионуклидной терапии ФМБА России г. Красноярск. Для всех пациентов радионуклидное лечение проводилось впервые в качестве терапии второй линии. На основании комплексного предтерапевтического об-

следования всем пациентам назначалась удельная активность ^{131}I перорально в виде изотонического водного раствора натрия йодида.

Исследование фенотипа Т-лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с применением моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5), PC7 (phycoerythrin-cyanin 7), AA700 (alexafluor 700) и AA750 (alexafluor 750) в следующих панелях: CD8-FITC/CD127-PE/CD25-PC5/CD4-PC7/CD3-AA700/CD45-AA750 и CD5-FITC/CD23-PE/CD19-ECD/CD45-PC5/CD27-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [12]. Процесс дифференцировки Treg изучался по экспрессии на поверхности Treg рецепторов CD45R0 и CD62L. Исследовался состав следующих субпопуляций Treg: наивные (CD45R0⁺CD62L⁺Treg), Treg центральной памяти (CD45R0⁺CD62L⁺Treg), эффекторной памяти (CD45R0⁺CD62L⁻Treg) и терминально-дифференцированные Treg (CD45R0⁺CD62L⁻Treg). Уровни экспрессии поверхностного рецептора CD25 оценивали по средней интенсивности флуоресценции (MFI). Пробоподготовку выполняли по стандартной методике [13]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Обработку полученных цитофлуориметрических результатов осуществляли с помощью программ Navios Software v. 1.2 и Kaluzav. 2.1.1 (Beckman Coulter, USA). В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

Статистический анализ

Описание полученных данных производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1–3 квартилей (Q_1 – Q_3). Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий между исследуемыми показателями больных и контрольной группы оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Статистическую значимость различий в динамике после радионуклидного лечения определяли с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoftInc., 2007).

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 72/2016 от 09.11.2016) и КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (протокол № 124 от 07.04.2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 36 женщин с рецидивом БГ, средний возраст $46,34 \pm 14,32$ года, которые наблюдались в эндокринологическом центре КГБУЗ

«Краевая клиническая больница» и получали консервативное лечение тиамазолом с дебюта заболевания. При верификации заболевания манифестный гипертиреоз диагностирован у 29 (80,00%) и субклинический гипертиреоз — у 7 (20,00%) пациентов соответственно, ТТГ=0,01 мЕд/л (0,001–0,03), свТ3=7,34 пмоль/л (5,11–12,32), свТ4=32,09 пмоль/л (25,63–38,12) и ТТГ=0,02 мЕд/л (0,004–0,11), свТ3=5,01 пмоль/л (3,23–5,36), свТ4=13,27 пмоль/л (11,25–18,42). На момент манифестации заболевания медиана уровня антител к рТТГ у пациентов с БГ статистически значимо не отличалась в зависимости от степени тяжести гипертиреоза и составила 14,52 мЕд/л (7,95–23,15). Медиана продолжительности консервативного лечения тиамазолом составила 5 мес (2–9), при этом у 27 (75,00%) рецидив гипертиреоза развивался в течение 2 мес, а у 9 (25,00%) — спустя 7–12 мес после достижения медикаментозного эутиреоза.

При планировании радионуклидного лечения все пациентки с рецидивом заболевания принимали поддерживающую дозу тиамазола и находились в состоянии медикаментозного эутиреоза: медианы уровней ТТГ, свТ3 и свТ4 на фоне приема поддерживающей дозы тиреостатика составили соответственно 0,21 мЕд/л (0,11–0,67), 4,21 пмоль/л (3,42–4,91) и 15,29 пмоль/л (11,54–19,81). Уровень антител к рТТГ при купировании рецидива гипертиреоза статистически значимо не отличался от показателей, установленных в дебюте заболевания, и составил 12,91 (5,59–21,32) мЕд/л. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с БГ на момент обследования до РИТ и в динамике после радионуклидного лечения представлена в таблице 1.

На фоне отмены антитиреоидной терапии в течение 2 нед до радионуклидного лечения у большинства обследуемых пациентов развивался субклинический гипертиреоз с сохраняющимся высоким уровнем аутоантител к рТТГ, титр которых статистически значимо не изменялся в сравнении со значениями, установленными в состоянии достигнутого медикаментозного эутиреоза. Медиана терапевтической активности ^{131}I при радионуклидном лечении обследованных пациентов с БГ составила 500 Мбк (400–700). У всех пациентов клинико-лабораторный симптомокомплекс пострадиационного гипотиреоза развивался на 3–4-й неделе после РИТ, и при обследовании через 1 мес после радионуклидного лечения медиана уровня ТТГ соответствовала субклиническому гипотиреозу, а уровень аутоантител к рТТГ был статистически значимо снижен относительно значений, установленных до радионуклидного лечения, но оставался повышенным относительно контроля. При обследовании через 3 мес после радионуклидного лечения все пациенты находились в состоянии компенсированного пострадиационного гипотиреоза. При контрольном клинико-гормональном обследовании через 6 мес после радионуклидного лечения все пациенты сохраняли компенсированный пострадиационный гипотиреоз. Уровень антител к рТТГ статистически значимо снижался в течение всего пострадиационного периода, но оставался повышенным относительно контрольных значений в исходе радионуклидного лечения.

При исследовании содержания Treg ($\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD127}^{\text{low}}\text{CD25}^{\text{high}}$) в крови у пациентов с БГ обнаружено, что еще до проведения радионуклидного

Таблица 1. Клинико-гормональная характеристика пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения (РИТ), Ме, (Q₁–Q₃)

Показатель	Контроль n=42	Пациенты с БГ в динамике после радионуклидного лечения (n=36)			
		до РИТ	через 1 мес	через 3 мес	через 6 мес
		1	2	3	4
ТТГ, мЕд/л	1,14 (0,86–1,56)	0,07 (0,01–0,45) $p_1 < 0,001$	7,23 (6,23–10,72) $p_1 = 0,010$ $p_2 < 0,001$	2,36 (0,68–7,81) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	2,12 (0,99–3,44) $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
свТ3, пмоль/л	4,14 (2,91–5,52)	5,21 (4,31–6,91) $p_1 < 0,001$	2,52 (1,68–3,87) $p_1 = 0,010$ $p_2 < 0,001$	3,21 (2,21–4,25) $p_1 = 0,010$	3,42 (2,63–4,57) $p_2 < 0,001$
свТ4, пмоль/л	14,12 (12,41–15,83)	16,21 (14,82–18,06) $p_1 < 0,001$	10,21 (7,16–11,05) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	12,31 (9,56–14,61) $p_1 = 0,011$ $p_2 < 0,001$	13,22 (12,02–15,78) $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Антитела к рТТГ, МЕ/л	0,21 (0,11–0,35)	12,41 (5,42–21,12) $p_1 < 0,001$	1,75 (0,49–5,33) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,61 (1,81–3,43) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,42 (0,81–2,56) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Объем ЩЖ, мл	9,91 (9,41–12,63)	23,42 (17,61–27,81) $p_1 < 0,001$	16,23 (11,29–18,72) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	13,51 (9,21–17,06) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	9,24 (7,66–11,25) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание. p — статистически значимые различия с контрольными величинами; p_2 — статистически значимые различия с показателями пациентов до РИТ; p_3 — статистически значимые различия с показателями пациентов через 1 мес после РИТ. свТ4 — свободный тироксин, свТ3 — свободный трийодтиронин, рТТГ — рецептор тиреотропного гормона.

* Клинико-гормональные показатели до РИТ соответствуют обследованию пациентов с БГ через 14 дней после отмены поддерживающей дозы тиамазола.

Таблица 2. Содержание различных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов в крови у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения (РЙТ), Ме (Q₁–Q₃)

Субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов	Содержание регуляторных Т-лимфоцитов в крови в норме (n=42) и при болезни Грейвса в динамике после радионуклидного лечения (n=36)				
	контроль 1	до РЙТ 2	через 1 мес 3	через 3 мес 4	через 6 мес 5
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD127 ^{Low} CD25 ^{High} , 10 ⁹ /л	0,069 (0,059–0,117)	0,030 (0,013–0,067) p ₁ <0,001	0,025 (0,013–0,065) p ₁ <0,001	0,022 (0,013–0,033) p ₁ <0,001	0,022 (0,017–0,035) p ₁ <0,001 p ₂ =0,008
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD127 ^{Low} CD25 ^{High} , %	1,55 (0,83–3,09)	1,33 (0,69–3,03)	1,36 (0,65–2,56)	0,95 (0,79–1,58)	1,00 (0,77–2,04) p ₂ =0,015
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁺ , %	0,36 (0,26–0,69)	0,124 (0,043–0,223) p ₁ <0,001	0,146 (0,067–0,234) p ₁ <0,001	0,001 (0,0007–0,002) p _{1,2,3} <0,001	0,001 (0,0006–0,016) p _{1,2,3} <0,001
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁺ , %	0,60 (0,32–0,89)	0,71 (0,58–0,99)	0,72 (0,40–0,95)	0,50 (0,34–0,60)	0,82 (0,50–1,08)
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁻ , %	0,41 (0,21–0,55)	0,47 (0,29–0,63)	0,41 (0,27–0,53)	0,43 (0,25–0,57)	0,15 (0,12–0,32) p ₂ =0,018 p ₃ =0,012
Treg CD45R0 ⁻ CD62L ⁻ , %	0,145 (0,124–0,207)	0,021 (0,009–0,031) p ₁ <0,001	0,030 (0,017–0,052) p ₁ <0,001	0,001 (0,0006–0,002) p _{1,2,3} <0,001	0,001 (0,0007–0,002) p _{1,2,3} <0,001

Примечание. p₁ — статистически значимые различия с контрольными величинами; p₂ — статистически значимые различия с показателями пациентов до РЙТ; p₃ — статистически значимые различия с показателями пациентов через 1 мес после РЙТ.

лечения у больных относительно контрольных значений было снижено абсолютное, но не процентное содержание Treg (табл. 2).

В течение 6 мес после радионуклидного лечения абсолютное число Treg оставалось сниженным. Более того, к концу периода наблюдения (6-й мес РЙТ) у обследованных пациентов выявлялось понижение абсолютного и процентного содержания Treg относительно исходных значений. Процентный уровень наивных Treg (CD45R0⁺CD62L⁺) у пациентов с БГ понижен относительно контрольного диапазона до и в течение всего периода после радионуклидного лечения, но через 3 и 6 мес наблюдается значительное снижение клеток с данным фенотипом как относительно значений, выявляемых у больных в период до, так и через 1 мес после РЙТ. Количество Treg центральной (CD45R0⁺CD62L⁺) и эффекторной (CD45R0⁺CD62L⁻) памяти в крови у пациентов с БГ соответствовало уровням контрольного диапазона. Однако через 6 мес после РЙТ у обследованных пациентов обнаружено понижение уровня Treg эффекторной памяти (CD45R0⁺CD62L⁻) относительно значений, выявляемых в период до и через 1 мес после радионуклидного лечения. Процентное содержание терминально-дифференцированных (CD45R0⁻CD62L⁻) Treg у больных снижено относительно контрольного диапазона в течение всего периода наблюдения. В то же время уровень клеток с данным фенотипом дополнительно понижался в период через 3 и 6 мес после РЙТ относительно значений, выявляемых до и через 1 мес после радионуклидного лечения.

При исследовании уровня экспрессии CD25 (MFI) на мембране различных субпопуляций Treg в крови у пациентов с БГ были установлены значительные отличия от контрольных значений, которые зависят от сроков наблюдения в пострадиационном периоде (табл. 3).

До радионуклидного лечения в периферической крови пациентов с БГ снижен уровень экспрессии MFI рецептора CD25 относительно контрольных значений на наивных (CD45R0⁺CD62L⁺) и терминально-дифференцированных (CD45R0⁻CD62L⁻) Treg, остальные субпопуляции Treg экспрессировали рецептор CD25 в соответствии с показателями контрольной группы. Через 1 мес после радионуклидного лечения, несмотря на развитие пострадиационного гипотиреоза, у обследуемых пациентов зафиксированы аналогичные статистически значимые изменения в экспрессии CD25 на отдельных субпопуляциях Treg. Однако наиболее значимые изменения в уровнях экспрессии рецептора CD25 на поверхности отдельных субпопуляций Treg у пациентов с БГ были обнаружены через 3 и 6 мес после радионуклидного лечения. Так, через 3 и 6 мес после приема терапевтической активности ¹³¹I, на фоне компенсированного пострадиационного гипотиреоза, в крови пациентов с БГ остаются пониженными уровни MFI CD25 на поверхности наивных и терминально-дифференцированных Treg, но добавляется понижение экспрессии данного маркера на мембране Treg центральной памяти (CD45R0⁺CD62L⁺). Уровень MFI CD25 на поверхности Treg эффекторной памяти (CD45R0⁺CD62L⁻) у пациентов с БГ соответствовал значениям контрольной группы в течение всего периода наблюдения.

Таблица 3. Уровень экспрессии CD25 (MFI) на мембране различных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (в относительных единицах) в крови у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения (РИТ), Me (Q₁–Q₃)

Субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов	Уровень экспрессии CD25 (MFI) в норме (n=42) и при болезни Грейвса в динамике после радионуклидного лечения (n=36)				
	контроль 1	до РИТ 2	через 1 мес 3	через 3 мес 4	через 6 мес 5
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	5,11 (3,46–8,35)	0,01 (0,007–3,24) p ₁ <0,001	0,01 (0,006–0,02) p ₁ <0,001	0,01 (0,007–0,02) p ₁ <0,001	0,01 (0,005–0,02) p ₁ <0,001
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁺	5,91 (5,09–7,48)	5,23 (4,67–8,62)	5,71 (5,21–6,02)	5,22 (4,95–5,39) p ₁ =0,034	5,15 (0,05–5,77) p ₁ =0,019
Treg CD45R0 ⁺ CD62L ⁻	5,81 (4,68–7,29)	5,15 (1,77–6,44)	4,97 (4,64–6,02)	5,37 (2,32–5,84)	5,01 (0,93–6,78)
Treg CD45R0 ⁻ CD62L ⁻	4,87 (4,13–6,22)	0,01 (0,005–0,02) p ₁ <0,001	0,01 (0,004–0,02) p ₁ <0,001	0,01 (0,006–0,02) p ₁ <0,001	0,01 (0,006–0,02) p ₁ <0,001

Примечание. p₁ — статистически значимые различия с контрольными величинами; p₂ — статистически значимые различия с показателями пациентов до РИТ; p₃ — статистически значимые различия с показателями пациентов через 1 мес после РИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Набор участников исследования проводился только в эндокринологическом центре КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Радионуклидное лечение осуществлялось всем пациентам на базе отделения радионуклидной терапии ФМБА России г. Красноярск. На внешнюю валидность результатов данного исследования могли повлиять индивидуальные иммуногенетические аспекты, связанные со степенью дефекта Treg у пациентов с БГ, а также эпигенетические факторы в каждом конкретном случае заболевания.

Сопоставление с другими публикациями

Treg являются субпопуляцией Т-клеток, которая обладает супрессорной активностью и занимает центральное место в поддержании иммунологической толерантности и ограничении иммунного ответа [14]. В предыдущих исследованиях было подтверждено наличие выраженного дефекта Treg при БГ, который заключается в снижении количества Treg и повышении соотношения Th/Treg как до, так и после лечения [15]. Отмечено, что у пациентов с БГ, получающих консервативное лечение тиамазолом в состоянии стойкого медикаментозного эутиреоза более 12 мес, увеличение количества Treg в периферической крови не приводит к снижению доли активированных Th-клеток [16]. Абсолютное снижение Treg в ходе развития БГ и тенденция к восстановлению их уровня после лечения анти тиреоидными препаратами у пациентов с БГ были установлены и ранее. Авторами выявлена корреляция низкого уровня Treg с некоторыми клиническими проявлениями тиреотоксикоза, в частности, такими, как экзофтальм и/или снижение веса в дебюте гипертиреоза Грейвса [17]. В других публикациях обсуждается, что радионуклидное лечение оказывает специфическое иммунное воздействие. В 30-дневном проспективном исследовании с участием 27 пациентов с болезнью Грейвса, из которых 11 получали анти тиреоидные препараты, было показано, что разница в соотношении числа Treg и инвариантных Т-клеток естественных киллеров после РИТ в группе больных была выше, чем в группе контроля. Авторы также отмечают и снижение

супрессорной функции Treg у обследуемых больных с БГ после РИТ, объясняя выявленные изменения усилением иммунной активности [18]. Клинические исследования содержания отдельных субпопуляций Treg после радионуклидного лечения отсутствуют. Но к настоящему времени накоплены убедительные данные о том, что положительный титр антител к рТТГ у пациентов с болезнью Грейвса может сохраняться длительное время после тиреоидэктомии и радионуклидного лечения [19], что согласуется и с полученными нами данными.

Настоящее исследование демонстрирует, что радионуклидное лечение оказывает иммуносупрессивное воздействие на систему адаптивного иммунитета, что проявляется в пониженном содержании Treg и низком уровне экспрессии рецептора CD25 на мембране отдельных субпопуляций Treg. Исходя из результатов исследования установлено, что у пациентов с БГ в периферической крови в динамике после радионуклидного лечения снижено количество наивных и терминально-дифференцированных Treg. После проведения РИТ у пациентов с БГ количество данных субпопуляций Treg не восстанавливается и достигает минимальных значений к 6-му месяцу после радионуклидного лечения. Пониженное содержание Treg у пациентов с БГ было выявлено и до радионуклидного лечения, независимо от титра антител к рТТГ, функции ЩЖ и предшествующей консервативной терапии тиамазолом. Причем низкий уровень Treg у пациентов с БГ до РИТ определяется несмотря на прогрессивное снижение титра антител к рТТГ, которое наблюдалось с 1-го месяца после терапии ¹³¹I, что свидетельствует о сохранении количественного дефекта Treg, независимо от терапевтического воздействия ¹³¹I и устранения антигенного стимула. Низкое абсолютное число Treg у пациентов с БГ сразу, через 1 и 3 мес после РИТ и еще большее их снижение через 6 мес после радионуклидного лечения является аргументом в пользу иммуносупрессивного воздействия ¹³¹I.

В то же время обращает на себя внимание, что у пациентов с БГ общее процентное число Treg (CD3⁺CD4⁺CD127^{Low}CD25^{High}) и количество Treg центральной и эффекторной памяти сохраняется в диапазоне нормальных значений в течение длительного времени, что может объясняться большей резистентностью

данных субпопуляций Treg к воздействию ^{131}I в сравнении с остальными исследуемыми субпопуляциями Treg. Следует отметить и то, что Treg центральной памяти характеризуются как самая долгоживущая субпопуляция T-лимфоцитов с длительным периодом циркуляции по сравнению с другими клетками памяти [14]. В свою очередь, Treg эффекторной памяти не способны мигрировать в периферические лимфоидные органы за счет отсутствия экспрессии CD62L, но проявляют более выраженную функциональную активность. Таким образом, длительное сохранение Treg памяти обоих типов у пациентов с БГ после радионуклидного лечения может объясняться их эффекторными свойствами и степенью дифференцировки.

Обнаружено, что в период до проведения РИТ у пациентов с БГ снижен уровень экспрессии MFI CD25 именно на наивных и терминально-дифференцированных Treg. После РИТ уровень экспрессии CD25 на наивных и терминально-дифференцированных Treg не восстанавливается, и, более того, на 3-м и 6-м месяцах после радионуклидного лечения выявляется снижение экспрессии данного маркера на мембране Treg центральной памяти. Известно, что результатом связывания CD25 является активация STAT (signal transducer and activator of transcription), mTOR (mammalian target of rapamycin) и различных MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа), что проявляется в усилении пролиферативной активности и выживаемости клеток [20]. Следовательно, снижение количества наивных и терминально-дифференцированных Treg у пациентов с БГ может определяться низким уровнем экспрессии рецептора CD25 и, соответственно, пониженным уровнем пролиферативного ответа, индуцируемым IL-2. Выявленные изменения согласуются с предположением некоторых авторов о том, что при БГ существуют некоторые генетические изменения в гене *CD25*, которые predisполагают к развитию аутоиммунного процесса путем нарушения функции Treg и адекватного развития периферической толерантности [21].

Клиническая значимость результатов

Выявленные закономерности в исходном дефекте Treg, его реализации на фоне двухнедельной отмены тиамазола перед РИТ и срыва иммунологической толерантности с развитием субклинического гипертиреоза, а также иммуносупрессивное воздействие радионуклидного лечения на содержание и уровень экспрессии CD25 на мембране различных субпопуляций Treg свидетельствуют о стойком дефекте Treg при БГ и позволяют выделить субпопуляции наивных (CD45R0⁺CD62L⁺) и терминально-дифференцированных (CD45R0⁺CD62L⁻) Treg как потенциальные мишени для разработки иммунотропной терапии заболевания.

Ограничения исследования

Выраженность дефекта Treg также зависит от уязвимости иммунорегуляторных генов и их конечных продуктов транскрипции, которые расположены на поверхности Treg, таких как *FOXP3*, *CD25* и *CTLA-4*. Эти гены и их продукты участвуют в обеспечении надлежащего поддержания периферической толерантности (*FOXP3* и *CD25*) и установлении соответствующей ко-стимуля-

ции (*CTLA-4*) [2]. В связи с этим клинически проявление дефекта Treg при БГ может различаться индивидуально, в зависимости от накопленных эпигенетических факторов, у каждого конкретного пациента.

Направления дальнейших исследований

Необходимы дальнейшие иммуногенетические исследования для уточнения ассоциации степени дефекта Treg с аллелями генов системы HLA II класса и экспрессией HLA-DR на клетках иммунной системы, что поможет идентифицировать пациентов с БГ с более выраженным дефектом иммунорегуляции в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе содержания субпопуляций Treg у пациентов с БГ установлено понижение уровня наивных Treg (по-видимому, за счет нарушения процессов дифференцировки в тимусе) и терминально-дифференцированных Treg (за счет процессов созревания и выживаемости), которые дополняются пониженным уровнем экспрессии MFI рецептора CD25 на поверхности этих клеток и не зависят от компенсации гипертиреоза, титра антител к рТТГ, предшествующей консервативной терапии тиамазолом и радионуклидного лечения. Расширение знаний о роли субпопуляций Treg и значении наивных (CD45R0⁺CD62L⁺) и терминально-дифференцированных (CD45R0⁺CD62L⁻) Treg в иммунопатогенезе БГ позволяет не только лучше понять механизмы рецидива и прогрессирования аутоиммунного процесса, но и помогает наметить дальнейшие пути разработки подходов для иммунотропной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациентов. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Источники финансирования. Исследование выполнялось на базе лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера».

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

Участие авторов. Дудина М.А. — получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Савченко А.А. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Догадин С.А. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Борисов А.Г. — интерпретация результатов, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Беленюк В.Д. — получение и интерпретация результатов. 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

- Liu Y, Zou J, Xu J, et al. Comprehensive Analysis of lncRNA Expression Profile and the Potential Role of ENST00000604491 in Graves' Disease. *J Immunol Res*. 2022;2022:8067464. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/8067464>.
- Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>.
- Kim YA, Cho SW, Choi HS, et al. The Second Antithyroid Drug Treatment Is Effective in Relapsed Graves' Disease Patients: A Median 11-Year Follow-Up Study. *Thyroid*. 2017;27:491-496. doi: [10.1089/thy.2016.0056](https://doi.org/10.1089/thy.2016.0056)
- Lang BH, Woo YC, Chiu KW. Two-year outcomes of single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment in persistent or relapsed Graves' disease. *Eur Radiol*. 2019;29:6690-6698. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06303-8>
- Janyga S, Marek B, Kajdaniuk D, et al. CD4+ cells in autoimmune thyroid disease. *Endokrynol Pol*. 2021;72(5):572-583. doi: <https://doi.org/10.5603/EPa.2021.0076>.
- Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, et al. Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Trends Immunol*. 2016;37(11):803-811. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.012>.
- Koenecke C, Czeloth N, Bubke A, et al. Alloantigen-specific de novo-induced Foxp3+ Treg revert in vivo and do not protect from experimental GVHD. *Eur J Immunol*. 2009;39(11):3091-3096. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200939432>.
- Tan Y, Chen W, Liu C, et al. Effect of IL-21 on the Balance of Th17 Cells/Treg Cells in the Pathogenesis of Graves' Disease. *Endocr Res*. 2019;44(4):138-147. doi: <https://doi.org/10.1080/07435800.2019.1600535>
- Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T Cells and Human Disease. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:541-566. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041717>.
- Espinosa JR, Wheaton JD, Ciofani M. In Vitro Differentiation of CD4 T Cell Effector and Regulatory Subsets. *Methods Mol Biol*. 2020;2111:79-89. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0266-9_7.
- Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (БГ), узловым/многоузловым зобом. — М.: ПАЭ, 2021 [Troshina EA, Sviridenko NYu, Belovalova IM, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tireotoksikoza s diffuznym zobom (bolezn' Greivsa), uzlovym/mnogouzlovym zobom*. Moscow: RAE, 2021 (In Russ.)].
- Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа // *Медицинская иммунология*. — 2015. — Т. 17. — №1. — С. 19-26. [Kudryavtsev IV, Subbotovskaya AI. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2015;17(1):19-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-19-26>
- Struja T, Kutz A, Fischli S, et al. Is Graves' disease a primary immunodeficiency? New immunological perspectives on an endocrine disease. *BMC Med*. 2017;15(1):174. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0939-9>.
- Chen Z, Wang Y, Ding X, et al. The proportion of peripheral blood Tregs among the CD4+ T cells of autoimmune thyroid disease patients: a meta-analysis. *Endocr J*. 2020;67(3):317-326. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0307>.
- Yuan Q, Zhao Y, Zhu X, et al. Low regulatory T cell and high IL-17 mRNA expression in a mouse Graves' disease model. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(4):397-407. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0575-9>.
- Дудина М.А., Догадин С.А., Савченко А.А., и др. Фенотипический состав Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Грейвса при консервативной терапии тиамазолом // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №6. — С. 39-49. [Dudina MA, Dogadin SA, Savchenko AA, et al. T-lymphocytes phenotypic composition of peripheral blood in patients with Graves' disease undergoing conservative therapy with thiamazole. *Problemy Endocrinologii*. 2021;67(6):39-49. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12812>
- Liu HY, Shi ZY, Fan D, et al. Absolute reduction in peripheral regulatory T cells in patients with Graves' disease and post-treatment recovery. *Mol Immunol*. 2022;144:49-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.02.004>.
- Côté-Bigras S, Tran V, Turcotte S, et al. Impaired immune regulation after radioiodine therapy for Graves' disease and protective effect of methimazole. *Endocrine*. 2016;52(3):587-596. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0832-2>.
- El Kawkgi OM, Ross DS, Stan MN. Comparison of long-term antithyroid drugs versus radioactive iodine or surgery for Graves' disease: A review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14374>.
- Rydzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, et al. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res*. 2018;11:2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9>.
- Du P, Zhu J, Yao Q, et al. HLA-DRA Gene Polymorphisms Are Associated with Graves' Disease as an Autoimmune Thyroid Disease. *Biomed Res Int*. 2022;2022:6839634. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6839634>.

Рукопись получена: 11.01.2023. Одобрена к публикации: 22.02.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Дудина Маргарита Андреевна, к.м.н. [Margarita A. Dudina, MD, PhD]; адрес: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: 1 P. Zeleznyaka street, 660022 Krasnoyarsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2776-927X>; SPIN-код: 4854-1926; e-mail: margo85_bk.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор [Andrei A. Savchenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; SPIN-код: 3132-8260; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Догадин Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор [Sergey A. Dogadin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1709-466X>; SPIN-код: 4803-3756; e-mail: sadogadin@gmail.com

Борисов Александр Геннадьевич [Alexandr G. Borisov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; SPIN-код: 9570-2254; e-mail: 2410454@mail.ru

Беленюк Василий Дмитриевич [Vasiliy D. Belenyuk, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2848-0846>; SPIN-код: 6195-6630; e-mail: dyh.88@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дудина М.А., Савченко А.А., Догадин С.А., Борисов А.Г., Беленюк В.Д. Особенности субпопуляционного состава регуляторных Т-клеток крови и уровень экспрессии CD25 у пациентов с болезнью Грейвса в динамике после радионуклидного лечения // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 35-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13223>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dudina MA, Savchenko AA, Dogadin SA, Borisov AG, Belenyuk VD. The features of regulatory T-blood cells subpopulation and the level of CD25 expression in patients with Graves' disease in dynamics after radioactive iodine therapy. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):35-43. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13223>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

© А.С. Шутова^{1*}, Л.К. Дзеранова¹, С.Ю. Воротникова¹, М.А. Кутин², Е.А. Пигарова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Пролактиномы — наиболее распространенные гормонально-активные аденомы гипофиза. В 20% случаев наблюдается резистентность к методу выбора их лечения — медикаментозной терапии агонистами дофамина. Наличие резистентности обуславливает прогрессию патологических проявлений гиперпролактинемии и негативные топографо-анатомические изменения пролактиномы. Причины нечувствительности к терапии агонистами дофамина не вполне изучены, а подходы к ведению пациентов требуют уточнения. Существующие в настоящее время концепции резистентности базируются на данных, получаемых в результате оперативного вмешательства или после периода длительной неэффективной терапии. В связи с этим весьма актуален поиск методов оценки чувствительности пролактин-секретирующих аденом к медикаментозной терапии на раннем диагностическом этапе. Особое место среди этих методов занимают молекулярно-генетические исследования, позволяющие прогнозировать ответ аденомы на медикаментозную терапию до проведения хирургического лечения. На основании полученных данных возможно формирование персонализированного алгоритма ведения пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденомы гипофиза; пролактиномы; резистентность к терапии; иммуногистохимическое исследование; генетическое исследование.

MODERN CONCEPTS OF GENETIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF PROLACTIN-SECRETING PITUITARY ADENOMAS

© Aleksandra S. Shutova^{1*}, Larisa K. Dzeranova¹, Svetlana Yu. Vorotnikova¹, Maxim A. Kutin², Ekaterina A. Pigarova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

Prolactinomas are the most common secreting adenomas of the pituitary. In 20% of cases resistance to dopamine-agonists treatment is observed. Medical therapy resistance causes progression of pathological symptoms of hyperprolactinemia and negative topographic and anatomical changes of prolactinoma. The causes of ineffectiveness of dopamine agonists therapy are not fully understood as well as approaches to managing patients require clarification. Current concepts of resistance are based on the data obtained as a result of surgery or after a period of long-term ineffective therapy. Thus, it is very important to find methods of assessing the sensitivity of prolactin-secreting adenomas to drug therapy before surgical treatment. Genetic and immunohistochemical studies find special place among these methods, making it possible to predict adenoma's response to drug therapy at early diagnostic stage. Obtained results will allow us to form personalized algorithm for managing patients.

KEYWORDS: pituitary adenomas; prolactinomas; resistance to therapy; immunohistochemical study; genetic study.

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза представляют собой гетерогенную группу новообразований, отличающихся по секреторному потенциалу, топографо-анатомическим характеристикам, клиническим проявлениям. В соответствии с функциональной активностью различают гормонально-активные, неактивные и так называемые «молчащие» аденомы, способность к гормональной секреции которых определяется только по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Среди всех гормонально-активных аденом гипофиза чаще встречаются пролактин-секретирующие, составляя около 53% всех новообразований гипоталамо-гипофизарной

области [1]. Клиническая картина пролактином складывается из двух составляющих: проявлений гормональной гиперпродукции (таких как гипогонадизм, гинекомастия, галакторея и бесплодие) и масс-эффекта опухоли, приводящего к возникновению очаговой неврологической симптоматики, зрительных нарушений — вплоть до слепоты вследствие атрофии зрительного нерва, апоплексии гипофиза. Основной способ лечения пролактином, в отличие от прочих аденом гипофиза, при которых выполняется хирургическое вмешательство, заключается в назначении медикаментозной терапии агонистами дофамина (АД) [2, 3]. Терапия АД в большинстве случаев позволяет достичь антисекреторного и антипролиферативного эффекта в виде нормализации уровня пролактина



в сыворотке крови и уменьшения размеров опухоли. Однако около 20% пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза неудовлетворительно реагируют даже на высокие дозы АД, что обусловлено резистентностью к терапии [4]. Следствие длительного периода неэффективной медикаментозной терапии — неизбежная прогрессия патологических изменений, вызванных стойкой гиперпролактинемией. Кроме того, отсутствие патогенетического лечения способствует отрицательной динамике размеров аденомы в виде увеличения ее объема и распространения вне области турецкого седла. Данные изменения ухудшают результаты потенциального хирургического лечения и увеличивают риск как интра-, так и послеоперационных осложнений. Угрожающими жизни осложнениями неэффективного консервативного лечения, требующими проведения безотлагательного хирургического вмешательства, могут быть ликворея и кровоизлияние в опухоль [5, 6].

Выявление этиопатогенетических маркеров нечувствительности пролактином к терапии, использование которых позволит определить оптимальную тактику ведения данной группы пациентов, крайне актуально.

Эволюция концепций резистентности пролактином к медикаментозной терапии

Предпринималось множество попыток классифицировать резистентность пролактин-секретирующих аденом к терапии АД. В результате сформировалось понятие резистентности как отсутствия нормализации уровня пролактина в сыворотке крови и уменьшения объема аденомы на 50% и более от исходного при приеме максимально переносимых доз АД, но не менее 3 мг каберголина в неделю, на фоне непрерывного полугодового лечения [7, 8]. Необходимо отметить, что в ряде случаев наблюдается недостаточная эффективность терапии АД — достижение уменьшения размеров опухоли без нормализации уровня пролактина или обратная ситуация — снижение уровня пролактина без уменьшения размеров аденомы, что обуславливает необходимость учета обоих критериев при определении понятия резистентности пролактином к терапии. Полная резистентность проявляется отсутствием какого-либо значимого эффекта от назначения агонистов дофамина в отношении как гормональной секреции, так и объема опухолевой ткани, частичная наблюдается при снижении секреции пролактина без нормализации его уровня или уменьшения размеров аденомы, но менее чем 50% от исходного [8].

В настоящее время парадигма резистентности к лечению АД включает в себя ряд положений. Резистентные пролактиномы зачастую демонстрируют признаки клинико-морфологической «агрессивности» — обладают большим размером (10 мм и более), плотно гранулированным типом строения, склонностью к инвазивному росту, более высоким уровнем ki-67 [9]. Отмечены характерные изменения рецепторного аппарата пролактин-секретирующих аденом, резистентных к терапии: уменьшение количества дофаминовых D_2 -рецепторов, снижение синтеза протеина G, обеспечивающего связывание агонистов дофамина с D_2 -рецептором, изменение количества эстрогеновых рецепторов (ER α), нарушение трансмембранной передачи сигнала D2-рецепторов [10].

Анализ вышеуказанных характеристик возможен только на этапе получения гистологического операционного материала, в связи с чем особую актуальность приобретает поиск методов, которые позволят прогнозировать ответ аденомы на медикаментозное лечение до проведения оперативного вмешательства. Особое место среди таких методов занимают молекулярно-генетические исследования.

Патогенетические особенности этапов дифференцировки гипофиза в туморогенезе пролактин-секретирующих аденом

Пролактиномы имеют моноклональную природу и могут возникать вследствие генетических нарушений на одном из этапов развития гипофиза — в процессе эмбриогенеза, на стадии дифференцировки клеточных линий или непосредственно в ткани зрелого органа. Понимание молекулярно-генетической природы возникновения пролактином невозможно без детального изучения этапов эмбриогенеза и формирования гипофиза.

Гипофиз состоит из двух долей — адено- и нейрогипофиза, имеющих принципиально разные источники развития и объединенных исключительно топографической близостью. Аденогипофиз — производное эпителия оральной эктодермы (первичного рта), в то время как задняя доля гипофиза развивается из нейроэпителия промежуточного мозга или нейроэктодермы. Зачаток нейрогипофиза, расширяясь в вентральном направлении, приводит к инвагинации эпителия первичного рта и формированию кармана Ратке (рис. 1, а, б). Последующее отсоединение этого участка от оральной эктодермы (рис. 1, в) является отправной точкой формирования аденогипофиза и дифференцировки его клеточных линий (рис. 1, г) [11].

Необходимо отметить, что каждый этап развития гипофиза регулируется определенным транскрипционным фактором или группой факторов. Так, начальный этап эмбриогенеза — сближение нейроэктодермы и эпителия первичного рта находится под регуляторным влиянием факторов транскрипции Nkx2.1, Sox3 и Lhx2 (рис. 1, а). Следующими в процесс формирования гипофиза вступают транскрипционные факторы семейства Pitx — Pitx1 и Pitx2, а также Lhx3-4 (рис. 1, б, в), которые способствуют взаимному сближению предшественников обеих долей гипофиза и возникновению кармана Ратке. Появление факторов Hesx1 и Prop-1 завершает этап эмбриогенетического каскада — разрыв связи кармана Ратке с эпителием первичного рта и приобретение автономности передней долей гипофиза (рис. 1, г) [11, 12].

Изменение последовательности взаимодействия транскрипционных факторов, их недостаточная или несвоевременная экспрессия приводят к изменениям последовательности генов. Возникшие мутации индуцируют туморогенез посредством различных механизмов: активации протоонкогенов, подавления генов-супрессоров опухолевого роста, нарушения работы белков-регуляторов клеточного цикла [12]. Впоследствии происходит опухолевая трансформация клетки с приобретением избирательного пролиферативного преимущества и дальнейшей клональной экспансией, приводящей к образованию пролактиномы [12–14].

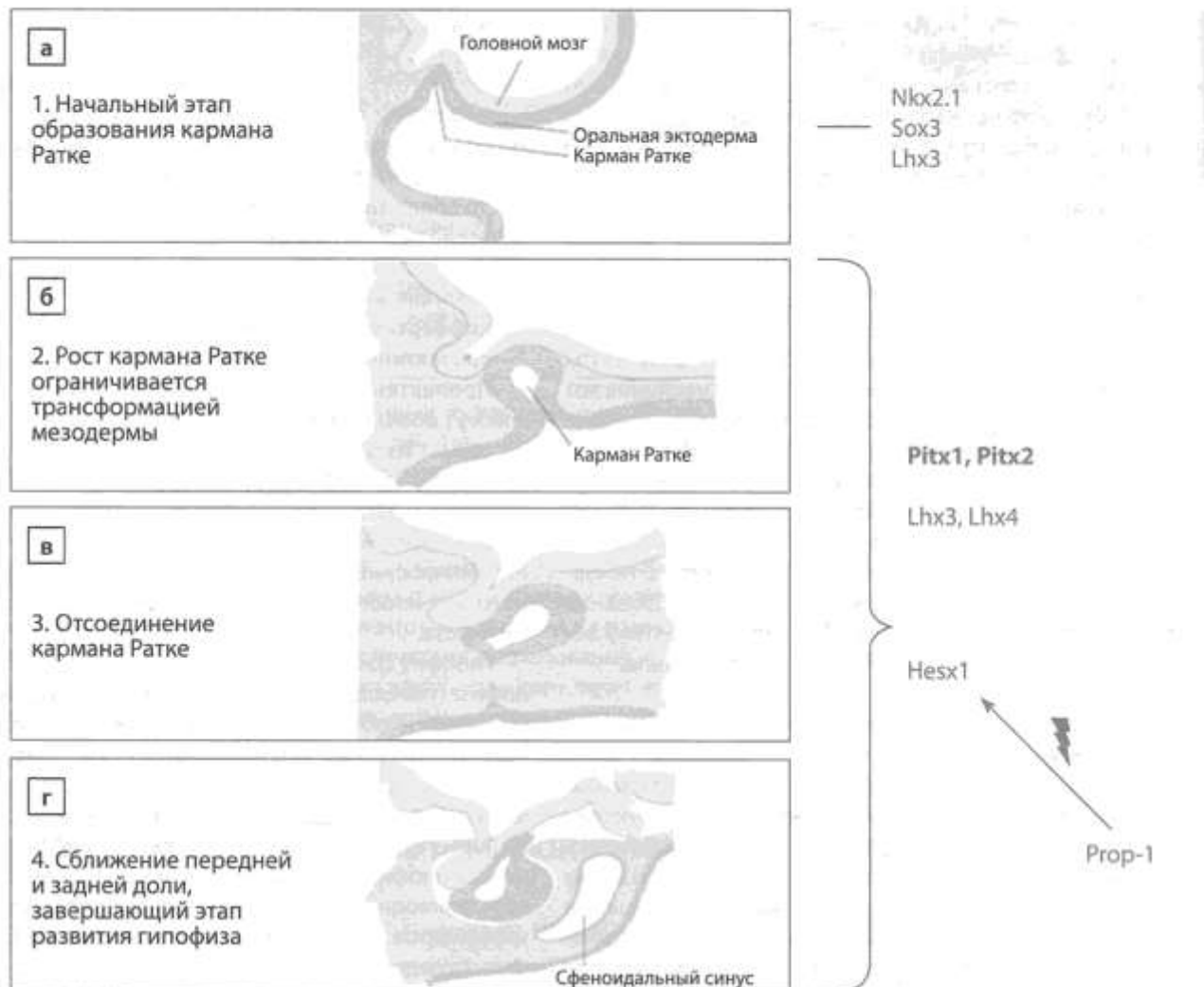


Рисунок 1. Молекулярно-генетическая регуляция эмбриогенеза гипофиза (адаптировано из «The Netter collection of medical illustrations: Endocrine system, Volume 2, Second Edition»).

Дифференцировка клеточных линий аденогипофиза происходит под контролем факторов транскрипции, аффинированных к определенному типу клеток (рис. 2).

Наиболее важным фактором транскрипции, в отсутствие которого невозможна дифференцировка лактотрофов, соматотрофов и тиреотрофов, является Pit-1. Нарушения экспрессии этого транскрипционного фактора, возникшие в период дифференцировки клеточных линий гипофиза, могут приводить к формированию пролактин-секретирующей аденомы с моно- или плюригормональным типом секреции (табл. 1).

Изменения, приводящие к возникновению клона аденоматозных лактотрофных клеток, могут произойти и в клетках зрелого гипофиза. Пролактиномы, как и другие аденомы гипофиза, сохраняют способность подчиняться действию транскрипционных факторов и ко-факторов. Так, пролактин-секретирующие аденомы регулируются Pit-1 и ER- α , соматотропиномы — Pit-1 и GhRh-R, тиреотропиномы — Pit-1 и GATA-2. Этиологическая общность пролактин-, СТГ- и ТТГ-секретирующих (СТГ — соматотропный гормон, ТТГ — тиреотропный гормон) аденом гипофиза и наличие единого транскрипционного фактора — Pit-1 являются причинами образования аденом с сочетанной секрецией (табл. 1). Важно подчеркнуть, что клетки аденогипофиза даже в зрелом

состоянии проявляют значительную пластичность, изменяя гормональную активность в соответствии с функциональными потребностями организма. В частности, обратимая трансдифференцировка существует между членами Pit-1 группы: соматотрофы трансформируются в лактотрофы во время беременности или в тиреотрофы в случае гипотиреоза [12, 15].

Тесное взаимодействие клеток аденогипофиза не ограничивается адаптивной дифференцировкой. Показано, что клетки, относящиеся к единой линии развития, формируют клеточные сети трехмерного строения. Установление плотного межклеточного контакта происходит вследствие движения выростов цитоплазмы — цитонем — в направлении соседней клетки. Трехмерная организация гомотипичных клеток аденогипофиза обеспечивает стремительное изменение секреторной активности в зависимости от актуальных потребностей организма. Координированный ответ всех клеток сети достигается, в том числе, путем изменения интенсивности локального кровотока [15]. Этот механизм имеет важное значение в контексте рассмотрения патогенеза пролактином: нарушение согласованности передачи сигнала и неадекватное перераспределение кровоснабжения внутри трехмерной системы лактотрофов способствуют приобретению отдельным клеточным пулом

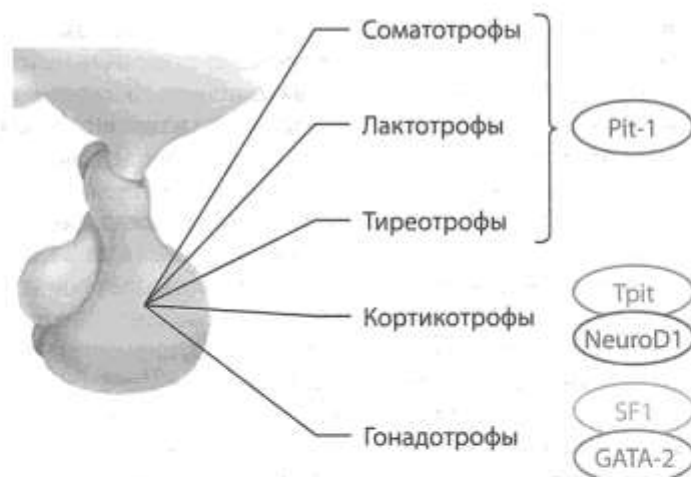


Рисунок 2. Регуляция дифференцировки клеточных линий аденогипофиза под воздействием транскрипционных факторов.

Pit-1 — гипофиз-специфичный транскрипционный фактор 1 (pituitary-specific transcription factor 1), Tpit — T-box транскрипционный фактор TBX19 (T-box transcription factor TBX19), GATA-2 — GATA связывающий белок 2 (GATA binding protein 2), SF-1 — стероид-специфичный транскрипционный фактор 1 (steroidogenic factor 1).

пролиферативного преимущества с последующим формированием аденоматозного клона.

Сохранение потенциала дифференцировки стволовых клеток в ткани зрелого гипофиза

Интересный результат продемонстрирован в исследовании, посвященном изучению плюригормональных клеток аденогипофиза взрослых людей [16]. В работе выявлена сохраняющаяся ко-экспрессия пролактина, СТГ и ТТГ данным типом клеток. Полученные данные свидетельствуют, что в аденогипофизе в течение всей жизни сохраняется определенный пул плюригормональных клеток, способных стать источником развития аденом при воздействии пусковых факторов [16]. Подтверждение этому обнаруживается в исследованиях T. Fauquier, K. Rizzoti, C. Andoniadou. Авторы подтвердили наличие в ткани зрелого гипофиза стволовых клеток — проге-

ниторов, обладающих потенциалом дифференцировки в большинство гормонально-активных клеточных линий. Важно отметить, что в этих клетках выявлена экспрессия ключевого фактора транскрипции стволовых клеток — эмбриогенетического маркера гипофиза Sox2 [17].

В зрелом органе этот транскрипционный фактор обнаруживается в области расщелины гипофиза, что соотносится с сохранением пула стволовых клеток. Увеличение экспрессии Sox2 в зрелом гипофизе может свидетельствовать о повышении его неопластического потенциала [18].

Необходимо подчеркнуть, что поиск характерных молекулярно-генетических особенностей, установление влияния и определение роли стволовых и клеток-прогениторов в формировании пролактином имеют ключевое значение для прогнозирования пути развития аденомы и ее ответа на различные виды лечения.

Табл. 1. Соответствие типа гормональной активности аденом гипофиза и характерных факторов транскрипции

Опухоль	Транскрипционные факторы	Гормональная активность
Pit-1-позитивные опухоли		
Лактотрофные аденомы		
Редко гранулированные		ПРЛ, α -субъединица
Плотно гранулированные	Pit-1, ER- α	ПРЛ
Ацидифильные аденомы из стволовых клеток		ПРЛ, СТГ
Соматотрофные аденомы		
Редко гранулированные	Pit-1	СТГ, слабая экспрессия
Плотно гранулированные		СТГ, α -субъединица
Маммосоматотрофные аденомы	Pit-1, ER- α	СТГ, ПРЛ, α -субъединица
Смешанные СТГ-ПРЛ-секретирующие аденомы		
Плюригормональные аденомы, секретирующие СТГ	Pit-1, ER- α	СТГ, ПРЛ, α -субъединица, β -ТТГ
Тиреотрофные аденомы		
Тиреотрофные аденомы	Pit-1, GATA-2	β -ТТГ, α -субъединица

Примечание. Pit-1 — гипофиз-специфичный транскрипционный фактор 1 (pituitary-specific transcription factor 1), ER- α — эстрогеновый рецептор альфа, GATA-2 — транскрипционный фактор, участвующий в регуляции процессов эмбриогенеза. ПРЛ — пролактин; СТГ — соматотропный гормон; ТТГ — тиреотропный гормон.

Генетические аспекты пролактином, резистентных к терапии агонистами дофамина

Генетические нарушения, свойственные гормонально-активным аденомам гипофиза, в том числе пролактиномам, в большей степени остаются неизвестными. Небольшая часть аденом имеет четкую генетическую причину и входит в состав одного из синдромов: МЭН-1 — синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (мутация или делеция в гене *MEN1*, находящегося на хромосоме в локусе 11q13), комплекса Карни (мутация в l-а-регуляторной субъединице гена супрессора протеинкиназы типа А, локализирующегося на хромосомах 17q24 и 2p16 (*PRKAR1A* ген), семейных изолированных аденом гипофиза — FIPA (мутация в гене *AIP*). Также описаны редкие случаи МЭН-1-подобного синдрома, ассоциированного с пролактиномами, развивающегося вследствие мутации в гене циклинзависимой киназы p21 (ген *CDKN1A*) [19].

Таким образом, в последние годы накоплены данные о структуре генетических изменений, характерных для пролактин-секретирующих аденом гипофиза. В настоящее время проводится поиск генов, ассоциированных с развитием пролактином, резистентных к терапии агонистами дофамина.

В ходе исследований в значительной части гормонально-активных аденом гипофиза выявлена избыточная экспрессия генов *gsp*, *ccnd1* и *PTTG*, играющих ключевую роль в клеточной трансформации и пролиферации. Изменения последовательности и структурной организации генов, свойственные именно пролактиномам, включают усиление экспрессии таких генов, как *SF3B1*, *RIS1*, *POU1F1*, *POU2F2*, *DNAJB5*, *ANGPT1*, *ELMO1*, *NOTCH3* и *TLE4*, ответственных за кодирование различных факторов транскрипции, ростовых факторов и сигнальных пептидов и подавление генов *TGFBR3*, *ST18*, *DLEU1*, *IGFBP3*, *FZD7* [20–24].

Однако исследования генетической структуры репертуара пролактин-секретирующих аденом гипофиза,

резистентных к медикаментозной терапии, к настоящему времени ограничены. Так, имеются данные о некоторых мутациях, ассоциированных с резистентностью пролактином к терапии агонистами дофамина. Исследователи под руководством Ch. Li провели секвенирование генома методом whole-genome sequencing (WGS) 21 пациента с пролактиномой, выявив увеличенную частоту мутации гена *SF3B1* [20]. Данный факт впоследствии верифицирован путем проведения полимеразной цепной реакции образцов 227 пролактином. Наличие мутации *SF3B1^{RS25H}* индуцирует альтернативный сплайсинг гена рецептора эстрогена (*Estrogen Related Receptor Gamma gene* — *ESRRG*), обладающего чрезмерной аффинностью к транскрипционному фактору Pit-1, что приводит к увеличению экспрессии гена пролактина. В работе Ch. Li продемонстрировано увеличение секреции пролактина при наличии мутации *SF3B1^{RS25H}*, а также усиление митотической активности клеток и снижение апоптоза лактотрофов. Проведенное исследование позволяет предположить роль мутации *SF3B1^{RS25H}* в развитии фармакорезистентности пролактином, а также свидетельствует о ключевом влиянии этого нарушения на клеточный цикл. Кроме того, выполненная работа указывает на возможность определения данной мутации в качестве предиктора ответа на лечение агонистами дофамина и разработки таргетной терапии.

В контексте изучения генетических характеристик резистентных к терапии пролактином отдельного внимания заслуживает исследование под руководством Hua Gao [24]. В ходе работы выявлено 10 вариантов соматических мутаций, отличающихся у резистентных и чувствительных к терапии пациентов. Среди них идентифицирована driver-мутация — гена *PRDM2* и выявлено, что уровни мРНК и белка-продукта *PRDM2* ниже в случаях аденом, резистентных к терапии. Кроме того, показана ассоциация снижения уровня мРНК *PRDM2* с частотой рецидива пролактиномы. Исследователи подчеркивают значимость обнаруженной мутации в формировании

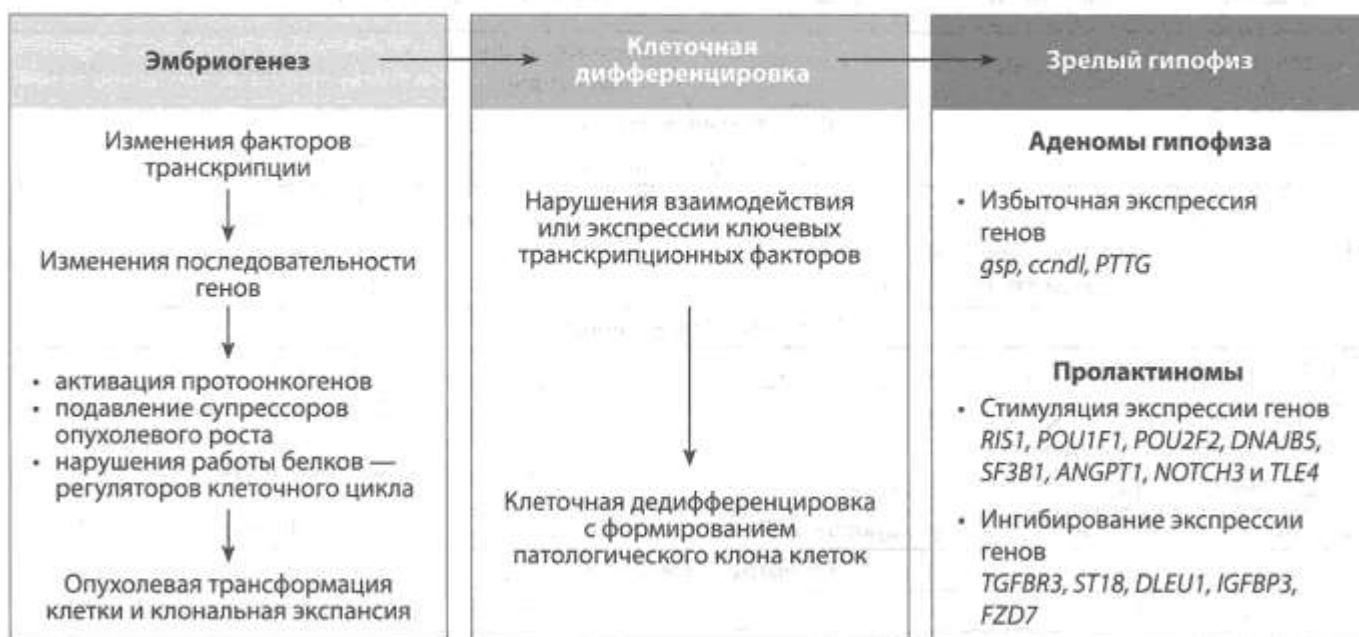


Рисунок 3. Патогенез возникновения аденом на разных этапах развития гипофиза

резистентности пролактином к терапии, а также предикторную роль в отношении рецидива аденомы. Схематически патогенез возникновения пролактин-секретирующих аденом гипофиза на разных этапах развития органа изображен на рисунке 3.

Таким образом, изучение молекулярного профиля пролактин-секретирующих аденом гипофиза необходимо для понимания основных механизмов, лежащих в основе резистентности аденом к терапии и опухолевого патогенеза в целом. Наиболее ранняя верификация резистентности к лечению АД с использованием молекулярно-генетических методов позволит на начальном этапе лечения определить оптимальную персонализированную тактику ведения пациента, при необходимости провести конверсию в сторону хирургического метода лечения, предотвратить негативные топографо-анатомические изменения аденомы, снизить риск оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные об ультраструктурных особенностях пролактином, как чувствительных, так и резистентных к медикаментозной терапии, ограничены, причины требуют уточнения, а предикторы резистентности отсутствуют. В связи с этим изучение молекулярно-генетических ха-

рактеристик пациентов с пролактин-секретирующими аденомами гипофиза представляется весьма актуальным для понимания общих патогенетических механизмов резистентности и разработки алгоритма персонализированного ведения пациентов.

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. Шутова А.С. — разработка концепции и дизайна работы, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна работы, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Вороникова С.Ю. — анализ полученных данных, коррекция текста; Кутин М.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Пигарова Е.А. — анализ полученных данных, коррекция текста. 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

- Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):347-355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.04.002>
- Mollitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: A review. *JAMA.* 2017;317(5):516-524. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
- Федорова Н.С., Абросимов А.Ю., Дзеранова Л.К., и др. Лактотрофные аденомы гипофиза, резистентные к лечению агонистами дофамина: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика // *Архив патологии.* — 2018. — Т. 80. — №3. — С. 34-39. [Fedorova NS, Abrosimov AY, Dzeranova LK, et al. Pituitary lactotroph adenomas resistant to dopamine agonist treatment: histological and immunohistochemical characteristics. *Arkh Patol.* 2018;80(3):34-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/ptol201880334-39>
- Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *neuroendocrinology.* 2019;109(1):42-50. doi: <https://doi.org/10.1159/000495775>
- Donoho DA, Laws ER Jr. The role of surgery in the management of prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(4):509-514. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnc.2019.05.010>
- Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Калинин П.Л., и др. Развитие назальной ликвореи у молодой женщины с гигантской пролактиномой через 6,5 лет терапии каберголином // *Эндокринная хирургия.* — 2017. — Т. 11. — (4):201-208. [Astafyeva LI, Kadashev BA, Kalinin PL, et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhoea in young women after 6.5 years of therapy giant prolactinoma with Cabergoline. *Endocrine Surgery.* 2017;11(4):201-208. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9485>
- Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *J Clin Neurosci.* 2015;22(10):1568-1574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.059>
- Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5256-5261. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8054>
- Valea A, Sandru F, Petca A, et al. Aggressive prolactinoma (Review). *Exp Ther Med.* 2021;23(1):74. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10997>
- Caccavelli L, Morange-Ramos I, Kordon C, et al. Alteration of G alpha subunits mRNA levels in bromocriptine resistant prolactinomas. *J Neuroendocrinol.* 1996;8(10):737-746. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1996.04902.x>
- Tamagno G, Gahete MD. Pituitary Adenomas: The European Neuroendocrine Association's Young Researcher Committee Overview Murray JF. *LTP. Anterior pituitary: somatotrophs (GH) and lactotrophs (PRL).* In: Litwack G, editor. *Hormonal Signaling in biology and medicine: comprehensive modern endocrinology.* London: Academic Press Elsevier; 2019. p. 171-201.
- Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract.* 2018;24(5):473-488. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0034>
- Caimari F, Korbonits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5030-5042. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0452>
- Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and molecular update on genetic causes of pituitary adenomas. *Horm Metab Res.* 2020;52(8):553-561. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1143-5930>
- Hodson DJ, Schaeffer M, Romanò N, et al. Existence of long-lasting experience-dependent plasticity in endocrine cell networks. *Nat Commun.* 2012;3(1):605. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms1612>
- Митрофанова Л.Б., Коновалов П.В., Крылова Ю.С., и др. Плуригормональные клетки аденогипофиза. Новые возможности оптимизации молекулярной диагностики нейроэндокринных опухолей // *Молекулярная медицина.* — 2017. — Т. 15. — №6. — С. 38-45. [Mitrofanova LB, Kononov PV, Krylova JuS, et al. Pljurigormonal'nye kletki adenogipofiza. Novye vozmozhnosti optimizacii molekularnoj diagnostiki nejroendokrinnyh opuholej. *Molekuljarnaja medicina.* 2017;15(6):38-45. (In Russ.)].
- Fauquier T, Rizzoti K, Dattani M, et al. SOX2-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(8):2907-2912. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707886105>
- Moncho-Amor V, Chakravarty P, Galichet C, et al. SOX2 is required independently in both stem and differentiated cells for pituitary tumorigenesis in p27-null mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2021;118(7). doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2017115118>
- Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1826-1834. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2083>

20. Li C, Xie W, Rosenblum JS, et al. Somatic SF3B1 hotspot mutation in prolactinomas. *Nat Commun*. 2020;11(1):2506. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16052-8>
21. Miao Y, Li C, Guo J, et al. Identification of a novel somatic mutation of POU6F2 by whole-genome sequencing in prolactinoma. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(12):e1022. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1022>
22. Caimari F, Korbonsits M. Novel genetic causes of pituitary adenomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5030-5042. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0452>
23. Chen Y, Gao H, Xie W, et al. Genomic and transcriptomic analysis of pituitary adenomas reveals the impacts of copy number variations on gene expression and clinical prognosis among prolactin-secreting subtype. *Aging (Albany NY)*. 2020;13(1):1276-1293. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.202304>
24. Gao H, Wang F, Lan X, et al. Lower PRDM2 expression is associated with dopamine-agonist resistance and tumor recurrence in prolactinomas. *BMC Cancer*. 2015;15(1):272. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1267-0>

Рукопись получена: 09.01.2023. Одобрена к публикации: 31.01.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шутова Александра Сергеевна [Aleksandra S. Shutova]**; адрес: Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 [Dmitry Ulyanov street, 11, Moscow 117036]; SPIN-код 4774-0114, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; SPIN-код: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; SPIN-код: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Кутин Максим Александрович, к.м.н. [Maxim A. Kutin, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6520-4296>; SPIN-код: 2336-5946; e-mail: dr.m.kutin@yandex.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Yu. Vorotnikova]; SPIN-код: 6571-1206; e-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шутова А.С., Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Кутин М.А., Пигарова Е.А. Современные представления о генетических и иммуногистохимических особенностях пролактин-секретирующих аденом гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 44-50. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13222>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shutova AS, Dzeranova LK, Vorotnikova SY, Kutin MA, Pigarova EA. Modern concepts of genetic and immunohistochemical features of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):44-50. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13222>

АЛЕМТУЗУМАБ-ИНДУЦИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА

© М.С. Шеремета¹, М.О. Корчагина^{1*}, Р.М. Гусейнова¹, Т.Е. Шмидт², К.С. Нижегородова¹, Н.Ю. Свириденко¹, Г.А. Мельниченко¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Рассеянный склероз (РС) — это тяжелое хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, опосредованное Th1/Th17-лимфоцитами, а также В-лимфоцитами, макрофагами и другими иммунными клетками. Часть пациентов с РС в качестве лечения получают алемтузумаб — моноклональное антитело против CD52+ клеток, относящееся к группе препаратов, изменяющих течение РС. Основным эффектом алемтузумаба связан с изменением иммунного профиля, что может привести к развитию вторичного аутоиммунитета на фоне восстановления пула клеток иммунной системы. При этом наиболее часто в аутоиммунный процесс вовлекается щитовидная железа — чаще всего развивается болезнь Грейвса (БГ), за ней по частоте следует аутоиммунный тиреоидит.

Мы представляем клинический случай ведения пациентки с БГ, развившейся после курса лечения РС алемтузумабом. Пациентка была направлена к радиологу в отделение радионуклидной терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для проведения терапии радиоактивным йодом в связи с неэффективностью тиреостатической терапии БГ. Цель лечения достигнута через 2 месяца, инициирована терапия тиреоидными гормонами, на фоне чего наблюдается компенсация функции щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз; алемтузумаб; тиреотоксикоз; терапия радиоактивным йодом.

ALEMTUZUMAB-INDUCED GRAVES' DISEASE

© Marina S. Sheremeta¹, Maria O. Korchagina^{1*}, Raisat M. Guseinova¹, Tatiana E. Shmidt², Kseniya S. Nizhegorodova¹, Natalya Yu. Sviridenko¹, Galina A. Melnichenko¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a severe chronic autoimmune demyelinating disease of the central nervous system, mediated by Th1/Th17 lymphocytes as well as B lymphocytes, macrophages and other immune cells. Some patients with MS are treated with alemtuzumab, a monoclonal antibody against CD52+ cells, which belongs to the disease-modifying therapies (DMTs). The main effect of alemtuzumab is related to changes in immune recruitment. Alemtuzumab therapy can induce secondary autoimmunity against the background of immune rebalancing. The thyroid gland is generally involved in the autoimmune process. Graves' disease (GD) develops most often, followed by autoimmune thyroiditis.

We present a clinical case of a patient with GD developed after alemtuzumab therapy for MS. The patient was referred to a radiologist at the Department of Radionuclide Therapy of Endocrinology Research Centre for radioiodine therapy (RAIT) due to relapse of thyrotoxicosis after anti-thyroid drug therapy for GD. The goal of treatment was achieved in 2 months, thyroid hormone therapy was initiated, against the background of this, there was compensation of thyroid function.

KEYWORDS: multiple sclerosis; alemtuzumab; thyrotoxicosis; radioiodine therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из наиболее распространенных аутоиммунных неврологических заболеваний является рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся демиелинизацией, вторичной дегенерацией аксонов в центральной нервной системе и неизменно приводящее к стойкой инвалидизации, нарушению функционирования и потере социальной активности [1]. Наиболее часто РС дебютирует в возрасте от 20 до 40 лет и становится основной причиной инвалидизации у молодых людей. Соотношение женщин и мужчин при РС составляет примерно 2:1 [2].

РС — мультифакториальное заболевание, этиология которого связана с вирусной инфекцией, генетической предрасположенностью, влиянием географического фактора (место проживания) [3–5].

Лечение РС включает терапию обострений, применение препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), и симптоматическую терапию [6, 7]. ПИТРС в основном предназначены для сокращения частоты обострений. Они используются при активном течении ремиттирующего РС, который характеризуется клиническими обострениями или наличием активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [8]. Одним из ПИТРС является алемтузумаб — рекомбинантное гуманизированное



IgG1-каппа моноклональное антитело, нацеленное на CD52 [9]. CD52 — это гликопротеин, который экспрессируется на поверхности более 95% Т- и В-клеток, моноцитов, части дендритных клеток, естественных киллеров и на некоторых других клетках иммунной системы. Связывание алемтузумаба с лимфоцитами вызывает их лизис и быструю, длительную элиминацию из циркуляторного русла.

Алемтузумаб может вызывать длительную ремиссию в результате короткого курса лечения РС. После истощения популяции лимфоцитов происходит их репопуляция, включая изменение количества, процентного соотношения и свойств некоторых субпопуляций лимфоцитов, увеличение количества субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Снижение количества циркулирующих В- и Т-лимфоцитов после терапии алемтузумабом и их последующая репопуляция снижают частоту рецидивов и прогрессирование инвалидизации при РС. Алемтузумаб также оказывает транзитное влияние на клетки врожденного иммунитета, нейтрофилы, макрофаги и естественные киллеры [10, 11].

Основным побочным эффектом препарата является развитие дополнительных аутоиммунных нарушений, возникающих, как правило, в течение 5 лет с момента лечения и с пиком заболеваемости на третий год после первого введения препарата [12, 13]. Наиболее часто встречается аутоиммунное поражение щитовидной железы (ЩЖ) — до 41% случаев [11]. Другие аутоиммунные заболевания включают иммунную тромбоцитопению и нефропатию [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 39 лет, прошла радиойодтерапию (РЙТ) в отделении радионуклидной терапии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии) по поводу диффузного токсического зоба на фоне лечения РС препаратом алемтузумаба.

Из анамнеза известно, что в 2012 г. обратилась к неврологу по месту жительства с жалобами на асимметрию лица, головокружение. По результатам комплексного обследования установлен диагноз РС, высокоактивное ре-

миттирующее течение с двусторонней пирамидной симптоматикой, легким вестибулярным синдромом исходно EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, расширенная шкала степени инвалидизации) 2,5 балла. С 2013 по 2018 гг. в связи с частыми обострениями пациентка получала терапию интерфероном бета-1b, на фоне которой обострения РС фиксировались до 3 раз в год. В 2018 г. в связи с неэффективностью терапии и выраженной декомпенсацией заболевания (нарастанием EDSS до 6,5 балла), а также прогрессированием радиологически активных очагов по данным МРТ головного мозга был назначен алемтузумаб.

Первый курс лечения проведен в ноябре 2018 г. и составил 5 внутривенных инфузий по 12 мг в сутки. Через 1 год пациентка прошла второй курс — 3 внутривенные инфузии по 12 мг в сутки. Нежелательных явлений не наблюдалось. На этом фоне достигнута стабилизация течения РС. При последующих МРТ головного мозга в 2018–2022 гг. сохранялись множественные очаговые изменения без признаков активности и накопления контрастного вещества, отрицательной динамики не было. В мае 2021 г. через 6 мес после второго курса алемтузумаба пациентка впервые отметила симптомы, характерные для тиреотоксикоза, — учащенный пульс до 110 ударов в минуту в покое, потливость, слабость, тревожность, снижение массы тела на 7 кг за 2 мес.

При дообследовании у эндокринолога выявлен манифестный тиреотоксикоз, повышение уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) (табл. 1). Был установлен диагноз — болезнь Грейвса (БГ). Инициирована тиреостатическая терапия тиамазолом в начальной дозе 30 мг в сутки с последующим снижением. На фоне консервативной терапии достигнуть ремиссии не удалось, при постепенном снижении дозы тиамазола до 5 мг в сутки отмечено усиление тиреотоксикоза.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) за период заболевания отмечено увеличение объема ЩЖ с 12,3 до 24,7 см³ (норма для женщин до 18 см³), структура паренхимы ЩЖ неоднородная за счет диффузных изменений по типу чередования гипо- и гиперэхогенных участков, васкуляризация значимо повышена, узловые образования не визуализируются.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей

Дата исследования	Показатель, единицы измерения	Значение	Референсный интервал
Октябрь 2018 До начала лечения алемтузумабом	ТТГ, мМЕ/л	1,48	0,4–4,6
	св.Т4, пмоль/л	12,05	11–22
	св.Т3, пмоль/л	3,5	3,8–7,3
Май 2021 Через 18 мес после 2-го курса алемтузумаба	ТТГ, мМЕ/л	0,024	0,4–4,6
	св.Т4, пмоль/л	21,3	11–22
	св.Т3, пмоль/л АТ-рТТГ, Ед/л	8,6 19,07	3,8–7,3 0–1,5
Апрель 2022 на фоне тиреостатической терапии (11 мес)	ТТГ, мМЕ/л	0,003	0,4–4,6
	св.Т4, пмоль/л	13,1	11–22
	св.Т3, пмоль/л	4,5	3,8–7,3
Сентябрь 2022 После РЙТ	ТТГ, мМЕ/мл	10,69	0,4–4,6

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; св. Т4 — свободный тироксин; св. Т3 — свободный трийодтиронин; АТ-рТТГ — антитела к рецепторам тиреотропного гормона.

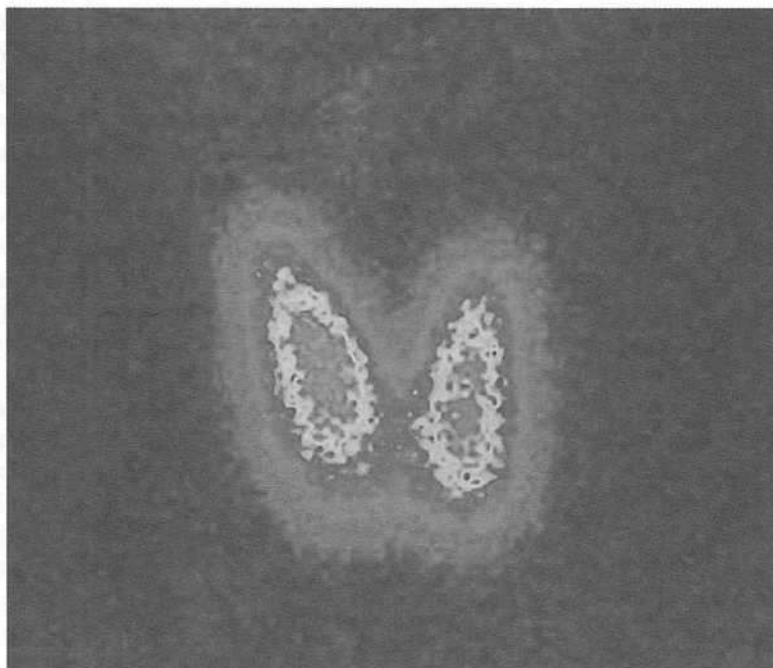


Рисунок 1. Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом после внутривенного введения РФП (06.07.2022). Признаки диффузного усиления захвата РФП.

По данным сцинтиграфии ЩЖ с ^{99m}Tc -пертехнетатом распределение радиофармацевтического препарата (РФП) равномерное (правая доля 51%, левая доля 49%), индекс захвата ^{99m}Tc -пертехнетата повышен до 6,4% (диапазон референсных значений от 0,7 до 1,8%), накопление в левой и правой долях диффузное, повышенное (рис. 1).

С целью исключения эндокринной офтальмопатии (ЭОП) пациентке проведено комплексное офтальмологическое обследование. Признаков ЭОП не выявлено.

Учитывая длительность тиреотоксикоза, отсутствие ремиссии спустя 14 мес тиреостатической терапии и низкую ожидаемую эффективность консервативной терапии в дальнейшем, а также риск прогрессирования РС, рекомендовано радикальное лечение БГ. Принимая во внимание данные УЗИ (объем ЩЖ 24,7 см³), сцинтиграфии (повышение индекса захвата ^{99m}Tc -пертехнетата до 6,4%), желание пациентки, методом лечения стала РИТ.

С целью усиления захвата ^{131}I и повышения эффективности РИТ за 7 дней до введения ^{131}I отменена терапия тиазолом, исключено воздействие лекарственных йодсодержащих препаратов и контрастных веществ. В июле 2022 г. пациентка была госпитализирована в отделение радионуклидной терапии НМИЦ эндокринологии, проведена РИТ активностью 610 МБк.

В течение 2 мес после РИТ тиреотоксикоз полностью купирован, развился постлучевой гипотиреоз (см. табл. 1). Под наблюдением врача-эндокринолога по месту жительства пациентке назначена терапия тиреоидными гормонами (левотироксин в дозе 75 мкг в сутки). В настоящее время наблюдается компенсация функции ЩЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция патогенеза РС включает выделение начальной воспалительной фазы, проявляющейся демиелинизацией проводников центральной нервной систе-

мы, которая затем сменяется фазой нейродегенерации, приводящей к повреждению самих осевых цилиндров (аксонов) [15–17]. В результате каскада иммунологических и биохимических нарушений развивается повреждение миелина и олигодендроцитов. На более поздних этапах патологического процесса активируются неспецифические механизмы: фагоцитоз поврежденных структур и пролиферация глиальных элементов. Иммуновоспалительные изменения и демиелинизирующее поражение сопровождаются гибелью аксонов, которая наблюдается уже на ранних стадиях заболевания [18]. Именно аксональное повреждение отвечает за развитие необратимого неврологического дефицита и трансформацию ремиттирующего течения с лабильностью симптомов во вторично-прогрессирующее [19].

Для РС характерна разнообразная клиническая симптоматика, связанная с поражением различных участков головного и спинного мозга. Выделяют три типа течения РС: ремиттирующий, первичный прогрессирующий и вторичный прогрессирующий. В подавляющем большинстве случаев РС дебютирует ремиттирующим типом течения (РРС), который характеризуется наличием обострений с появлением новых симптомов и последующими ремиссиями [20]. Рецидивы при РРС возникают из-за очагов демиелинизации, развивающихся в течение 24 ч и сохраняющихся в течение нескольких дней или недель. Впоследствии, как правило, наблюдается полное или чаще неполное восстановление [6]. Однако серия обострений с неизбежностью приводит к накоплению инвалидизации.

Клинические исследования показывают, что заболевания ЩЖ — наиболее частые нежелательные явления (НЯ) после терапии алемтузумабом. Дисфункция ЩЖ может варьировать от легкого, самолимитирующегося тиреоидита до тяжелого тиреотоксикоза, и именно изменения в адаптивном иммунном ответе лежат в основе аутореактивности и дальнейшего развития аутоиммунных заболеваний.

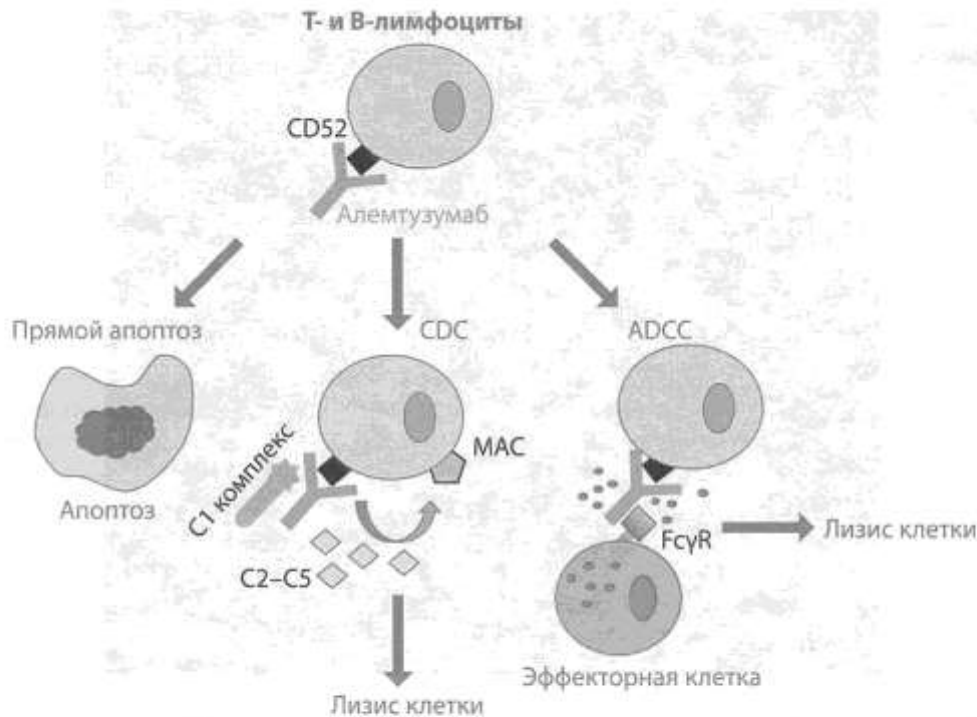


Рисунок 2. Механизм действия алемтузумаба.

Примечание. Алемтузумаб взаимодействует с CD52 и вызывает элиминацию В- и Т-лимфоцитов из кровяного русла путем прямого апоптоза или индуцируя лизис лимфоцитов. Лизис опосредован системой комплемента и антителозависимым клеточным цитотоксическим эффектом.

Сокращения: CDC — комплемент-зависимая цитотоксичность; ADCC — антителозависимая клеточная цитотоксичность; MAC — мембраноатакующий комплекс (C5b-C9), C1-C5 — компоненты системы комплемента; FcγR — Fc-гамма рецептор.

У пациентов могут обнаруживаться АТ-рТТГ и/или антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) с клиническими проявлениями или без них. Отмечено, что риск развития НЯ со стороны ЩЖ повышен у пациентов с положительными АТ-ТПО, что также необходимо учитывать при назначении алемтузумаба [21]. БГ является наиболее распространенным вариантом нарушения функции ЩЖ после терапии алемтузумабом [22]. На ее долю приходится более половины всех случаев аутоиммунитета [15]. Это объясняется тем, что аутоиммунитет чаще связан с синтезом аутоантител, а не с деструктивными Th1-опосредованными реакциями. Алемтузумаб приводит к истощению CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также CD19+ В-клеток (рис. 2). При этом после истощения последних происходит выраженная гиперпопуляция незрелых В-клеток (увеличение на 180%) с их дальнейшим преобразованием в зрелые В-клетки. В-клетки восстанавливаются в среднем через 3 мес, что гораздо быстрее, чем Т-клетки. Количество CD8+ Т-клеток восстанавливается через 20 мес, CD4+ Т-клеток, включая Трег, — через 35 мес. Как известно, Трег выполняют супрессорную функцию, и их главная задача — предотвращение развития аутоиммунных заболеваний. Вызванная алемтузумабом лимфоцитопения сопровождается гомеостатическим ростом Т-клеток, который стимулируется комплексом Т-клеточный рецептор–пептид. Этот процесс приводит к появлению олигоклональной популяции клеток, склонных к аутореактивности. Трег не способны предотвратить аутоиммунные реакции отчасти от того, что Т-клетки подвергаются более быстрому гомеостатическому росту. С восстановлением пула Т-хелперов усиливаются процессы дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и В-клетки памяти. Считается, что на этом

фоне отсутствие адекватного контроля со стороны Трег становится причиной высокой распространенности аутоиммунных реакций после лечения алемтузумабом. После введения алемтузумаба и элиминации клеток иммунной системы из кровотока в кровь вновь поступает большое количество незрелых В-клеток из костного мозга, что в отсутствие эффективной Т-клеточной регуляции с помощью Трег и регуляторных/супрессорных клеток CD8+ может привести к появлению и сохранению аутореактивных В-клеток [23].

Отмечено, что БГ, вызванная алемтузумабом, характеризуется высокой частотой ремиссий, как самопроизвольных, так и после курса тиреостатиков, а также спонтанным переходом к гипотиреозу в результате изменения преобладающих АТ-рТТГ — от стимулирующих к блокирующим [17]. Рецептор к ТТГ является основным аутоантигеном при БГ. АТ-рТТГ могут быть стимулирующими, блокирующими и нейтральными. У пациентов с БГ АТ-рТТГ в основном обладают стимулирующей активностью, что приводит к тиреотоксикозу и формированию диффузного токсического зоба. АТ-рТТГ связывают только естественно конформированный рТТГ и вызывают выработку циклического аденозинмонофосфата, пролиферацию клеток ЩЖ, синтез и секрецию йодтиронинов. Аутоиммунитет при БГ представлен рТТГ-реактивными В-клетками, которые избегают уничтожения и представляют тиреоидный аутоантиген Т-клеткам [24]. Важная роль отводится Т-хелперам (Th) 1. В активной фазе заболевания они секретируют хемокины Th1, которые взаимодействуют со своими рецепторами CXCR3 [25]. Нарушение активности Т-рег, пролиферация аутореактивных Т- и В-клеток, усиленная презентация рТТГ и ряд других событий способствуют развитию и закреплению аутоиммунного каскада при БГ [26].

Около 15% пациентов с БГ, индуцированной приемом алемтузумаба, имеют нестабильное течение [27]. БГ, ассоциированная с применением алемтузумаба, может протекать менее агрессивно. Исследование CAMMS223 показало, что у 22% пациентов, получавших алемтузумаб, развилась БГ. Среди них в 78% случаев наблюдалась либо спонтанная ремиссия, либо ремиссия после антииреодной терапии [28]. Похожие наблюдения были сделаны в исследовании CARE-MS II, где во всех случаях БГ применялись антииреодные препараты, и только двум пациентам потребовалось радикальное лечение [13].

Предполагается, что индивидуальный риск развития вторичного аутоиммунитета увеличивается под влиянием курения в 3 раза, семейного анамнеза — в 7 раз. При этом курение, семейный анамнез заболеваний ЩЖ и высокий титр тиреоидных антител были связаны с повышенным риском развития более тяжелой формы заболевания. Роль пола неясна: исследования показывают отсутствие различий или увеличение риска в 2 раза у женщин в сравнении с мужчинами [29]. В представленном клиническом случае пациентка не курила и не имела семейного анамнеза заболеваний ЩЖ, однако у нее был высокий титр АТ-ТПО. С целью исследования функции ЩЖ определение уровня ТТГ в сыворотке крови должно быть проведено до начала лечения алемтузумабом и далее каждые 3 мес (факультативно может быть иссле-

дован уровень свТ4). Мониторинг функции ЩЖ рекомендовано продолжать до 48 мес после последней инфузии алемтузумаба (рис. 3). После этого периода определение уровня ТТГ следует проводить на основании клинической картины, свидетельствующей о дисфункции ЩЖ [30–32]. При развитии дисфункции ЩЖ пациент должен быть немедленно направлен к эндокринологу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически доказано, что у пациентов, получавших алемтузумаб по поводу РС, возможно ожидать развития дисфункции ЩЖ, и БГ — наиболее часто встречаемая аутоиммунная патология, за ней следует аутоиммунный тиреоидит. Особенностью течения заболеваний ЩЖ у данной группы пациентов является частый спонтанный переход тиреотоксикоза в гипотиреоз, и наоборот. Более того, РС — дополнительный фактор риска развития вторичных аутоиммунных нарушений.

Описанный нами клинический случай демонстрирует необходимость ранней диагностики заболевания и важность информирования как пациентов, так и клиницистов о возможных побочных эффектах алемтузумаба, а также о симптомах тиреоидной патологии. Вторичная аутоиммунная патология, вызванная алемтузумабом, может повлиять на течение РС, поэтому необходимы ее своевременная диагностика и скорейшее лечение.

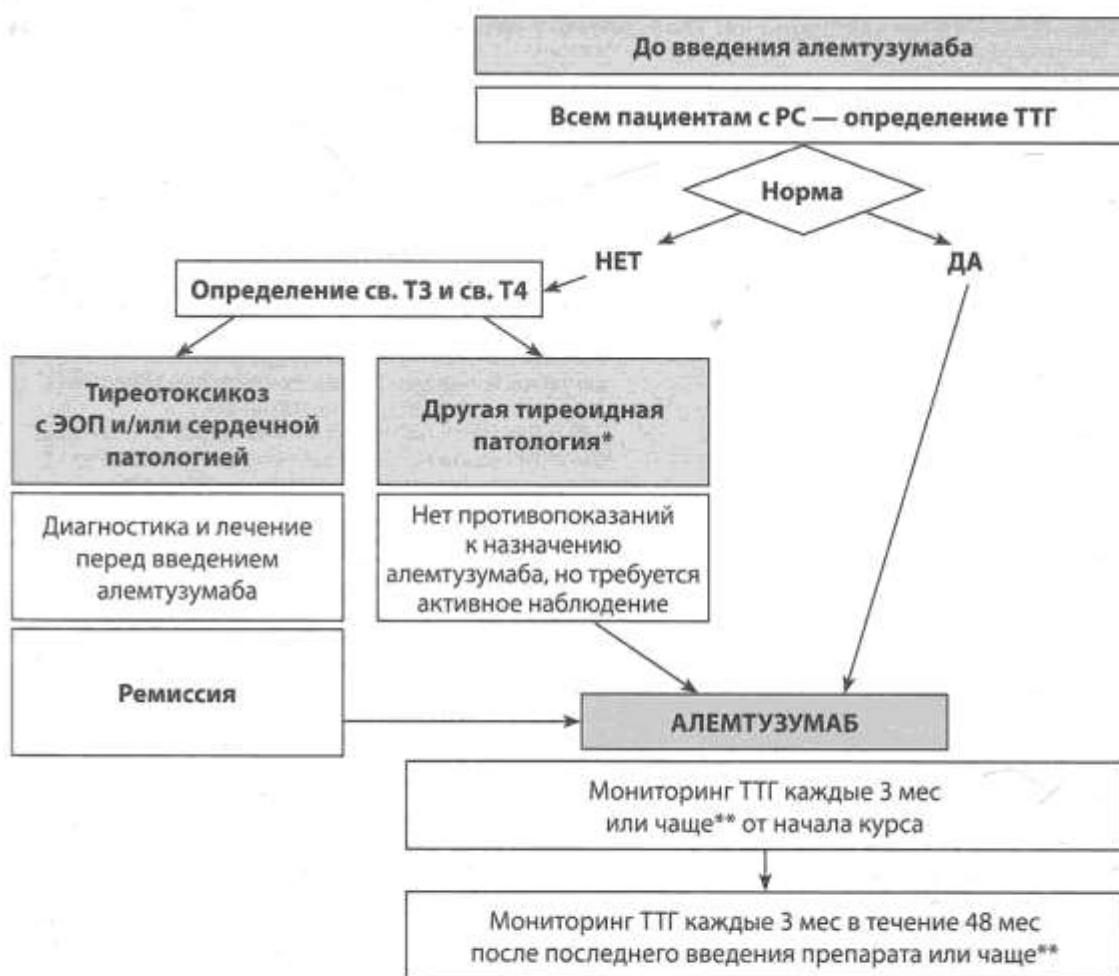


Рисунок 3. Алгоритм ведения пациента с РС, получающего алемтузумаб.

Примечание.

*Тиреотоксикоз без признаков ЭОП и/или сердечной патологии, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

** При первом появлении симптомов тиреоидной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная работа выполнена в соответствии с планом государственного задания. Регистрационный номер 123021000041-6.

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания* / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. — М.: Миклош; 2004. — 540 с. [*Rassejannyj skleroz i drugie demielinizirujushhie zabolovanija*, Ed. by Gusev EI, Zavalishin IA, Bojko AN. Moscow: Miklosh; 2004. — 540 p. (In Russ.)].
2. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(9):a028928. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspecta.a028928>
3. Sawcer S. The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain*. 2008;131(Pt12):3118-3131. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awn081>
4. Hart BA, Hintzen RQ, Laman JD. Multiple sclerosis — a response-to-damage model. *Trends Mol Med*. 2009;15(6):235-244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.04.001>
5. Демина Т.Л., Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., и др. Рассеянный склероз: патогенез, диагностика, дифференциальный диагноз и лечение // *Consilium medicum*. — 2008. — №1. — С. 61-68. [Demina TL, Davydovskaja MV, Hachanova NV, et al. Rassejannyj skleroz: patogenez, diagnostika, differencialnyj diagnoz i lechenie. *Consilium medicum*. 2008;(1):61-68. (In Russ.)].
6. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(6):s53-s59. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>
7. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neuro Ther*. 2018;7(2):189-194. doi: <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0112-1>
8. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis [published correction appears in *Eur J Neurol*. 2018;25(3):605]. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-237. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13536>
9. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in multiple sclerosis: Mechanism of action and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):16414-16439. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms160716414>
10. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(2):208-215. doi: <https://doi.org/10.1136/nnp-2014-307721>
11. Pariani N, Willis M, Muller I, et al. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3010-3018. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-00359>
12. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy [published correction appears in *Neurology*. 2018;90(16):755]. *Neurology*. 2017;89(11):1107-1116. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004313>
13. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-1126. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004354>
14. Хачанова Н.В., Бахтиярова К.З., Бойко А.Н., и др. Обновленные рекомендации совета экспертов по применению и обеспечению безопасности терапии препаратом алектумузумаб (Лемтрада) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2020. — Т. 120. — №3. — С. 82-91. [Hachanova NV, Bakhtiyarova KZ, Boyko AN, et al. Updated recommendations of the council of experts on the use and safety of alemtuzumab (Lemtrada). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2020;120(3):82-91. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/nevro202012003182>
15. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(4):291-301. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn784>
16. Neuhaus O, Archelos JJ, Hartung HP. Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(3):131-138. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(03\)00028-2](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(03)00028-2)
17. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol*. 2001;2(9):762-764. doi: <https://doi.org/10.1038/ni0901-762>
18. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain*. 2003;126(Pt2):433-437. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awg038>
19. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, Rudick RA. Neurodegeneration in multiple sclerosis: Relationship to neurological disability. *The Neuroscientist*. 1999;5(1):48-57. doi: <https://doi.org/10.1177/107385849900500107>
20. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
21. Daniels GH, Vladic A, Brinar V, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):80-89. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2201>
22. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):219-229. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01105-7>
23. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Interpreting lymphocyte reconstitution data from the pivotal phase 3 trials of alemtuzumab. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):961-969. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0676>
24. Ryzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, et al. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Res*. 2018;11(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9>
25. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(1):101388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101388>
26. Gallo D, Piantanida E, Gallazzi M, et al. Immunological drivers in Graves' Disease: NK cells as a Master Switcher. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(1):2. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00406>
27. Scappaticcio L, Castellana M, Virili C, et al. Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):219-229. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01105-7>
28. Gallo D, Piantanida E, Gallazzi M, et al. Alemtuzumab vs interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-1801. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>
29. Cossburn M, Pace AA, Jones J, et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology*. 2011;77(6):573-579. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228bec5>
30. Muller I, Moran C, Lecumberri B, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J*. 2019;8(4):173-185. doi: <https://doi.org/10.1159/000500881>
31. Decallonne B, Bartholomé E, Delvaux V, et al. Thyroid disorders in alemtuzumab-treated multiple sclerosis patients: a Belgian consensus on diagnosis and management. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(2):153-159. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0883-2>
32. Devonshire V, Phillips R, Wass H, et al. Monitoring and management of autoimmunity in multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab: practical recommendations. *J Neurol*. 2018;265(11):2494-2505. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8822-y>

Рукопись получена: 25.01.2023. Одобрена к публикации: 26.02.2023. Опубликована online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корчагина Мария Олеговна** [Maria O. Korchagina, PhD, student], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6954-1126>; SPIN-код: 7834-5652; e-mail: mashulia96@list.ru

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

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

Шмидт Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [Tatiana E. Schmidt, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5037-0809>; e-mail: schmidtknb@gmail.com

Нижегородова Ксения Сергеевна [Kseniya S. Nizhegorodova, MD], ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2478-8712>; e-mail: ksnizhegorodova.rndt@gmail.com

Свириденко Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор [Natalya Yu. Sviridenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8538-5354>; SPIN-код: 5889-6484; e-mail: natsvir@inbox.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., академик РАН, профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шеремета М.С., Корчагина М.О., Гусейнова Р.М., Шмидт Т.Е., Нижегородова К.С., Свириденко Н.Ю., Мельниченко Г.А. Алемтузумаб-индуцированная болезнь Грейвса // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 51-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13238>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheremeta MS, Korchagina MO, Guseinova RM, Shmidt TE, Nizhegorodova KS, Sviridenko NY, Melnichenko GA. Alemtuzumab-induced Graves' disease. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):51-57. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13238>

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ДВУСТОРОННЕЙ ГИПЕРПЛАЗИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

© А. Шевз*, А.Р. Елфимова, Д.Г. Бельцевич

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) — доброкачественное поражение надпочечников, которое в ряде случаев приводит к гиперкортицизму. Ввиду низкой выявляемости, неспецифической, стертой клинической картины и медленного, многолетнего прогрессирования трудно оценить истинную распространенность МДГН. Это объясняет и весьма ограниченные литературные данные. Детальный анализ лабораторных, радиологических показателей, клинической картины, в частности оценка течения коморбидных состояний (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), остеопороза), необходим для определения тактики ведения пациентов с МДГН.

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей клинико-лабораторной картины МДГН у взрослых пациентов, а также поиск факторов, обуславливающих ее клиническую гетерогенность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое одномоментное исследование. Обследованы 110 пациентов с МДГН, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в период 2014–2022 гг. Проведен сравнительный и корреляционный анализ гормональных (кортизол в ходе ночного подавляющего теста (ПДТ1), суточный кортизол мочи (СКМ), адренокортикотропный гормон (АКТГ)), биохимических (гликированный гемоглобин), радиологических данных (объем узловой ткани), течения сопутствующих заболеваний (метаболического синдрома, СД, АГ, остеопороза) в трех группах пациентов: с манифестным синдромом Кушинга (СК), с функционально-автономной продукцией кортизола (ФАПК) и коморбидными заболеваниями, МДГН без гормональной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 110 пациентов, среди них 79,1% женщин, медиана возраста — 60 лет [51; 68]. Доля гормонально-неактивных форм МДГН составила 37,3%, манифестная форма СК выявлена в 25,4% случаев, у остальных пациентов (37,3%) диагностирована ФАПК. По данным гормонального обследования: уровень кортизола в ходе ПДТ1 — 173,8 нмоль/л [86,0; 441,0], АКТГ — 3,35 пг/мл [1,00; 8,00], СКМ — 445,5 нмоль/сут [249,0; 900,0]. Выявлены статистически значимые положительные умеренные корреляции между объемом узловой ткани и уровнем кортизола после ПДТ1 ($r=0,40$; $p<0,001$), СКМ ($r=0,29$; $p<0,004$), а также отрицательная умеренная корреляция между объемом и уровнем АКТГ ($r=-0,40$; $p<0,001$). При анализе распространенности и клинической выраженности коморбидных состояний СД диагностирован у 22 пациентов (53,7%), АГ — у 36 пациентов (87,8%), ожирение и нарушения минерально-костного обмена — 23 (56%) и 3 (7,3%) пациентов. Частота ассоциированных с СК заболеваний (СД, АГ, остеопороз) и значения индекса массы тела статистически значимо не различаются в вышеуказанных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам исследования можно сделать вывод, что МДГН является гетерогенной патологией с различными клиническими, гормональными и радиологическими характеристиками. В нашей госпитальной выборке доминируют гормонально-активные формы МДГН. Выявлена корреляция между объемом узловой ткани и степенью гормональной активности МДГН. Полученные результаты подчеркивают трудность в определении четких показаний к хирургическому лечению в группе пациентов с ФАПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макронодулярная гиперплазия надпочечников; синдром Иценко–Кушинга.

PRIMARY BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES

© Anastassia Chevais*, Alina R. Elfimova, Dmitry G. Beltsevich

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH) is characterized by bilateral benign adrenocortical lesions, which in some cases lead to Cushing syndrome (CS). Due to the low detection, non-specific, erased clinical picture and slow, long-term progression, it is difficult to assess the true prevalence of PBMAH. This also leads to fairly limited literature data. A detailed analysis of biochemical, imaging parameters, the clinical presentations, in particular, an assessment of the course of comorbidities (arterial hypertension (AH), diabetes (DM), osteoporosis), is necessary to develop an algorithm for managing patients with PBMAH.

AIM: Analysis of clinical and laboratory characteristics of patients with various forms of PBMAH.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, retrospective, observational, cross-sectional study was carried out. This study included 110 patients with PBMAH who got referred to the National Research Center for Endocrinology in the period from 2013–2023. We carried out comparative and correlation analysis of hormonal (plasma cortisol concentrations after 1 mg dexamethasone (1-mg DST), urinary free cortisol (СКМ), ACTH), biochemical (glycated hemoglobin), radiological data (nodular



tissue volume), course of comorbidities (metabolic syndrome, DM, AH, osteoporosis) in three groups of patients: with overt CS, mild autonomous cortisol excess (MACE) and comorbid diseases, and patients with PBMAH without hormonal activity.

RESULTS: Among 110 patients 79.1% were women, median age — 60 [51; 68]. The proportion of hormonally inactive forms of PBMAH was 37.3%, the overt CS and MACE was detected in 25.4 and 37.3% consequently. According to the hormonal examination data: the cortisol level during 1-mg DST was 173.8 nmol/l [86.0; 441.0], ACTH — 3.35 pg/ml [1.00; 8.00], CKM — 445.5 [249.0; 900.0]. Statistically significant positive moderate correlations were found between the volume of nodular tissue and the level of cortisol after PDT1 ($r=0.40$, $p<0.001$), CKM ($r=0.29$, $p<0.004$), as well as a negative moderate correlation between the volume and the level of ACTH ($r=-0.40$, $p<0.001$). When analyzing the prevalence and clinical severity of comorbid conditions, DM was diagnosed in 22 (53.7%), AH in 36 (87.8%), obesity and osteoporosis — 23 (56%) and 3 (7.3%) patients. There was no statistically significant difference in the prevalence of CS-associated diseases among the above groups ($p=0.56$).

CONCLUSION: PBMAH is a heterogeneous pathology with different clinical, hormonal, and imaging characteristics. A correlation was found between the volume of nodular tissue and the degree of hormonal activity of PBMAH. The obtained results emphasize the difficulty in determining clear indications for surgical treatment in the group of patients with MACE. The radicality of proposed surgical procedure should be weighed against its potential complications.

KEYWORDS: *bilateral macronodular adrenal hyperplasia; Cushing's syndrome.*

ОБОСНОВАНИЕ

В структуре заболеваемости населения России доминируют заболевания, связанные с нарушениями углеводного обмена, а также сердечно-сосудистой системы. Повышение артериального давления (АД) является ключевым фактором развития преждевременной смерти, причиной смерти 10 млн и инвалидизации более 200 млн человек в мире. В большинстве случаев артериальная гипертензия (АГ) сочетается с метаболическими нарушениями. Эти две патологии являются взаимоотягощающими, ускоряющими поражение различных органов-мишеней, что приводит к развитию сердечной, почечной недостаточности, нарушению мозгового кровообращения и, соответственно, к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Распространенность АГ среди населения России продолжает увеличиваться с каждым годом, на данный момент достигнув уровня 47%. У части пациентов данной группы нарушения вызваны патологией эндокринных желез, в частности — надпочечников. Отмечена прямая корреляция между наличием гормонально-активных опухолей надпочечников и ранним дебютом, более тяжелым течением не только АГ, но также сахарного диабета (СД) и метаболических нарушений.

Резкое увеличение применения методов лучевой диагностики, в первую очередь компьютерной томографии (КТ), связанное с эпидемией COVID-19, привело к росту выявляемости опухолей надпочечников. Последующее обследование пациентов привело к более ранней диагностике гормонально-активных форм заболеваний.

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) — патология надпочечников, которую относят к заболеваниям коркового слоя надпочечников. Она характеризуется образованием двусторонних гиперплазированных, иногда гигантских надпочечников за счет наличия множественных узлов более 1 см, которое в ряде случаев приводит к избыточной продукции кортизола.

МДГН может встречаться как в изолированной форме, так и в рамках генетически детерминированного синдрома.

Синдромальная форма возникает при доминантно наследуемых заболеваниях, которые обусловлены наличием инактивирующей мутации зародышевой линии в различных генах-супрессорах опухолей. Достаточно

редко МДГН может встречаться при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1 типа (MEN1), семейном аденоматозном полипозе (APC), наследственном лейомиоматозе и почечно-клеточном раке (FH). Синдром МакКьюна–Олбрайта, вызванный постзиготической активирующей мутацией гена *GNAS1*, кодирующего альфа-субъединицу G-белка, классически диагностируется как триада признаков: фиброзная дисплазия костей, преждевременное половое созревание и пятна на коже цвета «кофе с молоком». Результатом *GNAS1*-мутации является активация внутриклеточных сигнальных каскадов (аденилатциклазный путь), которая приводит к стимуляции стероидогенеза [1].

При изолированной форме наблюдаются как спорадические, так и генетически детерминированные случаи. Изменение стероидогенеза при МДГН связывают и с некоторыми молекулярными изменениями. У преобладающей части пациентов с МДГН (до 90%) активация пути цАМФ-зависимой протеинкиназы А может быть результатом стимуляции лигандами-агонистами, отличными от рецепторов адренорегуляторного гормона (АРГ), связанных с G-белком. При МДГН выявляются два типа рецепторов: аберрантные и эутопические. К аберрантным относятся рецепторы вазопрессина 2 и 3 типа, серотонина 7 типа, глюкозозависимого инсулиногенераторного пептида, $\alpha 2A$ -адренорецепторы, в то время как рецепторы вазопрессина 1 типа, лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина человека, β -адренорецепторы, серотонина 4 типа и лептина в норме обнаруживаются в коре надпочечников, однако при МДГН отмечается их гиперэкспрессия [2]. В ходе диагностических стимуляционных тестов выявлено, что до 86% пациентов имеют множественную рецепторную экспрессию рецепторов, результатом которых является аберрантная реакция кортизола [3–9].

При МДГН наблюдается феномен интраадrenalовой продукции АРТГ. Активация аберрантных рецепторов приводит к паракринной секреции АРТГ, тем самым образуется аутокринная/паракринная петля, которая способствует гиперпластическим изменениям в надпочечниках и секреции стероидов [10].

В 2013 г. при полногеномном секвенировании генома Assie и соавт. впервые описали инактивирующую мутацию в гене-супрессоре опухолевого роста *ARMCS*, расположенном на длинном плече 16 хромосомы (16p11.2) [11]. Идентифицировано более 80 различных мутаций *ARMCS*,

распределенных по всей кодирующей последовательности, однако на сегодняшний день частых мутаций или «горячих» точек не выявлено. По данным различных исследований, у пациентов с МДГН, сопровождающейся манифестным синдромом Кушинга (СК), распространенность мутации *ARMC* достигает 50%, в то время как у пациентов с субклиническим течением МДГН она выявляется гораздо реже (~11%) [12].

МДГН, как правило, не имеет яркой клинической картины, за исключением форм, сопровождающихся манифестным СК. Ей свойственны различные неспецифические клинические проявления, многолетнее и скрытое, но прогрессирующее течение. Хроническая гиперсекреция кортизола приводит к различным метаболическим нарушениям, среди них ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. Вялотекущее течение этой патологии приводит к несвоевременной диагностике и, в большинстве случаев, постановке диагноза МДГН уже на этапе наличия осложнений, вызванных многолетним хроническим воздействием избытка кортизола.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы является изучение клинических, биохимических и радиологических характеристик МДГН и поиск факторов, влияющих на течение данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России».

Время исследования. Январь 2014–Декабрь 2022 г.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Для включения в исследование рассматривались пациенты старше 18 лет мужского и женского пола. Все участники исследования проходили обследование или обращались за медицинской консультацией в ГНЦ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава РФ в период 2012–2022 гг. Первоначально для включения в исследования были отобраны 165 пациентов с двусторонними множественными образованиями надпочечников.

Критерии включения:

- инструментально подтвержденная МДГН:
 - двусторонние, множественные образования надпочечников (дополнительный критерий — наличие гиперплазии надпочечников).

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- беременность;
- тяжелые, угрожающие жизни сопутствующие патологии (острая печеночная и почечная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких и др.);
- применение препаратов глюкокортикоидов, а также лекарственных веществ, потенциально влияющих на уровни кортизола в крови/суточной моче и изменяющих результаты фармакологических тестов, про-

водимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма;

- отказ от участия в исследовании на любом этапе;
- другая патология надпочечников:
 - двусторонние феохромоцитомы, первичный гиперальдостеронизм (ПГА);
 - врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН);
 - подозрение на злокачественное новообразование надпочечниковой локализации (образования со злокачественным КТ-фенотипом);
 - двусторонние миелолипомы, кисты.

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

Сплошной

Дизайн исследования:

- одноцентровое;
- одномоментное;
- одновыборочное.

Методы

Всем пациентам выполнялась КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства на мультidetекторном компьютерном томографе Optima CT660 фирмы General Electric. Толщина срезов составляла 0,625 мм. Границы сканируемой области — от диафрагмы до седалищных бугров. При необходимости выполнялось внутривенное болюсное контрастирование неионным контрастным веществом (КВ) (Йомепрол 400 мг/мл). Оценка артериальной и венозной фаз контрастирования осуществлялась на 5-й и 20-й секундах с момента достижения порогового контрастирования аорты. Оценку отсроченной фазы проводили на 10-й минуте от начала введения КВ.

Измерение каждого узлового образования надпочечника осуществлялось не менее чем в трех сечениях (длина, ширина и высота). Расчет объема опухолевой ткани осуществлялся по формуле для нахождения объема сфер ($V_{\text{сф}}$):

$$V_{\text{сф}} = 4/3 \pi r^3,$$

где π — число π , а r — радиус.

Для узловых образований по типу эллипсоида расчет объема проводился по формуле:

$$V_{\text{элл}} = 4/3 \pi abc,$$

где a , b , c — это полуоси эллипсоида. Подсчет общего объема узлового поражения надпочечников производился путем сложения объемов всех узлов с двух сторон. При конгломератных образованиях надпочечников оценка объема осуществлялась по максимальным суммарным размерам.

На этапе радиологического обследования проводилась дифференциальная диагностика МДГН с кистами и миелолипомами. Для кистозных образований характерно полное отсутствие накопления КВ. Диагноз двусторонних миелолипом устанавливался при наличии образований с участками жировой ткани, которые имеют резко отрицательную нативную плотность (менее 0 единиц Хаунсфилда (НУ)), и миелоидными компонентами, для которых характерна высокая нативная плотность (>20 НУ). При наличии отягощенного онкологического анамнеза исключалась возможность вторичного метастатического поражения надпочечников. В первую очередь

это осуществлялось на основании данных КТ (высокая нативная плотность, быстрый рост образований), а также повышения специфических онкомаркеров. При вышеуказанных патологиях также отсутствует характерная для МДГН гиперплазия ткани надпочечника вне узла.

Диагностика гормональной активности проводилась в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями Минздрава России по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников.

Для подтверждения гормональной активности МДГН проводилось определение уровня кортизола в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (ПДТ1). Методика проведения ПДТ1: прием 1 мг дексаметазона между 23 и 24 ч, на следующее утро забор крови на кортизол в интервале между 8:00–9:00. Исследование уровня кортизола выполнено на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd). Согласно действующим клиническим рекомендациям, точка cut-off определена на уровне 50 нмоль/л.

При положительном результате ПДТ1 (кортизол >50 нмоль/л) дополнительно всем пациентам исследовался уровень свободного кортизола в суточной моче иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Vitros Eci с предварительной экстракцией эфиром. Методика сбора биологического материала: сбор суточной мочи осуществлялся в течение 24 ч в одну емкость. Осуществлялся учет общего объема мочи. Пациенту было рекомендовано соблюдать обычный питьевой режим, отменить прием препаратов, влияющих на содержание кортизола в образце суточной мочи, а также диуретиков, избегать физических и эмоциональных стрессов. Референсные значения лаборатории: свободный кортизол суточной мочи — 60–413 нмоль/сут.

Исследование уровня АКГГ выполнено на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd. Забор крови из периферической вены выполнялся натощак в промежуток с 8:00 до 09:00. Референсные значения лаборатории: АКГГ — 7,2–66 пг/мл. Дифференциальная диагностика между АКГГ-зависимыми и -независимыми формами СК проводилась по уровню АКГГ. При снижении уровня АКГГ менее 5 пг/мл устанавливался АКГГ-независимый характер гиперкортицизма.

Манифестная форма СК устанавливалась при:

- отсутствии подавления кортизола в ходе ПДТ1 (>50 нмоль/л) и/или повышении уровня суточного кортизола мочи (СКМ) >413 нмоль/сут;
- сниженном уровне АКГГ (<5 пг/мл);
- наличии «больших признаков гиперкортицизма».

Функционально-автономная продукция кортизола (ФАПК):

- отсутствие подавления кортизола в ходе ПДТ1 (>50 нмоль/л) и/или повышение СКМ >413 нмоль/сут;
- сниженный уровень АКГГ (<5 пг/мл);
- отсутствие классических клинических симптомов («больших признаков»), а также легкое течение коморбидных состояний — АГ, нарушений углеводного обмена, отсутствие тяжелого остеопороза.

При отсутствии лабораторно подтвержденной гормональной активности и наличии характерных изменений

(узловая гиперплазия надпочечников) по данным КТ устанавливалась «гормонально-неактивная форма МДГН»

Исключение двусторонних феохромоцитом проводилось пациентам с высокоплотными образованиями по данным КТ (>20 HU) на основании нормальных значений суточной экскреции метилированных катехоламинов. При наличии АГ проводилась первичная диагностика ПГА — исследование уровня альдостерона, ренина и калия.

При подозрении на ВДКН оценивались уровни АКГГ (при данной патологии и отсутствии компенсации данный показатель превышает 150 пг/мл) и кортизола (менее 500 нмоль/л). В случае получения вышеуказанных результатов дальнейшее обследование проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

План обследования пациента включал сбор:

- жалоб;
- анамнеза жизни;
- анамнеза заболевания;
- семейного анамнеза;
- а также физикальное обследование.

Масса тела измерялась с помощью медицинских весов, рост измерялся с точностью до сантиметра с помощью настенного стадиометра. ИМТ рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = m/h^2,$$

где m — масса тела (кг), а h — рост (м).

При осмотре оценивалось наличие/отсутствие типичных клинических проявлений СК: увеличение массы тела, «кушингоидный тип ожирения», багровые стрии, матронизм (яркий румянец на щеках), гиперандрогенизм, мышечная слабость, атрофия мышц конечностей.

Диагноз артериальной АГ устанавливался при многократном повышении АД выше 140/90 мм рт. ст. Всем пациентам с сопутствующей АГ проводилась консультация кардиолога для установления степени гипертонической болезни (ГБ), стадии АГ и инициации/коррекции антигипертензивной терапии.

При наличии у пациента нецелевых показателей глюкозы плазмы крови натощак (>6,1 ммоль/л), для исключения наличия нарушений углеводного обмена проводился пероральный глюкозотолерантный тест. При установлении диагноза СД определялся уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). HbA1c определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad, США) с использованием наборов того же производителя по стандартной методике; метод сертифицирован NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program). Референсные значения 4–6%.

Рентгеновская денситометрия проводилась на денситометре Lunar iDXA (GE Healthcare, США). Критерии установления диагноза остеопороза:

- снижение минеральной плотности кости при денситометрии на 2,5 и более стандартных отклонения;
- наличие в анамнезе низкотравматических переломов бедренной кости/позвонков.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в пакете прикладных программ Statistica v. 13 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика количественных переменных представлена медианами, первым и третьим квартилями

в виде $Me [Q_1; Q_3]$, категориальных — абсолютными и относительными частотами в виде $n (%)$. Доверительные интервалы (ДИ) для частот рассчитаны методом Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест). Сравнение 3 независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса (H-тест). Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ количественных параметров выполнялся с помощью метода Спирмена.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. Поправка Бонферрони применялась путем коррекции критического уровня значимости (P_0) при множественных сравнениях. Статистические тенденции — значения между P_0 и 0,05 соответственно.

Этическая экспертиза

Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России вынесено заключение об одобрении проведения клинического исследования,

протокол № 17 Заседания локального этического комитета от 28 октября 2020 г. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 123 пациентов, первоначально обратившихся на прием или проходивших обследование/лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в результате первичного скрининга были отобраны 110 больных с МДГН. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. На этапе клинического обследования из 123 исключены 10 человек, среди которых выявлены ВДКН ($n=3$), беременность ($n=1$), метастатическое поражение надпочечников ($n=4$), другие гормонально-активные образования надпочечников (миеломы, кисты, лимфомы) ($n=5$).

Далее пациенты были разделены на соответствующие три группы в зависимости от гормональной активности. Был проведен сравнительный анализ среди трех групп пациентов: с манифестным СК, с ФАПК и коморбидными состояниями (АГ, СД, ожирение, остеопороз) и с МДГН без гормональной активности (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов с МДГН ($n=110$)

Признак	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Мужской пол	44	10 (22,7%)
Возраст, лет	44	53 [45; 64]
Манифестный СК	44	21 (47,7%)
ИМТ, кг/м ²	44	30,8 [27,5; 34,4]
Объем опухолевой ткани, см ³	44	27,9 [17,9; 49,2]
Кортизол после ПДТ1, нмоль/л	44	496,5 [295,5; 691,5]
АКТГ, пг/мл	44	1,00 [0,00; 2,05]
АКТГ	АКТГ <1 пг/мл	23 (52,3%)
	АКТГ 1,1–5 пг/мл	21 (47,7%)
UFC, нмоль/сут	43	992,0 [474,0; 1895,0]
СД	44	18 (40,9%)
HbA _{1c} , %	0	31 (70,4%)
	1	9 (20,4%)
	2	2 (4,5%)
	3	2 (4,5%)
Инсулины	18	4 (22,2%)
АГ	1	1 (2,3%)
	2	39 (92,8%)
	3	2 (4,6%)
Степень ГБ	1	1 (2,3%)
	2	27 (64,2%)
	3	14 (33,3%)
Количество антигипертензивных препаратов	42	3 [2; 4]

Таблица 2. Сравнительный анализ пациентов с различными формами МДГН (n=110)

Признак	Манифестный СК (группа 1)		ФАПК + коморбидные заболевания (группа 2)		МДГН без гормональной активности (группа 3)		p	p, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)		
Мужской пол	28	4 (14,3)	41	9 (22,0)	41	10 (24,4)	0,586 ²	-
Возраст, лет	28	51 [43; 62]	41	61 [53; 64]	41	63 [57; 70]	<0,001 ¹	p ₁₋₂ =0,015 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,311
ИМТ, кг/м ²	28	29,9 [26,7; 33,0]	40	30,8 [26,9; 35,0]	36	28,0 [25,1; 33,9]	0,560 ²	-
Объем узловой ткани, см ³	28	27,9 [14,3; 48,4]	41	24,6 [13,5; 40,5]	41	13,6 [5,6; 20,9]	<0,001 ¹	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,004
Кортизол в ходе ПДТ1, нмоль/л	28	540,0 [295,0; 718,0]	41	192,0 [102,0; 490,0]	41	79,0 [54,0; 163,0]	<0,001 ¹	p ₁₋₂ =0,011 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
АКТГ, пг/мл	28	1,00 [0,01; 2,26]	41	2,10 [1,00; 3,30]	41	9,00 [7,50; 14,00]	<0,001 ¹	p ₁₋₂ =0,851 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
СКМ, нмоль/сут	27	816,0 [484,0; 1607,0]	39	452,0 [269,0; 900,0]	32	260,5 [179,6; 413,0]	<0,001 ¹	p ₁₋₂ =0,044 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,007
HbA _{1c} , %	16	6,0 [5,6; 6,8]	28	7,1 [5,9; 8,2]	20	6,5 [5,9; 7,6]	0,083 ²	-
СД	28	8 (28,6)	41	22 (53,7)	41	15 (36,6)	0,089 ²	-
Кол-во сахароснижающих препаратов	0	9 (56,3)		8 (34,8)		5 (26,3)	0,408 ²	-
	1	3 (18,8)		9 (39,1)		7 (36,8)		
	2	3 (18,8)	23	3 (13,0)	19	6 (31,6)		
	3	1 (6,3)		3 (13,0)		1 (5,3)		
Инсулины	16	1 (6,3)	25	4 (16,0)	19	2 (10,5)	0,627 ²	-
АГ	28	27 (96,4)	41	36 (87,8)	41	32 (78,1)	0,087 ²	-
Стадия АГ	1	1 (3,7)		0 (0,0)		1 (3,1)	0,019 ³	p ₁₋₂ =1,000 p ₁₋₃ =0,062 p ₂₋₃ =0,064
	2	23 (85,2)	36	30 (83,3)	32	18 (56,3)		
	3	3 (11,1)		6 (16,7)		13 (40,6)		
Степень АГ	1	1 (3,7)		3 (8,3)		7 (21,9)	0,249 ²	-
	2	19 (70,4)	36	25 (69,4)	32	19 (59,4)		
	3	7 (25,9)		8 (22,2)		6 (18,8)		
Количество антигипертензивных препаратов	27	3 [2; 3]	35	3 [1; 3]	33	2 [1; 3]	0,881 ²	-
Остеопороз	23	8 (35,8)	29	3 (10,3)	30	5 (16,7)	0,077 ²	-

¹ Критерий Краскела-Уоллиса.² Критерий χ^2 .³ Точный двусторонний критерий Фишера.Поправка Бонферрони $P_0=0,05/16=0,003$.

Таблица 3. Корреляционный анализ между объемом опухолевой ткани и гормональными показателями (n=110)

Признак	N	R	p
Объем, см ³ , и кортизол после ПДТ1, нмоль/л	110	0,44	<0,001
Объем, см ³ , и АКТГ, пг/мл	110	-0,40	<0,001
Объем, см ³ , и СКМ, нмоль/сут	98	0,29	0,004

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/3=0,017$.

С учетом поправки Бонферрони $P_0=0,003$ статистически значимые различия выявлены по возрасту, объему узлового поражения, уровню кортизола в ходе ПДТ1, АКТГ и СКМ, а также выраженность АГ различалась на уровне статистической тенденции. Таким образом, пациенты с гормонально-неактивной формой МДГН были старше и характеризовались меньшим объемом образования, меньшим уровнем кортизола после ПДТ1 и СКМ и большим значением АКТГ. Частота ассоциированных с СК заболеваний (СД, АГ, остеопороз) и значения ИМТ статистически значимо не различаются в вышеуказанных группах.

С целью выявления корреляций между объемом узловой ткани и гормональными показателями был проведен соответствующий анализ (табл. 3).

В результате корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные умеренные корреляции между уровнем кортизола в ходе ПДТ1, СКМ и объемом узлового поражения надпочечников, а также отрицательная умеренная корреляция между объемом и уровнем АКТГ.

Дополнительно проведен сравнительный анализ 4 подгрупп пациентов в зависимости от уровня АКТГ:

- АКТГ <1 пг/мл;
- АКТГ 1,1–5 пг/мл;
- АКТГ 5,1–7,2 пг/мл;
- АКТГ >7,3 пг/мл.

Результаты анализа приведены в таблице 4.

С учетом поправки Бонферрони $P_0=0,01$ статистически значимые различия обнаружены лишь по частоте проявлений клинических признаков гиперкортицизма. В группе пациентов с АКТГ <1 пг/мл клинические проявления СК выявлялись значительно чаще, чем в группе пациентов с АКТГ >7,3 пг/мл. В группе пациентов с АКТГ =5,1–7,2 пг/мл пациенты с клиническим СК отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые МДГН была описана группой авторов М.А. Kirschner и соавт. в 1964 г. [13]. На протяжении многих лет предложено множество терминов, описывающих данное заболевание: гигантская макронодулярная гиперплазия надпочечников, АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников, первичная макронодулярная неоплазия коры надпочечников и др. [2–4]. На данный момент нет четко принятой дефиниции МДГН. Как правило, под этим термином понимают значительное увеличение надпочечников за счет наличия множественных узелков, размер которых превышает 1 см, сопровождающееся избыточной секрецией кортизола [5, 6]. Между тем ряд авторов относят к МДГН гиперпластические процессы, которые приводят к гиперсекреции не только глюкокортикостероидов,

Таблица 4. Сравнительный анализ пациентов с различными уровнями АКТГ (n=110)

Признак	АКТГ <1 пг/мл (группа 1)		АКТГ 1,1–5 пг/мл (группа 2)		АКТГ 5,1–7,2 пг/мл (группа 3)		АКТГ >7,3 пг/мл (группа 4)		P	P, post-hoc
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)		
ИМТ, кг/м ²	30	30,7 [27,6; 34,7]	36	30,0 [25,7; 34,5]	8	28,0 [26,8; 30,1]	30	28,3 [25,0; 34,0]	0,809 ¹	-
Клинические признаки СК	30	15 (50%)	37	12 (32%)	11	0 (0%)	32	4 (13%)	0,001 ³	$p_{1-2}=1,000$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{1-4}=0,013$ $p_{2-3}=0,265$ $p_{2-4}=0,507$ $p_{3-4}=1,000$
АГ	30	29 (97%)	37	32 (87%)	11	9 (82%)	32	25 (78%)	0,192 ²	-
СД	30	12 (40%)	37	17 (46%)	11	4 (36%)	32	12 (38%)	0,886 ²	-
Остеопороз	24	5 (21%)	26	6 (23%)	8	0 (0%)	24	5 (21%)	0,613 ³	-

¹критерий Краскела–Уоллиса.

²Критерий χ^2 .

³Точный двусторонний критерий Фишера.

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/5=0,01$.

но и минералокортикоидов [14]. В нашей работе диагноз МДГН выставлялся в первую очередь на основании данных радиологического обследования. В исследование были включены и гормонально-неактивные двусторонние множественные образования надпочечников, так как прогрессирующий рост узлов в течение жизни в конечном итоге приводит к гормональной автономии и нарастанию клинической симптоматики.

В настоящий момент общепринятая классификация МДГН надпочечников отсутствует. В зависимости от клинического течения заболевания можно выделить:

- МДГН, сопровождающуюся развитием СК:
 - манифестную форму;
 - ФАПК (субклиническую форму);
- МДГН со смешанной гормональной активностью (гиперальдостеронизм, гиперкортицизм);
- МДГН без гормональной активности.

Средний возраст исследуемой группы составил 60 лет, с преобладанием пациентов женского пола (соотношение женщин и мужчин ~5:1), что в целом соответствует данным ранее опубликованных исследований [15]. Преобладание гормонально-активных форм МДГН (62,7%) обусловлено госпитальным характером выборки пациентов. В популяционных исследованиях на долю МДГН без гормональной активности приходится 58–73,7% [9, 10]. Пациенты с гормонально-активными формами МДГН имеют, как правило, более яркое клиническое тяжелое течение сопутствующих заболеваний, что влечет за собой более высокую обращаемость пациентов к врачу и, как следствие, более тщательное обследование, что обуславливает преобладание в нашем исследовании пациентов с ФАПК и манифестным СК. Более того, принимая во внимание ограниченную репрезентативность выборки, полученные результаты невозможно экстраполировать на общую популяцию.

Мы получили закономерные результаты гормонального обследования: в группе МДГН без гормональной активности получены низкие показатели кортизола в ходе ПДТ1 и СКМ при нормальных показателях АКТГ ($p < 0,001$). Статистически значимых различий между гормональными показателями в группах ФАПК и манифестным СК не выявлено.

В группе пациентов с ФАПК отмечено, что у более половины исследуемых (53,6%) в отсутствие подавления кортизола в ходе ПДТ1 при сниженном АКТГ уровень СКМ находился в пределах референсного интервала. Существует несколько возможных объяснений данного явления. Концепция первой теории основывается на возможном влиянии на концентрацию свободного кортизола различных факторов, находящихся непосредственно в сыворотке крови. Помимо кортизол-связывающего белка, или транскортина (ТК), сыворотка крови содержит такие факторы, как цитокины и сывороточные факторы роста, которые приводят к искусственно измененным результатам гормонального обследования [16]. На сегодняшний день метаболомных исследований у пациентов с МДГН не проводилось. Актуальным представляется исследование роли ТК и других факторов в течении МДГН.

Вторая гипотеза базируется на данных о неэффективном производстве кортизола при МДГН. При гистологическом исследовании макроузлы надпочечников состо-

ят преимущественно из больших клеток (спонгиоцитов). Преобладание таких крупных прозрачных клеток является причиной относительно неэффективного стероидогенеза, однако это нивелируется при значительном увеличении клеточной массы в гиперплазированной коре надпочечников, что в итоге приводит к гиперсекреции глюкокортикостероидов [17]. По результатам исследования H.P. Hsiao и соавт. пациенты с МДГН имеют повышенную экскрецию 17-гидроксикортикостероидов (17ОНС), имеющих гидроксильную группу в положении 17 стероидной структуры, в которую входят кортизол, кортизон, 6-гидроксикортизол, тетрагидрокортизол, аллотетрагидрокортизол и тетрагидрокортизон. Таким образом, у пациентов с МДГН экскретируются с мочой различные метаболиты глюкокортикоидов, которые не обнаруживаются при исследовании СКМ. Необходимо проведение дополнительных исследований диагностической ценности 17ОНС для валидации данного метода [8]. Проведение мультистероидного анализа крови и мочи у пациентов МДГН перспективно с точки зрения выявления новых, более специфичных диагностических тестов для данной патологии.

В ходе корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные умеренные корреляции между объемом узловой ткани и уровнем кортизола в ходе ПДТ1 ($r=0,40$; $p < 0,001$), СКМ ($r=0,29$; $p < 0,004$), а также отрицательная умеренная корреляция между объемом узловой ткани и уровнем АКТГ ($r=-0,40$; $p < 0,001$). В многочисленных исследованиях зарубежных авторов было продемонстрировано, что при проведении сцинтиграфии с NP-59 более высокое накопление радиофармпрепарата происходит в доминирующем по размеру надпочечнике [14–20]. Прямая зависимость объема узловой ткани с гормональными показателями свидетельствует о том, что увеличение объема узловой ткани при МДГН приводит к увеличению стероидогенеза, супрессии АКТГ и, как следствие, ухудшению течения СК. Этот факт обуславливает нарастание клинической симптоматики при динамическом наблюдении пациентов с МДГН.

Основным методом лечения гормонально-активных форм МДГН на данный момент является оперативное вмешательство, наиболее распространенное — односторонняя адреналэктомия доминирующего по размеру надпочечника [18].

Особую клиническую трудность в определении показаний к хирургическому лечению представляют пациенты с ФАПК и сопутствующими коморбидными заболеваниями. Эта группа пациентов имеет лабораторно подтвержденный эндогенный гиперкортицизм, при этом сниженный, но не супрессированный уровень АКТГ (1–5 пг/мл). На сегодняшний день нет данных о степени влияния супрафизиологического уровня кортизола на течение коморбидных заболеваний, а также является ли избыток кортизола первопричиной развития данных состояний. При принятии решения об оперативном лечении не рекомендуется основываться только на показателях лабораторного обследования, в особенности при несупрессированном уровне АКТГ. У части больных зафиксировано колебание уровня АКТГ в течение периода наблюдения, что свидетельствует о частично сохранной регуляции стероидогенеза гипофизом.

В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ среди различных групп пациентов в зависимости от уровня АКТГ (группа 1 — АКТГ менее 1 пг/мл, группа 2 — 1,1–5 пг/мл, группа 3 — 5–7,2 пг/мл, группа 4 — более 7,3 пг/мл). Статистически значимые показатели получены по частоте клинических явлений СК. Так, в группе с АКТГ=5,1–7,2 пг/мл ни у одного пациента не было выявлено признаков гиперкортицизма.

В качестве показаний к оперативному лечению нами рассматривается тяжесть течения коморбидных заболеваний (АГ, СД, ожирение, минерально-костные нарушения), в частности наличие/отсутствие их компенсации, а также объем лекарственной терапии. При анализе распространенности и клинической выраженности сопутствующей патологии у пациентов с ФАПК СД диагностирован в 53,7% (22/41), АГ — в 87,8% (36/41) случаев. В свою очередь, ожирение и нарушения минерально-костного обмена выявлены у 23/41 (56%) и 3/41 (7,3%) пациентов соответственно, что в целом согласуется с более ранними литературными данными [19]. Не выявлено статистически значимых различий в распространенности ассоциированных с СК заболеваний (СД, АГ, остеопороз) и ИМТ у групп с гормонально-активными и неактивными формами МДГН. Полученные результаты еще раз подчеркивают трудность в формировании четких показаний к хирургическому лечению в группе пациентов с ФАПК. При удовлетворительной компенсации АГ и СД целесообразна выжидательная тактика с 6-месячным динамическим контролем гормональных показателей, а также гликемии, АД и массы тела. При прогрессирующем снижении уровня АКТГ, ухудшении течения коморбидных состояний рекомендуется оперативное лечение.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ограничением настоящего исследования является малая выборка пациентов. Пропуски данных обусловлены ретроспективным характером исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрирована МДГН как гетерогенная патология с различными клиническими, гормональными и радиологическими характеристиками. В нашей госпитальной выборке доминируют гормонально-активные формы МДГН. Выявлена корреляция между объемом узловой ткани и степенью гормональной активности МДГН. Полученные результаты подчеркивают трудность в определении четких показаний к хирургическому лечению в группе пациентов с ФАПК. Остаются нерешенными проблемы должной диагностики и разработки персонализированного ведения больных. Требуется более детальное изучение структуры опухолей надпочечников, факторов, влияющих на течение заболевания, с целью более четкого определения тактики ведения, подбора необходимой индивидуальной терапии и ее коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий». Регистрационный номер 123021300098-7.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов. Шевз А. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — написание статьи; Елфимова А.Р. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи; Бельцевич Д.Г. — вклад автора по критерию 1 — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов, по критерию 2 — внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kirschner MA, Powell RD, Lipsett MB. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964;24(10):947-955. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-24-10-947>
- Cugini P, Battisti P, Di Palma L, et al. «GIANT» macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: case report and review of the literature on a clinical distinction of adrenocortical nodular pathology associated with hypercortisolism. *Endocrinol Jpn.* 1989;36(1):101-116. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.36.101>
- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):245-259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.011>
- Mete O, Duan K. The many faces of primary aldosteronism and Cushing syndrome: A reflection of adrenocortical tumor heterogeneity. *Front Med.* 2018;5(10):947-955. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00054>
- Bertherat J, Bourdeau I, Bouys L, et al. Clinical, pathophysiological, genetic, and therapeutic progress in primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Rev.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac034>
- Candida Barisson Villares Frago M, Pontes Cavalcante I, Meneses Ferreira A, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *Presse Med.* 2018;47(7-8):e139-e149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpm.2018.07.002>
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-1820. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.052>
- Ahn CH, Kim JH, Park MY, Kim SW. Epidemiology and Comorbidity of Adrenal Cushing Syndrome: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):1362-1372. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa752>
- Paschou SA, Kandarakis E, Dimitropoulou F, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with bilateral compared to unilateral adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2016;51(2):225-235. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0776-6>
- Vassiliadi DA, Ntali G, Vicha E, Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(4):438-444. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03963.x>
- Perogamvros I, Kayahara M, Trainer PJ, Ray DW. Serum regulates cortisol bioactivity by corticosteroid-binding globulin-dependent and independent mechanisms, as revealed by combined bioassay and physicochemical assay approaches. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04003.x>

12. Terzolo M, Boccuzzi A, Ali A, et al. Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia. *J Endocrinol Invest.* 1997;20(5):270-275. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03350299>
13. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2930-2937. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0516>
14. Debillon E, Velayoudom-Cephe FL, Salenave S, et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4417-4424. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2662>
15. Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-term outcome of primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2985-2993. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02204>
16. Xu Y, Rui W, Qi Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg.* 2013;37(7):1626-1632. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2059-9>
17. Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T, et al. Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia?: Long-term follow-up of four cases. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):237-240. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460237>
18. Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, et al. The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH). *World J Surg.* 2008;32(5):882-889. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9408-5>
19. Guerin C, Taieb D, Treglia G, et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(2):131-142. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0541>
20. Wang W, Lian P, Deng J, et al. A 30-year, single-center experience of unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Pract.*

Рукопись получена: 26.04.2023. Одобрена к публикации: 30.04.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шевэ Анастасия [Anastassia Chevais, MD], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; SPIN-код: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitry G. Beltsevich, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; SPIN-код: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Елфимова А.Р., Бельцевич Д.Г. Клинико-лабораторные особенности макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13301>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Elfimova AR, Beltsevich DG. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: clinical and laboratory features. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(3):58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13301>

СЕМАГЛУТИД — ЭФФЕКТИВНОСТЬ В СНИЖЕНИИ ВЕСА И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ SUSTAIN, PIONEER, STEP

© О.Р. Шабутдинова^{1*}, А.Р. Даутов¹, А.А. Самков¹, А.В. Кононенко¹, А.Ф. Саргалиев¹, А.Р. Давлетшин¹, П.А. Андросова¹, К.Р. Зарбиева¹, Д.А. Торшхоева², У.А. Рахмонкулов¹, А.А. Афанасьев³

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Избыточный вес и ожирение являются всемирно распространенной проблемой и диагностируются при значении индекса массы тела (ИМТ) в пределах 25,0–29,9 кг/м² и ≥30,0 кг/м² соответственно. Пациенты с ожирением подвержены высокому риску развития сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа (СД2), гиперлипидемия, инсульт и даже некоторые виды онкологических заболеваний. В Российской Федерации на 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением — 26,2%. Авторами был произведен электронный поиск в информационной базе данных PubMed. Были использованы два элемента поиска: «Semaglutide» и «Obesity». В поиск включались исследования, опубликованные с даты основания базы данных по август 2022 г. Поиск был ограничен только результатами клинических исследований. Авторами было получено 26 результатов, однако были рассмотрены только исследования SUSTAIN, PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) и STEP, поскольку они были оригинальными рандомизированными контролируемые клиническими испытаниями, проведенными до утверждения семаглутида для терапии СД2 и ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; семаглутид; сахарный диабет; SUSTAIN; PIONEER; STEP; терапия ожирения.

SEMAGLUTIDE — EFFECTIVENESS IN WEIGHT LOSS AND SIDE EFFECTS WHEN USED ACCORDING TO STUDIES BY SUSTAIN, PIONEER, STEP

© Olga R. Shabutdinova^{1*}, Azat R. Dautov¹, Anton A. Samkov², Alexandr V. Kononenko¹, Azat F. Sargaliev¹, Ainur R. Davletshin¹, Polina A. Andresova¹, Karina R. Zarbieeva¹, Dana A. Torshkoeva², Ulugbek A. Rakhmonkulov¹, Andrey A. Afanasyev³

¹Bashkir state medical university, Ufa, Russia

²Dagestan state medical university, Mahachkala, Russia

³Samara state medical university, Samara, Russia

Overweight and obesity are a worldwide common problem and are diagnosed with a body mass index (BMI) value in the range of 25.0–29.9 kg/m² and ≥30.0 kg/m², respectively. Obese patients are at high risk of developing concomitant diseases, such as hypertension, type 2 diabetes mellitus (DM2), hyperlipidemia, stroke and even some types of cancer. In the Russian Federation in 2016, the proportion of overweight people was 62.0%, with obesity — 26.2%. The authors performed an electronic search in the PubMed information database. Two search elements were used: «Semaglutide» and «Obesity». The search included studies published from the date of foundation of the database to August 2022. The search was limited only to the results of clinical trials. The authors obtained 26 results, but only the studies of SUSTAIN, PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) and STEP were considered, since they were original, randomized, controlled clinical trials conducted before the approval of semaglutide for the treatment of DM2 and obesity.

KEYWORDS: obesity; semaglutide; diabetes mellitus; SUSTAIN; PIONEER; STEP; obesity therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Избыточный вес и ожирение являются всемирно распространенной проблемой и диагностируются при значении индекса массы тела (ИМТ) в пределах 25,0–29,9 кг/м² и ≥30,0 кг/м² соответственно [1, 2]. Пациенты с ожирением подвержены высокому риску развития сопутствующих заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа (СД2), дислипидемия, инсульт и некоторые виды онкологических заболеваний [3, 4]. Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний является наибо-

лее распространенной причиной смерти у пациентов с ожирением [5].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (от 18 лет и старше) имели избыточную массу тела. Из них более 650 млн страдали ожирением. Распространенность ожирения среди мужчин составляла 11%, среди женщин — 15% [2]. По прогнозам, к 2030 г. 60% населения мира могут иметь избыточную массу тела или ожирение, если тенденции заболеваемости ожирением сохраняются [4]. В Российской Федерации на 2016 г. доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением — 26,2% [3].

Рекомендации по лечению избыточного веса и ожирения в Российской Федерации предусматривают изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок в качестве первых шагов терапии [3]. Изменение образа жизни может снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но зачастую пациентам нелегко поддерживать необходимый вес [1]. Если никаких существенных изменений в результате коррекции образа жизни не происходит, добавление фармакотерапевтических средств может способствовать снижению веса [1].

В связи с большой распространенностью ожирения и особенностями системы оказания медицинской помощи рынок средств для снижения веса наиболее обширен именно в США. Управлением по пищевым и лекарственным продуктам США (FDA) в настоящее время одобрены четыре препарата для похудения, а именно фентермин-топирамат, орлистат, налтрексон-бупропион и агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) лираглутид [1]. Лоркасерин ранее получил одобрение FDA, но был отозван в начале 2020 г. из-за повышенного риска развития злокачественных новообразований [6]. Семаглутид является АР ГПП-1, который получил одобрение FDA в 2021 [7].

АР ГПП-1 неоднократно демонстрировали многообещающие результаты в снижении массы тела у пациентов с ожирением, страдающих диабетом и без него [3, 4, 8, 9]. Они также эффективно улучшают гликемический контроль, стимулируя секрецию инсулина и ингибируя секрецию глюкагона без риска гипогликемии [1, 10]. Хотя эффекты в отношении снижения веса хорошо известны, механизм, лежащий в их основе, все еще остается спорным. Большинство исследований, посвященных изучению основных механизмов влияния ГПП-1 на аппетит и снижение веса, было сосредоточено на лираглутиде [1]. Наиболее известные механизмы связаны с воздействием на центральную и периферическую нервную систему посредством специфической активации рецепторов ГПП-1 в гипоталамусе и заднем мозге или посредством косвенной активации через блуждающий нерв, что приводит к усилению сигналов насыщения и ослаблению сигналов голода [3]. Сигналы от ядра солитарного тракта в продолговатом мозге к вентральной тегментальной области и прилежащему ядру могут вовлекать ГПП-1 во влияние на пищевые мотивационные реакции, а также снижать общую вкусовую привлекательность [3]. Известно также, что АР ГПП-1 задерживают опорожнение желудка, но влияние этого эффекта на общее снижение веса пациентов, по-видимому, минимально [3]. В целом вышеуказанные механизмы влияют на потребление энергии, а не на скорость метаболизма в состоянии покоя [8].

В исследованиях также изучались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно тошнота и рвота, которые наиболее часто встречались у пациентов. На основании данных программы клинических исследований SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) отмечено, что побочные эффекты в виде тошноты и рвоты не были связаны со снижением веса пациентов [8]. В вышеупомянутом исследовании также оценивались основные механизмы снижения веса у пациентов, принимавших семаглутид (Оземпик), относительно новый АР ГПП-1,

который в настоящее время представлен на рынке только в качестве противодиабетического препарата как в форме инъекций, так и в форме таблеток для приема внутрь [8]. STEP (The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) — это программа клинических испытаний III фазы, направленная на одобрение семаглутида в качестве средства для снижения веса у пациентов с ожирением. Она включала пять исследований, в основном направленных на сравнение семаглутида для подкожного введения (2,4 мг 1 раз в неделю) с плацебо [11–15]. В этой исследовательской программе семаглутид не сравнивался с другими препаратами для терапии ожирения, представленными в настоящее время на рынке. Результаты показали, что семаглутид в сочетании с коррекцией образа жизни приводит к клинически значимому снижению веса у пациентов с ожирением по сравнению с плацебо [11–15].

Семаглутид продемонстрировал не только улучшение показателей массы тела, но и снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами был произведен электронный поиск в информационной базе данных PubMed. Были использованы два элемента поиска: «Semaglutide» и «Obesity». В поиск включались исследования, опубликованные с даты основания базы данных по август 2022 г. Поиск был ограничен только результатами клинических исследований. Авторами было получено 26 результатов, однако были рассмотрены только исследования SUSTAIN, PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) и STEP, поскольку они были оригинальными рандомизированными контролируруемыми клиническими испытаниями, проведенными до утверждения семаглутида для терапии СД2 и ожирения.

Три из 13 исследований, включавших программу SUSTAIN, были исключены из настоящего обзора ввиду избыточности сравниваемых препаратов [17–19].

Исследования SUSTAIN

Недавняя программа клинических исследований SUSTAIN изучала безопасность и эффективность семаглутида для подкожного введения [10]. Добавление жирной двухкислотной цепи в положение 26 улучшает связывание препарата с альбумином, а замена аланина на α-аминоизомасляную кислоту в положении 8 делает молекулу менее восприимчивой к деградации дипептидилпептидазой-4. Эти модификации привели к увеличению периода полураспада молекулы, что позволяет вводить семаглутид подкожно 1 раз в неделю [10].

На основании анализа 10 исследований (табл. 1) было обнаружено, что семаглутид эффективнее снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также массу тела испытуемых по сравнению с плацебо [16, 20–22] и с несколькими противодиабетическими препаратами, включая инсулин гларгин [23], ситаглиптин [8], а также эксенатид с пролонгированным высвобождением (ПВ) [10], дулаглутид [24], канаглифлозин [25] и лираглутид [26]. Кроме того, преимущества АР ГПП-1 в снижении веса и улучшении гликемического контроля были

продемонстрированы в предыдущем клиническом исследовании, в котором изучались безопасность и эффективность других препаратов этого класса [4]. Однако, имея в виду это сходство, важно отметить, что снижение массы тела пациентов, принимавших семаглутид, по сравнению с аналогами, было эффективнее, чем в других программах клинических исследований AP ГПП-1 [4]. В исследованиях SUSTAIN семаглутид демонстрировал снижение массы тела по сравнению с другими AP ГПП-1 (табл. 1). Сравнение других AP ГПП-1 длительного действия с семаглутидом, а именно эксенатида

ПВ [10] и дулаглутида [24], показало преимущества семаглутида в общем снижении веса, а также в количестве пациентов, достигших потери веса $\geq 5\%$ [4].

Исследование SUSTAIN 10 показало, что семаглутид также имеет преимущества перед лираглутидом в общем снижении массы тела и количестве пациентов, достигших потери веса $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ (табл. 1) [23]. Следует отметить, что подкожное введение семаглутида требуется только 1 раз в неделю, тогда как лираглутид необходимо вводить ежедневно. Это может обеспечить более высокий комплаенс пациентов с ожирением. Фактически

Таблица 1. Краткое изложение результатов SUSTAIN

Исследование (n)	Фоновая терапия**	Доза и препараты сравнения	Изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем, кг	Пациенты с потерей веса >5%, %
SUSTAIN 1 (n=388) [13]	Диета и физические упражнения	ПК семаглутид 0,5 мг	-3,73*	37*
		ПК семаглутид 1,0 мг	-4,53*	45*
		Плацебо	-0,98	7
SUSTAIN 2 (n=1231) [8]	Метформин, пиоглитазон, росиглитазон	ПК семаглутид 0,5 мг	-4,3*	46*
		ПК семаглутид 1,0 мг	-6,1*	62*
		Ситаглиптин 100 мг	-1,9	18
		ПК семаглутид 1,0 мг	-5,6*	52*
SUSTAIN 3 (n=809) [9]	Метформин, сульфонилмочевина, тиазолидиндион	Эксенатид пролонгированного высвобождения (ПВ) 2 мг	-1,9	17
SUSTAIN 4 (n=1089) [15]	Метформин, сульфонилмочевина	ПК семаглутид 0,5 мг	-3,47*	37*
		ПК семаглутид 1,0 мг	-5,17*	51*
		Инсулин гларгин	-1,15	5
SUSTAIN 5 (n=397) [12]	Метформин, базальный инсулин	ПК семаглутид 0,5 мг	-3,7*	42*
		ПК семаглутид 1,0 мг	-6,4*	66*
		Плацебо	-1,4	11
SUSTAIN 6 (n=3297) [11]	0–2 антигипергликемических средства	ПК семаглутид 0,5 мг	-3,6*	НЗ
		ПК семаглутид 1,0 мг	-4,9*	НЗ
		Плацебо 1,0 мг	-0,7	НЗ
		Плацебо 0,5 мг	-0,5	НЗ
SUSTAIN 7 (n=1201) [16]	Метформин	ПК семаглутид 0,5 мг	-4,6*	44*
		Дулаглутид 0,75 мг	-2,3	23
		ПК семаглутид 1,0 мг	-2,3*	63*
		Дулаглутид 1,5 мг	-1,1	30
SUSTAIN 8 (n=788) [17]	Метформин	ПК семаглутид 1,0 мг	-5,3*	53
		Канаглифлозин 300 мг	-4,2	47
SUSTAIN 9 (n=302) [14]	Метформин, сульфонилмочевина, ингибитор SGLT-2	ПК семаглутид 1,0 мг	-4,7*	50*
		Плацебо	-0,9	8
SUSTAIN 10 (n=577) [18]	Метформин, ингибитор SGLT-2	ПК семаглутид 1,0 мг	-5,8*	56*
		Лираглутид 1,2 мг	-1,9	18

* — $P < 0,05$, что указывает на превосходство семаглутида по сравнению с соответствующим препаратом.

** — отдельно или в сочетании друг с другом.

ПВ — пролонгированное высвобождение; НЗ — не зарегистрировано; ПК — подкожный; SGLT-2 — натрий-глюкозный транспортер 2 типа.

в большинстве исследований SUSTAIN пациенты, получавшие семаглутид, сообщали о более высокой общей удовлетворенности лечением по сравнению с другими группами [27].

Наряду с повышением удовлетворенности пациентов, одобрение семаглутида в качестве лекарства для коррекции массы тела может привести к расширению возможностей для изучения многих основных механизмов снижения веса препаратов группы AP ГПП-1. В настоящее время большинство исследований на животных и людях, изучающих эти механизмы, было проведено

с использованием лираглутида [1, 3]. Наконец, AP ГПП-1, такие как лираглутид и семаглутид, обладают кардиопротекторными свойствами [16], которые весьма актуальны, учитывая, что сердечно-сосудистые факторы риска обычно присутствуют у пациентов с ожирением [3]. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту и рвоту, были наиболее распространенными и приводили к прекращению приема семаглутида у 8% пациентов (табл. 2). На рисунках 1–5 представлена частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по степени тяжести.

Таблица 2. Краткое изложение результатов SUSTAIN в области безопасности

Исследование (n)	Доза и препараты сравнения	Продолжительность терапии, нед	ПЭ, %	Прекращение лечения из-за ПЭ, %	Прекращение приема препарата из-за ПЭ со стороны ЖКТ, %	Тяжелая гипогликемия, %
SUSTAIN 1 (n=388) [13]	ПК семаглутид 0,5 мг	30	64	6	4	Нет
	ПК семаглутид 1,0 мг		56	5	3	
	Плацебо		53	2	<1	
SUSTAIN 2 (n=1231) [8]	ПК семаглутид 0,5 мг	56	75	8	7	НЗ
	ПК семаглутид 1,0 мг		71	10	8	
	Ситаглиптин 100 мг		72	3	3	
SUSTAIN 3 (n=809) [9]	ПК семаглутид 1,0 мг	56	75	9	НЗ	2 события*
	Эксенатид ПВ 2 мг		76	7		
SUSTAIN 4 (n=1089) [15]	ПК семаглутид 0,5 мг	30 нед	70	6	3	НЗ
	ПК семаглутид 1,0 мг		73	7	5	
	Инсулин гларгин		65	1	0	
SUSTAIN 5 (n=397) [12]	ПК семаглутид 0,5 мг	30	69	5	НЗ	8
	ПК семаглутид 1,0 мг		64	6		11
	Плацебо		58	<1		5
SUSTAIN 6 (n=3297) [11]	ПК семаглутид 0,5 мг	104	90	12	НЗ	23
	ПК семаглутид 1,0 мг		89	15		22
	Плацебо		91	6		22
	Плацебо		89	8		21
SUSTAIN 7 (n=1201) [16]	ПК семаглутид 0,5 мг	40	68	8	5	3
	Дулаглутид 0,75 мг		62	5	2	1
	ПК семаглутид 1,0 мг		69	10	6	2
	Дулаглутид 1,5 мг		74	7	5	2
SUSTAIN 8 (n=788) [17]	ПК семаглутид 1,0 мг	52	76	10	7	2
	Канаглифлозин 300 мг		72	5	1	1
SUSTAIN 9 (n=302) [14]	ПК семаглутид 1,0 мг	30	69	9	7	11
	Плацебо		60	2	0	2
SUSTAIN 10 (n=577) [18]	ПК семаглутид 1,0 мг	30	71	11	7	НЗ
	Лираглутид 1,2 мг		66	7	4	

* — 2 случая тяжелой гипогликемии в исследовании SUSTAIN 3 были в группе ПК семаглутида в дозе 1,0 мг.

ПЭ — побочные эффекты; ПВ — пролонгированное высвобождение; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НЗ — не зарегистрировано; ПК — подкожный.



Рисунок 1. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по данным исследования SUSTAIN 1 (n=388) (%).

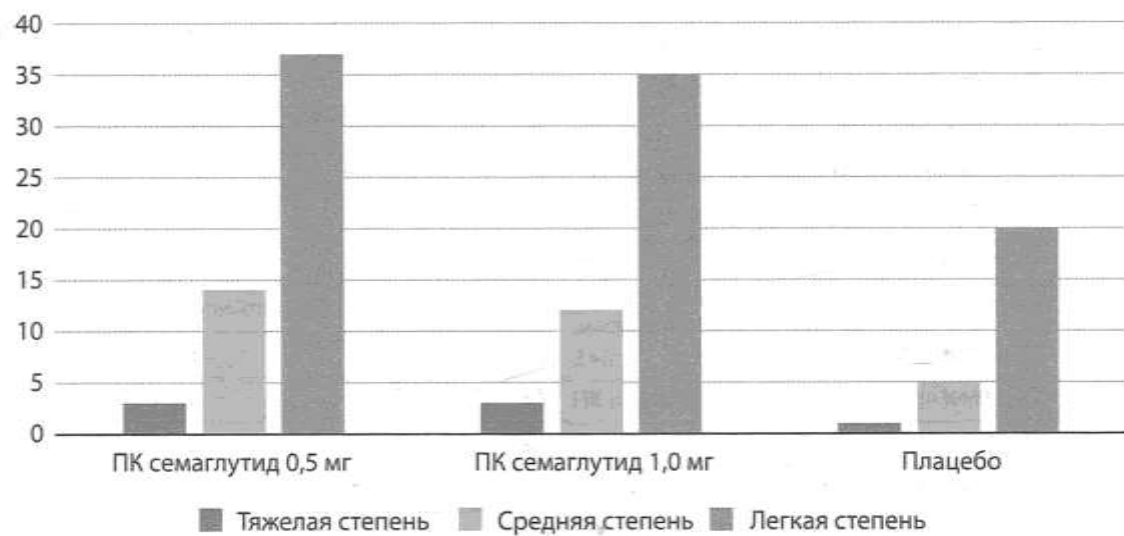


Рисунок 2. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по данным исследования SUSTAIN 2 (n=1231) (%).

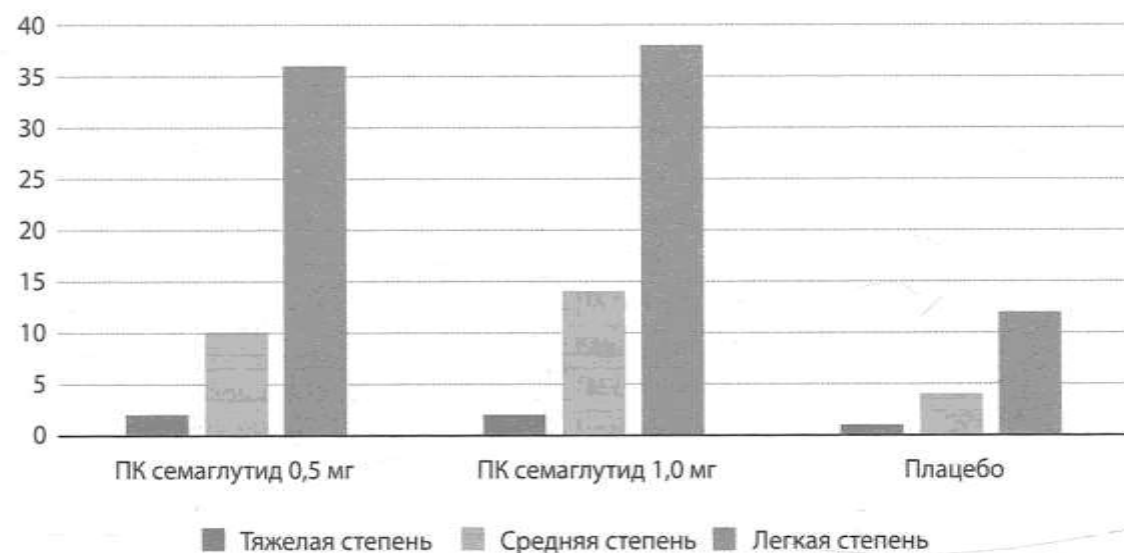


Рисунок 3. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по данным исследования SUSTAIN 4 (n=1089) (%).

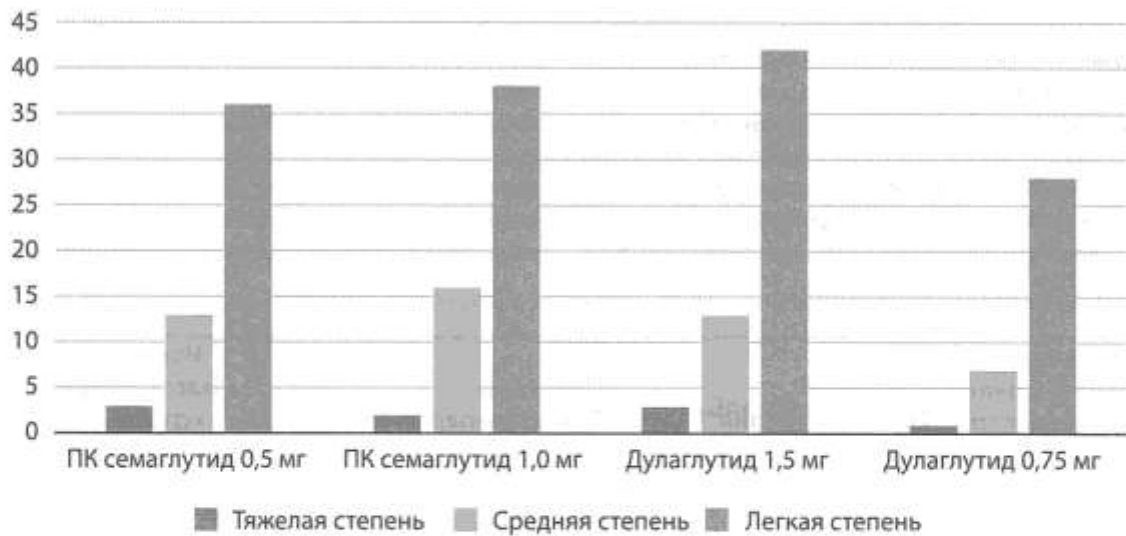


Рисунок 4. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по данным исследования SUSTAIN 7 (n=1201) (%).

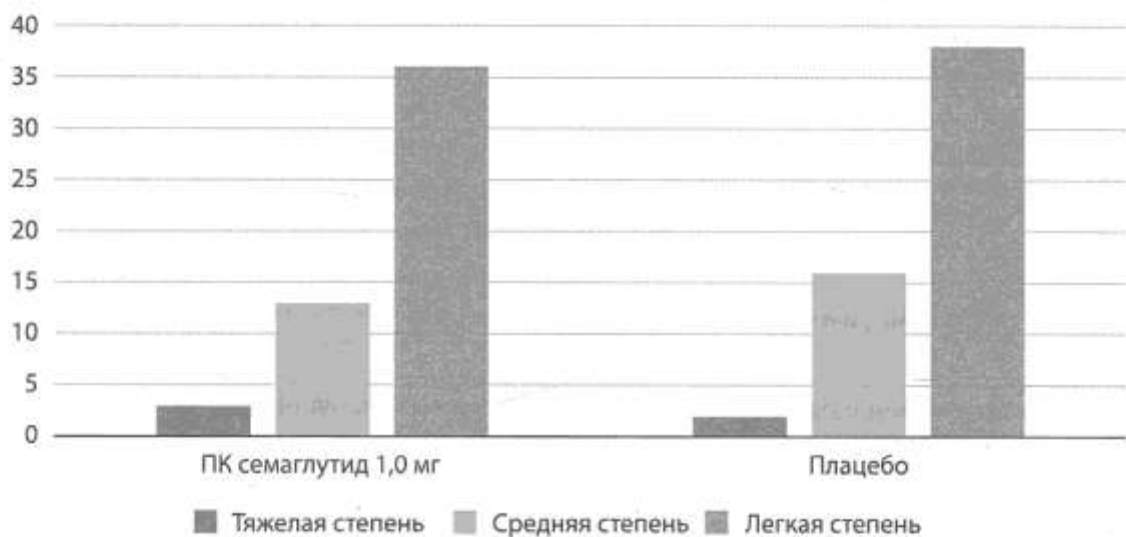


Рисунок 5. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ по данным исследования SUSTAIN 9 (n=302) (%).

Исследования PIONEER

Наряду с доказательствами, полученными в ходе программы клинических исследований SUSTAIN, была проведена вторая программа для оценки безопасности и эффективности перорального семаглутида (Ребелсас) в качестве противодиабетического препарата. Программа клинических исследований PIONEER (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment) была направлена на получение данных об эффективности гликемического контроля и снижения массы тела у пациентов с СД2 во время лечения пероральным семаглутидом в сравнении с другими противодиабетическими препаратами. Семаглутид в настоящее время является единственным пероральным препаратом в своей группе, все остальные АР ГПП-1 вводятся подкожно [28, 29]. Пероральный семаглутид модифицируется добавлением усилителя абсорбции N-(8-[2-гидроксибензоил]амино) каприлата натрия [28, 29]. Учитывая низкую биодоступность, в таблетках содержится увеличенная доза действующего вещества; результаты программы клинических исследований PIONEER показывают, что пероральный семаглутид

в дозах 7 и 14 мг показал более эффективное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с ситаглиптином, однако семаглутид в дозе 3 мг не показал клинически значимого эффекта [30].

На протяжении клинических испытаний PIONEER (табл. 3) неоднократно наблюдались преимущества в виде более выраженного снижения HbA_{1c} и массы тела при пероральном приеме семаглутида по сравнению с плацебо [31–35]. Преимущества перорального семаглутида также наблюдались при сравнении с другими пероральными противодиабетическими препаратами, такими как ситаглиптин [30, 36] и эмпаглифлозин [26], которые выражались в более выраженном снижении HbA_{1c} и массы тела. Кроме того, преимущества перорального семаглутида были также обнаружены при сравнении с препаратами того же класса лекарств (дулаглутид [37] и лираглутид [33, 34]). Подобно клиническим испытаниям SUSTAIN, исследования PIONEER показали улучшение гликемического контроля и снижение веса при приеме семаглутида внутрь в качестве дополнения к монотерапии метформином.

В исследованиях PIONEER пероральный семаглутид превзошел другие AP ГПП-1 — дулаглутид и лираглутид — в отношении снижения веса [33–35] (табл. 3). Также наблюдались другие положительные эффекты, такие как уменьшение окружности талии и ИМТ пациентов. У большего числа пациентов, получавших семаглутид перорально, снижение веса составило не менее 5% и не менее 10% по сравнению с теми пациентами, которые получали препараты сравне-

ния [33, 36]. По сравнению с лираглутидом пероральный прием семаглутида показал более выраженный эффект в отношении снижения массы тела [33], который, как было обнаружено позже, является дозозависимым [34]. Пациенты, принимающие семаглутид перорально, имеют более высокую вероятность снижения веса на $\geq 5\%$ и на $\geq 10\%$ по сравнению с лираглутидом (табл. 3) [33]. Максимальное снижение массы тела было установлено к 52-й неделе [28, 36], однако

Таблица 3. Краткое изложение результатов PIONEER

Исследование (n)	Фоновая терапия**	Доза и препараты сравнения	Изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем, кг	Пациенты с потерей веса >5%, %
PIONEER 1 (n=703) [23]	Диета и физические упражнения	Пероральный семаглутид 3 мг	-1,5	20
		Пероральный семаглутид 7 мг	-2,3	27
		Пероральный семаглутид 14 мг	-3,7*	40*
		Плацебо	-1,4	15
PIONEER 2 (n=822) [20]	Метформин	Пероральный семаглутид 14 мг	-3,8	41
		Эмпаглифлозин 25 мг	-3,7	36
PIONEER 3 (n=1864) [22]	Метформин, сульфонилмочевина	Пероральный семаглутид 3 мг	-1,2	13
		Пероральный семаглутид 7 мг	-2,2*	19*
		Пероральный семаглутид 14 мг	-3,1*	30*
		Ситаглиптин 100 мг	-0,6	10
PIONEER 4 (n=711) [25]	Метформин, ингибитор SGLT-2	Пероральный семаглутид 14 мг	-4,4*	44*
		Лираглутид 1,8 мг	-3,1	28
		Плацебо	-0,5	8
PIONEER 5 (n= 324) [24]	Метформин, базальный инсулин, сульфонилмочевина	Пероральный семаглутид 14 мг	-3,4*	36*
		Плацебо	-0,9	10
PIONEER 6 (n=3183) [30]	Никаких исключений в зависимости от режима	Пероральный семаглутид 14 мг	-4,2	НЗ
		Плацебо	-0,8	НЗ
PIONEER 7 (n=504) [28]	1–2 антигипергликемических средства	Пероральный семаглутид (гибкая доза 3, 7 или 14 мг)	-2,6*	27*
		Ситаглиптин 100 мг	-0,7	12
PIONEER 8 (n=731) [27]	Метформин, инсулин (базальный, базально-болюсный или предварительно смешанный)	Пероральный семаглутид 3 мг	-1,4*	13*
		Пероральный семаглутид 7 мг	-2,4*	31*
		Пероральный семаглутид 14 мг	-3,7*	39*
		Плацебо	-0,4	3
PIONEER 9 (n=243) [26]	Диета и физические упражнения или 1 антигипергликемическое средство	Пероральный семаглутид 3 мг	-0,6	4
		Пероральный семаглутид 7 мг	-1,1*	10
		Пероральный семаглутид 14 мг	-2,4*	34*
		Лираглутид 0,9 мг	0,0	0
PIONEER 10 (n= 458) [29]	1 антигипергликемическое средство	Плацебо	-1,1	10
		Пероральный семаглутид 3 мг	-0,2	5
		Пероральный семаглутид 7 мг	-1,0*	18*
		Пероральный семаглутид 14 мг	-2,2*	31*
		Дулаглутид 0,75 мг	-0,3	6

* — $P < 0,05$, что указывает на превосходство семаглутида по сравнению с соответствующим препаратом.

** — отдельно или в сочетании друг с другом.

НЗ — не зарегистрировано; SGLT-2 — натрий-глюкозный транспортер 2 типа.

о значительном снижении веса сообщалось уже через 26 нед приема препарата [30, 33, 35].

Что касается безопасности, сообщалось, что пероральный прием семаглутида не уступает плацебо в снижении частоты серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий [28, 38]. Безопасность перорального приема семаглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации

от 30 до 59%) также была подтверждена в исследовании PIONEER 5 [32], при этом на протяжении всего исследования не наблюдалось каких-либо существенных изменений со стороны почек. Как и в исследованиях SUSTAIN, пероральный прием семаглутида не выявил повышенного риска развития гипогликемии [30]. Наиболее часто регистрируемыми были побочные эффекты со стороны ЖКТ (табл. 4), а именно легкая или умеренная тошнота

Таблица 4. Краткое изложение результатов PIONEER в области безопасности

Исследование (количество участников)	Доза и препараты сравнения	Продолжительность терапии, нед	ПЭ, %	Прекращение лечения из-за ПЭ, %	Прекращение приема препарата из-за ПЭ со стороны ЖКТ, %	Тяжелая гипогликемия, %
PIONEER 1 (n=703) [23]	Пероральный семаглутид 3 мг	26	58	2	2	3
	Пероральный семаглутид 7 мг		53	4	2	1
	Пероральный семаглутид 14 мг		57	7	5	1
	Плацебо		56	2	1	1
PIONEER 2 (n=822) [20]	Пероральный семаглутид 14 мг	52	70	11	8	2
	Эмпаглифлозин 25 мг		69	4	1	2
PIONEER 3 (n=1864) [22]	Пероральный семаглутид 3 мг	78	79	6	2	5
	Пероральный семаглутид 7 мг		78	6	3	5
	Пероральный семаглутид 14 мг		80	12	7	8
	Ситаглиптин 100 мг		83	5	3	8
PIONEER 4 (n=711) [25]	Пероральный семаглутид 14 мг	52	80	11	8	1
	Лираглутид 1,8 мг		74	9	6	2
	Плацебо		67	4	2	2
PIONEER 5 (n=324) [24]	Пероральный семаглутид 14 мг	26	74	15	12	6
	Плацебо		65	5	2	2
PIONEER 6 (n=3183) [30]	Пероральный семаглутид 14 мг	*	НЗ	12	7	НЗ
	Плацебо			7	2	НЗ
PIONEER 7 (n=504) [28]	Пероральный семаглутид (гибкая доза 3, 7 или 14 мг)	52	78	9	6	6
	Ситаглиптин 100 мг		69	3	1	6
PIONEER 8 (n=731) [27]	Пероральный семаглутид 3 мг	52	74	7	5	28
	Пероральный семаглутид 7 мг		78	9	7	26
	Пероральный семаглутид 14 мг		83	13	10	27
	Плацебо		76	3	1	29
PIONEER 9 (n=243) [26]	Пероральный семаглутид 3 мг	52	76	2	2	0
	Пероральный семаглутид 7 мг		76	4	2	0
	Пероральный семаглутид 14 мг		71	0	4	0
	Лираглутид 0,9 мг		67	0	0	4
	Плацебо		80	0	0	0
PIONEER 10 (n=458) [29]	Пероральный семаглутид 3 мг	52	77	3	31	2
	Пероральный семаглутид 7 мг		80	6	39	2
	Пероральный семаглутид 14 мг		85	6	54	3
	Дулаглутид 0,75 мг		82	3	40	0

* Текущее исследование.

ПЭ — побочные эффекты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НЗ — не зарегистрировано.

Таблица 5. Краткое изложение результатов STEP

Исследование (n)	Доза и препараты сравнения	Расчетное среднее изменение веса, %	Пациенты с потерей веса: >5%, >10%, >15%, %	Изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем, кг
STEP 1 (n=1961) [11]	ПК семаглутид 2,4 мг	-14,9	86,4, 69,1, 50,5	-15,3
	Плацебо	-2,4	31,5, 12,0, 4,9	-2,6
STEP 2 (n=1210) [12]	ПК семаглутид 2,4 мг	-9,6	68,8, 45,6, 25,8	-9,7
	ПК семаглутид 1,0 мг	-7,0	57,1, 28,7, 13,7	-2,5
STEP 3 (n=611) [13]	Плацебо	-3,4	28,5, 8,2, 3,2	-1,3
	ПК семаглутид 2,4 мг	-16	86,6, 75,3, 55,8	-16,8
STEP 4 (n=902) [14]	Плацебо (+интенсивная поведенческая терапия)	-5,7	47,6, 27, 13,2	-6,2
	ПК семаглутид (всего 68 нед)	-7,9	НЗ	-7,1
STEP 5 (n=304) [15]	ПК семаглутид (20 нед), затем плацебо (48 нед)	+6,9	НЗ	+6,1
	ПК семаглутид 2,4 мг	-15,6	77,1, 61,8, 52,1	-16,1
	Плацебо	-3,0	34,4, 13,3, 7	-3,2

ПК — подкожный; НЗ — не зарегистрировано.

и рвота [30–35, 37]. Наконец, было отмечено значительное увеличение активности липазы [31].

Исследования STEP

Семаглутид был исследован не только в программе лечения СД, где снижение веса являлось побочным, хотя и желательным результатом лечения, но и непосредственно для лечения ожирения у людей без диабета. Самой последней программой клинических исследований по изучению эффективности подкожного введения семаглутида была программа STEP. Основной ее целью была оценка эффективности семаглутида в качестве средства для снижения массы тела. Участники исследований отбирались на основании ИМТ, пациенты с СД2 не включались в исследование [11, 13–15], за исключением STEP 2 [12]. Экспериментальная доза, определенная в ходе исследования, составляла 2,4 мг и вводилась подкожно 1 раз в неделю. Программа была завершена в марте 2021 г. и включала в общей сложности пять исследований (табл. 5). Результаты STEP 1–4 показали, что семаглутид более эффективно снижал массу тела по сравнению с плацебо [11–14]. В STEP 2 проводилось сравнение 2,4 мг и 1,0 мг семаглутида, результаты показали, что прием 2,4 мг семаглутида приводит к более значительному снижению веса, чем 1,0 мг [12]. В STEP 4 изучались последствия прекращения лечения семаглутидом и было обнаружено, что у пациентов, которые начали принимать плацебо после 20 нед терапии экспериментальной дозой семаглутида, наблюдалось увеличение веса примерно на 6 кг [14] (табл. 5). Было обнаружено, что профиль безопасности 2,4 мг семаглутида аналогичен профилю безопасности 1,0 мг семаглутида для подкожного введения и перорального приема, при этом побочные эффекты со стороны ЖКТ легкой и средней степени тяжести были основной жалобой среди участ-

ников исследования (табл. 6). О случаях гипогликемии сообщалось нечасто, что является обнадеживающим фактом для назначения семаглутида пациентам без СД2. Исследование STEP 5 проходило на протяжении двух лет. В нем оценивались эффективность и безопасность еженедельного подкожного введения семаглутида в дозе 2,4 мг по сравнению с плацебо для длительной терапии взрослых с ожирением или избыточным весом, по крайней мере, с одним сопутствующим заболеванием без СД. По результатам исследования больше участников в группе семаглутида, чем в группе плацебо, достигли снижения веса на $\geq 5\%$ по сравнению с исходным уровнем на 104-й неделе (77,1% против 34,4%; $P < 0,0001$). О нежелательных явлениях со стороны ЖКТ, в основном легкой и умеренной степени, при применении семаглутида сообщалось чаще, чем при применении плацебо (82,2% против 53,9%). Таким образом, у взрослых с избыточным весом или ожирением лечение семаглутидом приводило к существенному и устойчивому снижению веса в течение 104 нед по сравнению с плацебо [15].

Растущий объем данных программы клинических испытаний STEP продемонстрировал эффективность и переносимость подкожного введения семаглутида в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю у лиц с избыточной массой тела или ожирением. Во всех исследованиях STEP подкожное введение семаглутида в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю неизменно приводило к снижению веса в среднем на 14,9–17,4% у участников без СД и улучшению кардиометаболических факторов риска, физических функций и качества жизни. В процессе STEP 1–5 не проводилось прямого сравнения 2,4 мг семаглутида с другими одобренными FDA препаратами для снижения веса. Это было бы плодотворным направлением для будущих исследований фармакотерапевтических средств, направленных на снижение массы тела.

Таблица 6. Краткое изложение результатов STEP в области безопасности

Исследование (количество участников)	Доза и препараты сравнения	Продолжи- тельность терапии, нед	ПЭ, %	Прекращение лечения из-за ПЭ, %	Прекращение приема препарата из-за ПЭ со стороны ЖКТ, %	Тяжелая гипогликемия, %
STEP 1 (n=1961) [11]	ПК семаглутид 2,4 мг	68	86,7	74,2	4,5	0,6
	Плацебо		86,4	47,9	0,8	0,8
STEP 2 (n=1210) [12]	ПК семаглутид 2,4 мг	68	97,6	63,5	4,2	5,7
	ПК семаглутид 1,0 мг		81,8	57,5	3,5	5,5
STEP 3 (n=611) [13]	ПК семаглутид 2,4 мг	68	95,8	82,8	3,4	0,5
	Плацебо (+интенсивная поведенческая терапия)		96,1	63,2	0	0
STEP 4 (n=902) [14]	ПК семаглутид	68	81,3	49,1	2,4	0,6
	Плацебо		75	26,1	2,2	1,1
STEP 5 (n=304) [15]	ПК семаглутид 2,4 мг	104	96,1	5,9	3,9	0
	Плацебо		89,5	4,6	0,7	0,7

ПЭ — побочные эффекты; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ПК — подкожный.

Демографические данные исследований SUSTAIN, PIONEER и STEP

Исследования SUSTAIN 1–10, PIONEER и STEP являются рандомизированными контролируруемыми многоцентровыми и многонациональными, за исключением PIONEER 9 и 10, проводимых в Японии.

Около 60–93% населения были белыми в исследованиях SUSTAIN 1–10, STEP и PIONEER 1–8 и около 2–10% были чернокожими или азиатами. Женщины составляли 40–50% в исследованиях SUSTAIN 1–10 и PIONEER 1–8, 20–30% в PIONEER 9 и 10, однако в исследованиях STEP большинство исследуемой популяции составляли женщины, на долю которых приходилось около 50–81%.

В связи с преобладанием европеоидной расы среди пациентов полученные данные можно достаточно надежно экстраполировать и на российских пациентов.

Сравнение и обобщение фактических данных по семаглутиду

Преимущества семаглутида в снижении массы тела по сравнению с другими противодиабетическими препаратами были подробно описаны в вышеуказанных клинических исследованиях. В клиническом исследовании STEP была подтверждена эффективность еженедельного приема семаглутида в дозе 2,4 мг по сравнению с плацебо в отношении снижения массы тела пациентов с ожирением и без СД2 [11, 13, 14].

В данном разделе мы сравнили результаты, полученные для семаглутида, в зависимости от способа введения — пероральный прием или подкожная инъекция — на основании результатов исследований PIONEER и SUSTAIN (табл. 1 и 3). В исследованиях PIONEER было обнаружено, что прием перорального семаглутида в дозе 14 мг приводил к снижению веса на 2,3 кг, в то время как прием 0,5 и 1,0 мг семаглутида для подкожного введения приводил к снижению веса на 3,73 и 4,53 кг соответственно [21, 31]. Аналогичным образом, по сравнению с ситаглиптином как пероральный, так и подкожный семаглутид показали преимущества в снижении массы тела; однако при косвенном сравнении результатов (табл. 1) мы обнаружили, что подкожное введение семаглутида приводило к большему снижению массы тела, чем пероральное [9, 30, 36]. Эта тенденция снова прослеживается при сравнении SUSTAIN 8 и PIONEER [25, 28]. Однако нами не проводился статистический анализ с использованием исходных необработанных данных. Поэтому эти данные не следует рассматривать как окончательный вывод о превосходстве одного способа введения семаглутида над другим. Насколько нам известно, ни в одном из предыдущих исследований не сравнивались различия в эффективности перорального и подкожного введения семаглутида, что должно быть рассмотрено в будущих исследованиях. В программе STEP сравнивали прием 1,0 и 2,4 мг семаглутида для подкожного введения, по результатам исследований был выявлен дозозависимый эффект в отношении снижения массы тела [12].

Как пероральный семаглутид, так и подкожный вызывали сходные побочные эффекты (табл. 2 и 4), и наиболее часто отмечались желудочно-кишечные расстройства (в основном легкие или умеренные тошнота и рвота). Прекращение лечения из-за желудочно-кишечных осложнений варьировалось от 4,9 до 12% в исследованиях PIONEER [32, 35] и от 3 до 9,4% в исследованиях

SUSTAIN [10, 23]. В обоих исследованиях также наблюдалось повышение уровня панкреатической липазы [10, 21, 23]. Частота эпизодов гипогликемии была низкой как при приеме перорального семаглутида [30], так и при введении семаглутида подкожно [23, 39].

Единственным очевидным различием между пероральным семаглутидом и подкожным, помимо незначительных различий в их эффективности для снижения веса, является способ введения. В недавнем исследовании большинство пациентов сообщили о предпочтении перорального приема лекарства, что объясняется простотой введения и отсутствием болевых ощущений [40]. Исходя из этих результатов, большинство пациентов, возможно, предпочли бы принимать семаглутид перорально, а не путем еженедельной подкожной инъекции. В настоящее время FDA одобрило семаглутид (2,4 мг для подкожного введения) в качестве лекарственного средства для терапии ожирения [7]. В будущем важно изучить пероральный семаглутид в качестве средства для снижения веса, учитывая отсутствие различий в эффективности между пероральным и подкожным семаглутидом и возможное предпочтение перорального препарата в популяции пациентов.

Подкожная инъекция семаглутида представляет собой предварительно заполненный шприц-ручку с иглой диаметром всего 4 мм и калибром 32 мм, что делает ее удобной для пациента и простой в использовании.

Семаглутид по сравнению с другими препаратами для снижения массы тела

В предыдущих разделах настоящего обзора мы обсудили эффективность семаглутида для снижения массы тела, используя опубликованные данные, сравнивающие семаглутид с плацебо или другими противодиабетическими препаратами, которые, как известно, вызывают снижение веса. Чтобы адекватно использовать потенциал семаглутида против ожирения, важно учитывать, достигается ли снижение массы тела по крайней мере на 5%, что рассматривается как клинически значимый параметр снижения веса [41]. Поэтому мы сравним результаты, наблюдаемые у семаглутида, с таковыми других препаратов для терапии ожирения (без противодиабетических свойств), а именно фентермина/топирамата, орлистата и налтрексона/бупропиона. Мы не включили лоркасерин (Белвик, Белвик ПВ), поскольку FDA отозвало его одобрение из-за повышенного риска развития злокачественных новообразований, о котором сообщалось в недавнем клиническом исследовании [6].

Что касается данных об эффективности, метаанализ 28 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований показал, что все 4 препарата против ожирения соответствуют порогу снижения веса FDA — не менее 5%. Фентермин/топирамат был наиболее эффективным препаратом, за которым следовал лираглутид, поскольку примерно 75 и 63% пациентов достигли этой цели соответственно [42]. Значительное число участников в каждом исследовании добились снижения веса по крайней мере на 10% по сравнению с плацебо, при этом фентермин/топирамат и лираглутид показали наилучшие результаты [42].

Что касается этой конечной точки, клинические исследования PIONEER, SUSTAIN и STEP (табл. 1 и 3) показали аналогичные эффекты снижения веса у участников,

принимавших семаглутид [11, 20–22, 31, 38]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, сравнивающие влияние семаглутида и фентермина/топирамата на достижение 5% потери веса. Сравнивая результаты, представленные в обоих исследованиях, мы видим, что в первичном плацебо-контролируемом исследовании программы PIONEER и SUSTAIN 1 около 40% участников, принимавших семаглутид, добились снижения веса на 5% и более [21, 31]. Таким образом, эти результаты могут свидетельствовать о том, что семаглутид превосходит фентермин/топирамат и лираглутид в качестве препаратов против ожирения. Тем не менее исследования этих двух препаратов для снижения массы тела также включали другие мероприятия по снижению веса, такие как программа гипокалорийной диеты [43, 44] или консультации по диете и физическим упражнениям/изменению образа жизни [32, 45, 46]. Исследования III фазы программ SUSTAIN и PIONEER не включали подобные мероприятия. Исследование First STEP включало изменения образа жизни в качестве части своих экспериментальных требований и показало, что 86,5% участников, принимавших семаглутид, добились потери веса не менее чем на 5% [11]. Поэтому разумно предположить, что семаглутид в сочетании с другими мероприятиями по снижению веса будет соответствовать или превосходить достижения лираглутида или даже фентермина/топирамата. Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных этим сравнениям.

Следует также учитывать существенные различия в безопасности между этими препаратами. Как указывалось выше, семаглутид, как и другие АР ГПП-1, вызывает побочные эффекты со стороны ЖКТ, а именно тошноту и рвоту (табл. 2). Более серьезные побочные эффекты включают панкреатит и медуллярную карциному щитовидной железы, хотя в исследованиях на людях о раке щитовидной железы не сообщалось [1]. Фентермин/топирамат ассоциирован с риском развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в то время как прием орлистата увеличивал риск почечной недостаточности и гепатотоксичности [1]. С другой стороны, семаглутид снижал смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 26% по сравнению с плацебо [38]. Семаглутид не влияет на общую функцию почек и считается безопасным для применения у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [32].

В Российской Федерации зарегистрированным и рекомендованным к использованию у пациентов с ожирением является сибутрамин [47]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, посвященные напрямую сравнению эффективности семаглутида с сибутрамином, однако имеются данные сравнения с другими АР ГПП-1, включая лираглутид [48, 49]. Было показано, что через 6 мес терапии снижение массы тела >5% отмечено у 91% пациентов группы лираглутида и у 88% группы сибутрамина [49]. Спектр побочных эффектов сибутрамина включает нарушения со стороны ЖКТ (5,1% случаев), сердечно-сосудистой системы (10,5% случаев), нервной системы (5,1% случаев), что обусловлено присущими ему симпатомиметическими свойствами [48, 49]. Напротив, семаглутид может оказывать кардиопротекторное действие, что важно для пациентов с ожирением [16].

Основываясь на этих выводах о безопасности, можно отметить, что семаглутид может стать лучшей альтернативой препаратам против ожирения, представленным

в настоящее время на рынке. Следует также отметить, что в качестве инкретиновой терапии семаглутид (как и другие АР ГПП-1) имеет низкий риск развития гипогликемии.

Побочные эффекты и противопоказания

Как мы описывали ранее, наиболее частыми побочными эффектами семаглутида во время клинических исследований SUSTAIN были проявления со стороны ЖКТ, включая тошноту и рвоту [1]. Пациенты, принимавшие семаглутид, испытывали эти побочные эффекты чаще, чем пациенты из групп препаратов сравнения (в исследованиях SUSTAIN, PIONEER и STEP), но большинство эпизодов были преходящими [4]. Повышенная частота возникновения тошноты и рвоты наблюдалась при более высоких дозах семаглутида и более низком исходном ИМТ [4]. Существуют также опасения по поводу повышения уровня панкреатической липазы и частоты развития панкреатита, аналогичных другим АР ГПП-1. Статистически значимое повышение уровня липазы было обнаружено как в ходе исследований SUSTAIN, так и в ходе исследований PIONEER [20, 31, 50]. У одного пациента в исследовании SUSTAIN 5 развилась метастатическая карцинома поджелудочной железы примерно через 65 дней после начала лечения [20]. Терапия АР ГПП-1 противопоказана пациентам с хроническим или идиопатическим острым панкреатитом в анамнезе [21].

Сообщалось о высокой частоте возникновения ретинопатии, включая кровоизлияние в стекловидное тело и слепоту, у пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с плацебо [16]. Считалось, что это связано с быстрым снижением гликемии, а не с прямым эффектом семаглутида. Побочные эффекты, связанные с желчным пузырем, включая желчнокаменную болезнь, варьировались от 0,2 до 4,9%, а сердечно-сосудистые, включая тахикардию и аритмии, – от 1,5 до 9,8% в исследованиях STEP 1–4. Противопоказания к приему семаглутида включают наличие в семейном или личном анамнезе множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, нарушение функции почек или медуллярный рак щитовидной железы. Эти ограничения основаны на результатах исследований на животных моделях [1, 21].

Ограничения настоящего исследования

Настоящий обзор литературы имеет несколько ограничений. Три исследования программы SUSTAIN — многорегиональное клиническое исследование SUSTAIN China, SUSTAIN (Japan) и SUSTAIN (Japan, ситаглиптин) — были исключены из-за избыточности сравниваемых препаратов [17–19]. Обзор также включает поверхностные сравнения результатов исследований SUSTAIN, PIONEER и STEP, поскольку до настоящего времени ни в одном исследовании не сравнивалась эффективность подкожного и перорального семаглутида. Эти сравнения нельзя считать окончательными выводами из-за их косвенного характера. Будущие исследования, направленные на сравнение этих двух препаратов, стали бы полезным дополнением к литературе об эффективности семаглутида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Семаглутид — АР ГПП-1, недавно одобренный FDA для контроля веса в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² с более чем одним

сопутствующим заболеванием, связанным с избыточным весом. Семаглутид обладает высокой эффективностью, и на сегодняшний день у большинства пациентов наблюдается клинически значимое снижение веса в ходе поэтапных исследований SUSTAIN, PIONEER и STEP. Его эффективность и безопасность были продемонстрированы в течение 2 лет, что делает его идеальным вариантом для долгосрочной терапии ожирения, однако применение может быть ограничено высокой стоимостью. Анализ экономической эффективности поможет клиницистам решить, следует ли отдавать ему предпочтение по сравнению с другими препаратами для 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. Шабутдинова О.Р. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Даутов А.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Самков А.А. — анализ данных, написание статьи; Кононенко А.В. — концепция исследования; Саргалиев А.Ф. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Давлетшин А.Р. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Андреева П.А. — анализ данных, редактирование статьи; Зарбева К.Р. — получение данных, редактирование статьи; Торшхоева Д.А. — интерпретация результатов; Рахмонкулов У.А. — написание и редактирование статьи; Афанасьев А.А. — написание и редактирование статьи. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи и одобрили ее финальную версию 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

- Isaacs D, Prasad-Reddy L, Srivastava SB. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. *AM J Health-Syst Pharm.* 2016;73(19):1493-1507. doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp150990>
- World Health Organization. *Obesity and overweight.* 2020 [cited 21.05.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации // *Consilium Medicum.* — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 311-325. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Obesity, Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-325 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.4.200832>
- Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // *Проблемы Эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №4. — С. 270-276. [Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? *Problems of Endocrinology.* 2018;64(4):270-276 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9315>
- Mathews ASDM, Tannus LRM, Cobas RA, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: An update. *Int J Hypertens.* 2013;2013:1-15. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/653789>
- U. S. Food and Drug Administration. *FDA requests the withdrawal of weight-loss drug Belviq, Belviq XR (Lorcaserin) from the market: potential risk of cancer outweighs the benefits.* Washington, DC: Center for Drug Evaluation and Research; 2020.
- U. S. Food and Drug Administration. *FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014.* Washington, DC: Center for Drug Evaluation and Research; 2021.
- Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1242-1251. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12932>
- Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341-354. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)
- Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258-266. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;397(10278):971-984. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(14):1403-1413. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(14):1414-1425. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
- Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(10):2083-2091. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- Ji L, Dong X, Li Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):404-414. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14232>
- Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, et al. Safety and efficacy of semaglutide once-weekly vs sitagliptin once-daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):378-388. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13082>
- Kohei K, Yuichira Y, Jirota W, et al. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1202-1212. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13218>
- Kaku K, Yamada Y, Watada H, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-2301. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00070>
- Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251-260. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)
- Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356-367. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)

23. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355-366. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
24. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once-weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
25. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):834-844. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)
26. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>
27. Jendle J, Birkenfeld AL, Pojonyk WH, et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly semaglutide in the SUSTAIN trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(10):2315-2326. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13816>
28. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. PIONEER 2 Investigators. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-2281. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
29. Thethi TK, Pratley R, Efficacy MJ. Safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: the PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1263-1277. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14054>
30. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. PIONEER 3 Investigators. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea. *JAMA.* 2019;321(15):1466-1480. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
31. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-1732. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
32. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3A trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-527. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)
33. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3A trial. *Lancet.* 2019;394(10192):39-50. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)
34. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, et al. PIONEER 9 investigators. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020;8(5):377-391. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30075-9)
35. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-2271. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>
36. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. PIONEER 8 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3A trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-539. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)
37. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al. PIONEER 10 Investigators. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3A trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):392-406. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30074-7)
38. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-851. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
39. DeVries JH, Desouza C, Bellary S, et al. Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(10):2426-2434. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13396>
40. Quante M, Thate-Waschke I, Schofer M. What are the reasons for patient preference? A comparison between oral and subcutaneous administration. *Z Orthop Unfall.* 2012;150(4):397-403. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298347>
41. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry developing products for weight management, 2007* [cited 21.05.2023]. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071612.pdf>
42. Khara R, Murad MH, Chandar AK. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(22):2424-2434. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602>
43. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity.* 2013;21(3):935-943. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.20309>
44. Finer N, James WP, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes.* 2000;24(3):306-313. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jio.0801128>
45. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity.* 2012;20(2):330-342. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.330>
46. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, et al. BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3067-3077. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1256>
47. Стрижелецкий В.В., Гомон Ю.М., Спичакова Е.А., и др. Лекарственная терапия ожирения в Российской Федерации: фармакоэпидемиологическое исследование // *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* — 2022. — Т. 15. — №3. — С. 320-331. [Strizheletsky VV, Gomon YuM, Spichakova EA, et al. Drug therapy for obesity in the Russian Federation: pharmacoepidemiological study. *FARMAKOЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2022;15(3):320-331. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.149>
48. Hansen G, Jelsing J, Vrang N. Effects of liraglutide and sibutramine on food intake, palatability, body weight and glucose tolerance in the gubra DIO-rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(2):194-200. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2011.168>
49. Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Васильева А.А., и др. Сравнение эффектов терапии ожирения лираглутидом и сибутрамином // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 218-228. [Matveev GA, Golikova TI, Vasileva AA, et al. Comparison of the effects of liraglutide and sibutramine in obese patients. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):218-228. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12498>
50. Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Эффективность и безопасность терапии пероральным семаглутидом российских пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: подгрупповой анализ исследований PIONEER 1, 2, 3 // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 204-214. [Shamkhalova MS, Shestakova MV. Efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of PIONEER 1, 2, 3 trials. *Diabetes mellitus.* 2022;25(3):204-214. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12941>

Рукопись получена: 17.11.2022. Одобрена к публикации: 17.01.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шабутдинова Ольга Рафисовна [Olga R. Shabutdinova]**; адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3 [address: 450008, Ufa, Lenin str., 3]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8054-4443>; SPIN-код: 6251-3342; e-mail: oshabutdinova@mail.ru

Даутов Азат Русланович [Azat R. Dautov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2204-009X>; SPIN-код: 5113-0471; e-mail: 796592@mail.ru

Самков Антон Алексеевич [Anton A. Samkov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-8135>; SPIN-код: 3524-5111; e-mail: tony.samkov@yandex.ru

Кононенко Александр Валерьевич [Alexandr V. Kononenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5120-7835>; SPIN-код: 3228-6232; e-mail: kononenko.doctor@yandex.ru

Саргалиев Азат Финатович [Azat F. Sargaliev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8034-0544>; SPIN-код: 7125-4252; e-mail: sargaliev3@mail.ru

Давлетшин Айнур Ринатович [Ainur R. Davletshin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0278-6807>; SPIN-код: 4275-3143; e-mail: davletshinbulls23@gmail.com

Андресова Полина Анатольевна [Polina A. Andresova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4873-8867>; SPIN-код: 4236-5132; e-mail: polinaandresova10@gmail.com

Зарбева Карина Радиковна [Karina R. Zarbeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6239-5576>; SPIN-код: 6124-5421; e-mail: k.zarbeeva@yandex.ru

Торшхоева Дана Амерхановна [Dana A. Torshkhoeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0660-5890>; SPIN-код: 5233-6284; e-mail: Dana.torshkhoeva16@gmail.com

Рахмонкулов Улугбек Азамкулович [Ulugbek A. Rakhmonkulov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1834-1095>; SPIN-код: 2221-5322; e-mail: ulugbekrahm@mail.ru

Афанасьев Андрей Алексеевич [Andrey A. Afanasyev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2948-4507>; SPIN-код: 3532-1221; e-mail: andrewafanasev@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шабутдинова О.Р., Даутов А.Р., Самков А.А., Кононенко А.В., Саргалиев А.Ф., Давлетшин А.Р., Андресова П.А., Зарбева К.Р., Торшхоева Д.А., Рахмонкулов У.А., Афанасьев А.А. Семаглутид — эффективность в снижении веса и побочные эффекты при применении по данным исследований SUSTAIN, PIONEER, STEP // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 68-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13197>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shabutdinova OR, Dautov AR, Samkov AA, Kononenko AV, Sargaliev AF, Davletshin AR, Andresova PA, Zarbeeva KR, Torshkoeva DA, Rakhmonkulov UA, Afanasyev AA. Semaglutide — effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP. *Problems of Endocrinology*, 2023;69(3):68-82. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13197>

ОПЫТ УСПЕШНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РУКАВНОЙ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТКИ С СОЛТЕРЯЮЩЕЙ ФОРМОЙ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

© Е.А. Зацепина^{1*}, В.С. Самойлов^{1,3}, А.П. Волынкина^{1,2}, А.В. Степаненко¹, Е.Е. Новичихина²

¹Клиника «Город Здоровья» (Центр семейной медицины «Олимп Здоровья»), Воронеж, Россия

²Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН); (дефицит фермента 21-гидроксилазы (гомозиготная мутация I 172N)) в сочетании с морбидным ожирением, развившимся на фоне длительного приема высоких доз глюкокортикостероидов, которой была выполнена лапароскопическая рукавная резекция желудка. Особенностью представленного случая является устранение одной из причин декомпенсации заболевания, а именно избыточной массы тела, а также инсулинорезистентности, что требует приема больших доз глюкокортикоидов, в свою очередь, приводящего к ухудшению течения ожирения, вызывая тем самым порочный круг. Спустя 7 мес после оперативного лечения была достигнута цель — снижение дозы преднизолона на 25% при снижении массы тела на 72,1% от избыточной массы тела.

Представленный случай наглядно демонстрирует возможность выполнения бариатрической операции с целью лечения морбидного ожирения у пациентов с ВДКН при участии и контроле специализированной мультидисциплинарной команды. При наличии показаний к проведению бариатрического вмешательства ВДКН не должна являться абсолютным противопоказанием к подобным операциям. Соотношение профиля безопасности и профиля эффективности свидетельствует в пользу возможности выполнения бариатрических операций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; морбидное ожирение; дефицит 21-гидроксилазы; глюкокортикостероиды; бариатрическая хирургия; лапароскопическая рукавная резекция желудка.

EXPERIENCE OF SUCCESSFUL LAPAROSCOPIC SLEEVE RESECTION OF THE STOMACH AND TREATMENT OF MORBID OBESITY IN A PATIENT WITH A CLASSIC FORM OF CONGENITAL ADRENAL DYSFUNCTION

© Ekaterina A. Zatsepina^{1*}, Vladimir S. Samoilov^{1,3}, Anna P. Volynkina^{1,2}, Artem V. Stepanenko¹, Ekaterina E. Novichikhina²

¹Clinic City of Health (Family Medicine Center "Olympus of Health"), Voronezh, Russia

²Voronezh State Medical University, named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

³State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

The article presents a clinical observation of a patient with congenital adrenal dysfunction (CHD), a salt-losing form of 21-hydroxylase enzyme deficiency (homozygous mutation I 172N), and also with morbid obesity, due to long-term use of high doses of glucocorticosteroids, who underwent bariatric surgery — laparoscopic sleeve resection of the stomach. A feature of the presented case is the elimination of one of the causes of decompensation of the disease, namely, overweight, as well as insulin resistance, which requires the intake of large doses of glucocorticoids, which in turn leads to a worsening of the course of obesity, thereby causing a vicious circle. 7 months after surgical treatment, the goal was achieved — a reduction in the dose of Prednisolone by 25%, with a decrease in body weight by 72.1% of overweight.

The presented case clearly demonstrates the possibility of performing bariatric surgery for the treatment of morbid obesity in patients with CAH with the participation and control of a specialized multidisciplinary team. If there are indications for bariatric intervention, VDKN should not be an absolute contraindication to such operations, and the ratio of the safety profile and the efficacy profile testifies in favor of the need for their implementation.

KEYWORDS: congenital adrenal dysfunction; morbid obesity; 21-hydroxylase deficiency; glucocorticosteroids; bariatric surgery; laparoscopic sleeve gastrectomy.

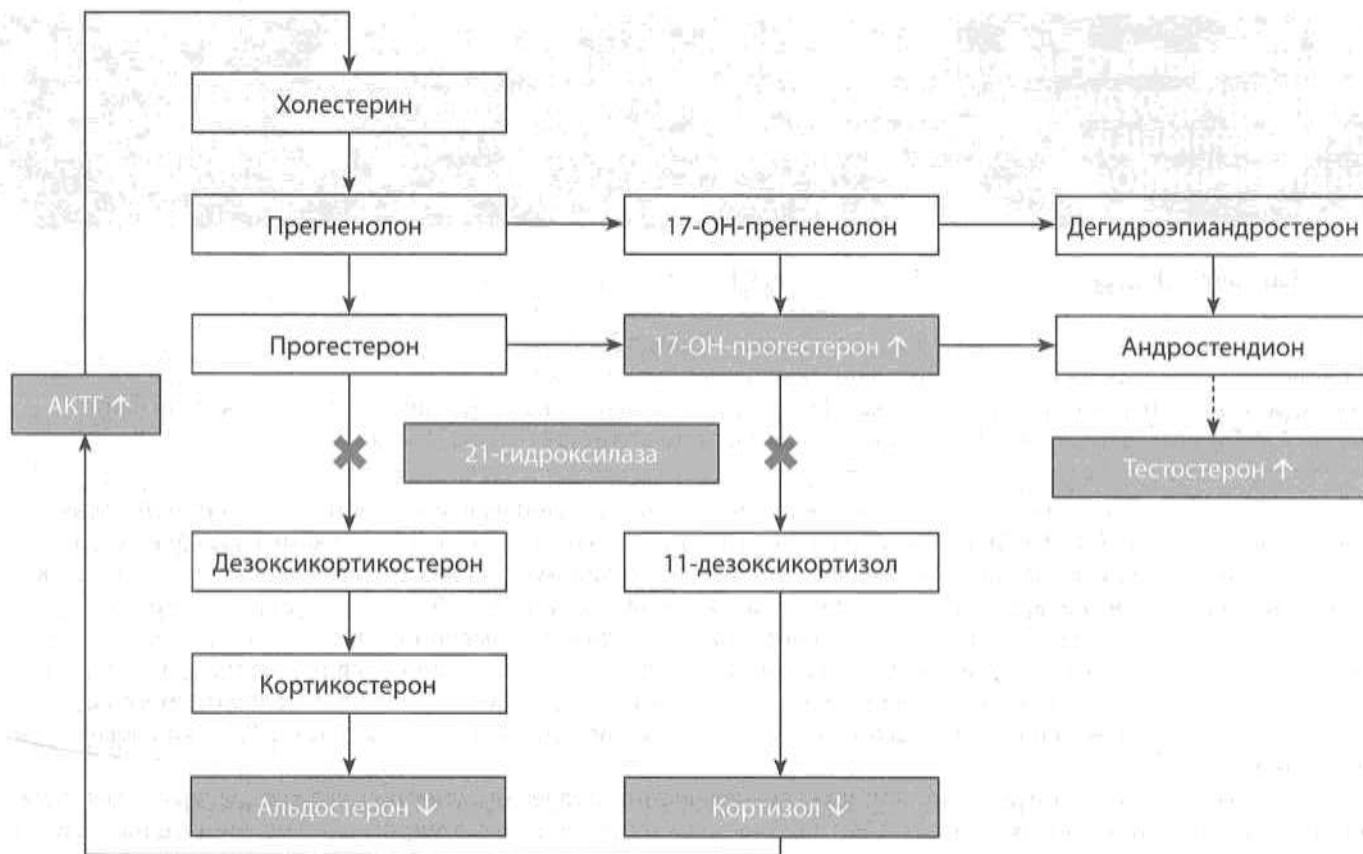


Рисунок 1. Патогенез ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников [1].

По последним данным, известно о 7 формах ВДКН, более 95% всех случаев связаны с дефицитом фермента 21-гидроксилазы [2]. При данной форме наблюдается дефицит кортизола, что по принципу отрицательной обратной связи в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники приводит к повышению уровня аденокортикотропного гормона (АКТГ) и, как следствие, к гиперплазии надпочечников (рис. 1). В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку [2, 3].

Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14 000 до 1:18 000 живых новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ, распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12 000, в целом по стране — 1:9638 живых новорожденных. Неклассическая форма данного дефицита встречается чаще — от 1:500 до 1:1000 среди общей популяции, а в некоторых изолированных этнических группах, характеризующихся высоким процентом близкородственных браков (например, евреи Ашкенази), распространенность может достигать до 1:50 до 1:100 [2, 4, 5].

Современные возможности скрининга новорожденных и вовремя начатая заместительная терапия глюко-

кортикостероидами (ГК) обеспечивают выживаемость детей с ВДКН. Неонатальный скрининг на 17-ОН-прогестерон (17-ОНП) позволяет диагностировать классические формы дефицита 21-гидроксилазы. На втором этапе скрининга предпочтительно определение мультистероидного спектра методом tandemной масс-спектрометрии [6].

Целью лечения ВДКН является восполнение дефицита кортизола путем назначения адекватных доз ГК, а при необходимости — и альдостерона, на фоне параллельной супрессии гиперсекреции АКТГ. Сложности в подборе адекватной дозы ГК с соблюдением баланса между неэффективным подавлением продукции АКТГ и ятрогенным гиперкортицизмом приводят к различного рода нарушениям, развивающимся с первых месяцев жизни и прогрессирующим с течением лет, часто приобретаая особую клиническую значимость. При недостаточной дозе ГК может наблюдаться отсутствие адекватного подавления АКТГ, что приводит к гиперандрогении и росту образований в ткани надпочечников. Терапия, направленная на нормализацию АКТГ, зачастую приводит к передозировке ГК и связанным с ней рискам и осложнениям, таким как низкий конечный рост, ожирение, нарушение минеральной плотности костной ткани, бесплодие, сердечно-сосудистые заболевания, а также снижение качества жизни [7, 8]. Патогенез метаболических нарушений при классических формах дефицита 21-гидроксилазы представлен на рисунке 2.

В исследовании Arlt W. и соавт. у 203 пациентов с ВДКН была подтверждена высокая распространенность метаболических нарушений, таких как ожирение (с частотой 41% случаев), избыточная масса тела (37%),

гиперхолестеринемия (46%), инсулинорезистентность (29%), остеопения (40%) и остеопороз (7%) [7]. Схожие данные были получены и в российском исследовании 55 пациентов с классическими формами ВДКН в возрасте от 18 до 60 лет, в котором ИМТ ≥ 25 кг/м² встречался у 56% женщин и 47% мужчин, аналогично дислипидемия в 69 и 50%, артериальная гипертензия — в 10 и 14%, а нарушения углеводного обмена — в 17 и 7% случаев [8].

Современное понимание проблемы ожирения встречается все чаще и чаще и говорит о том, что развитие тяжелых (морбидных) форм ожирения у пациентов с ВДКН связано не только с приемом высоких доз ГК, но и с нарушениями пищевого поведения и, таким образом, носит смешанный характер, в том числе и алиментарный. Сложный комбинированный генез сопутствующей коморбидной патологии у данной группы пациентов требует особых подходов в терапевтической стратегии, а отсутствие адекватного лечения приводит к декомпенсации основного заболевания, что требует увеличения доз ГК, образуя порочный круг. Таким образом, значимое снижение веса в комплексном лечении пациентов с ВДКН и ожирением играет одну из ведущих ролей.

В настоящее время доказанно эффективным методом лечения ожирения, особенно морбидных форм, является бариатрическая хирургия. По ключевому механизму действия бариатрические вмешательства делят на преимущественно рестриктивные (рукавная резекция желудка) и преимущественно гипоабсорбтивные (одноанастомозное желудочное шунтирование, гастрощунтирование по Roux-en-Y и другие) [9].

Бариатрическая хирургия не только приводит к значительному снижению веса, но и позволяет длительно удерживать достигнутые результаты под регулярным наблюдением и контролем эндокринолога, а также при выполнении послеоперационных рекомендаций. В доступной современной зарубежной литературе описан

лишь единичный опыт выполнения бариатрической операции у пациентки с ВДКН. В 2017 г. группа исследователей из Клинического центра Национального института здоровья, Бетесда, Мэриленд, США во главе с Ashwini Mallarra опубликовала положительные результаты выполнения лапароскопической рукавной резекции пациентке с морбидным ожирением (МО) и ВДКН. Авторы отметили, что на фоне значительного снижения веса после операции удалось достигнуть снижения дозы принимаемых ГК, а именно доза гидрокортизона была снижена на 34% через 15 мес после операции [10]. В отечественной литературе мы не встретили подобного опыта.

Вашему вниманию представлен клинический случай успешного выполнения лапароскопической рукавной резекции желудка у пациентки с ВДКН и МО, ассоциированным с приемом ГК, а также нарушениями пищевого поведения.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка А., 31 год, с диагностированной на первом году жизни сольтертяющей формой ВДКН поступила в центр метаболической и бариатрической хирургии (г. Воронеж) с целью хирургического лечения морбидного ожирения.

При поступлении жалобы на избыточную массу тела, периодические отеки голеней, ощущение тяжести в нижних конечностях, периодические боли в позвоночнике, боль при движении в правом коленном суставе (в анамнезе повреждение крестообразной связки), одышку при интенсивной физической активности (подъем на 3 этаж), отсутствие менструаций в течение длительного периода, частый пищевой дискомфорт, связанный с погрешностями в питании, быструю утомляемость, психологический и физический дискомфорт, снижение качества жизни, связанные с избыточной массой тела.

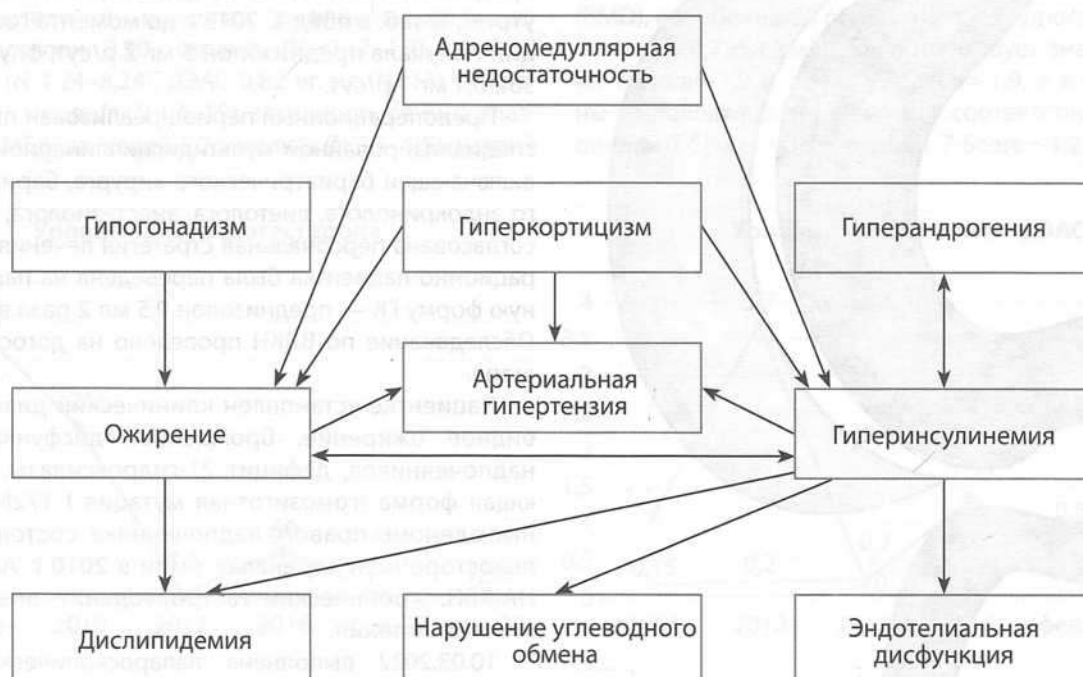


Рисунок 2. Патогенез метаболических нарушений при классических формах дефицита 21-гидроксилазы.

Страдает ожирением с детства. Интенсивное увеличение массы тела в течение последних 4 лет. Течение заболевания прогрессирующее. Увеличение массы тела связывает с малоподвижным образом жизни, приемом ГК в связи с сопутствующей патологией (ВДКН), избыточным и нерегулярным питанием. По результатам анкетирования (Голландский опросник пищевого поведения DEBQ) у пациентки выявлен смешанный тип нарушения пищевого поведения с преобладанием эмоциогенного компонента. Также при подготовке к операции проведена оценка качества жизни с помощью опросника SF-36.

Максимальный вес 110 кг наблюдался на момент первичного обращения. Неоднократно предпринимала организованные попытки консервативного снижения массы тела, включая различные диеты, занятия спортом, психотерапию. Максимальный эффект — снижение веса на 10 кг с последующим рикошетным восстановлением массы тела с избытком. В предоперационном периоде проведена коррекция питания путем разработки индивидуальной гипокалорийной диеты под руководством бариатрического эндокринолога, диетолога. Удалось достичь снижения массы тела на 4 кг (3,6% исходной массы тела).

На момент оперативного лечения рост пациентки 157 см, масса тела 106 кг, ИМТ=43 кг/м². «Идеальная» масса тела: 57 кг. Избыточная масса тела: 49 кг.

Из анамнеза известно, что ВДКН выявлена при рождении на основании характерной клинической картины, подтверждена генетическим исследованием, в связи с чем сразу была начата заместительная терапия ГК. В 1994 и 2007 г. были выполнены операции феминизирующей пластики. В 2007 г. установлен диагноз: аменорея I, была назначена заместительная гормональ-

ная терапия Фемостоном 1/10 и 2/10 в дальнейшем без положительного эффекта. По данным УЗИ органов малого таза матка нормальных размеров. С 1994 г. по 2016 г. ежегодно наблюдалась и обследовалась на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Были неоднократно зафиксированы значительные повышения уровней инсулина, индекса НОМА, 17-ОНП, тестостерона, прогестерона, андростендиона, пониженный уровень дигидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), лютеинизирующего гормона (ЛГ) ввиду нерегулярного приема пациенткой назначенных препаратов.

На этом фоне в 2008 г. отмечено развитие осложнений: по данным денситометрии установлены признаки остеопении, при МСКТ выявлена вторичная аденома дистального отдела латеральной ножки правого надпочечника размерами 3,5×3,0×2,8 см. При динамическом наблюдении в 2010 г. зарегистрировано увеличение размеров образования (3,92×3,2×3,1 см), а также появление еще двух образований в толще правого надпочечника и 4 образований в теле левого надпочечника размерами от 18×16×18 мм до 42×29×39 мм. В связи с наличием объемных образований обоих надпочечников высокой нативной плотности (до 20НУ) с наличием зон некроза в левом надпочечнике, отрицательной динамикой размеров образований, сложностью достижения компенсации ВДКН, требующей назначения высоких доз ГК, сопровождающейся выраженной прибавкой массы тела, рассматривался вопрос о проведении двусторонней адреналэктомии. Учитывая индивидуальные высокие риски, принято решение воздержаться от проведения одномоментной двусторонней адреналэктомии, так как развитие абсолютной надпочечниковой недостаточности в условиях отказа от приема заместительной терапии ГК неминуемо приведет к летальному исходу. В 2010 г. была выполнена левосторонняя адреналэктомия, назначена заместительная гормональная терапия — преднизолон 5 мг 2 р/сут, флудрокортизон 0,1 мг ½ таб. утром, ¼ таб. в обед. С 2013 г. до момента госпитализации получала преднизолон 5 мг 2 р/сут, флудрокортизон 0,1 мг 1 р/сут.

Предоперационный период реализован при участии специализированной мультидисциплинарной команды, включающей бариатрического хирурга, бариатрического эндокринолога, диетолога, анестезиолога, совместно согласована персональная стратегия лечения. Предоперационно пациентка была переведена на парентеральную форму ГК — преднизолон 0,5 мг 2 раза в сутки в/м. Обследование по ВДКН проведено на догоспитальном этапе.

Пациентке установлен клинический диагноз: Морбидное ожирение. Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма (гомозиготная мутация I 172N). Вторичные аденомы правого надпочечника, состояние после левосторонней адреналэктомии в 2010 г. Аменорея I. НАЖБП. Хронический гастродуоденит, вне обострения. Остеопения.

10.03.2022 выполнена лапароскопическая рукавная резекция желудка (рис. 3) по стандартной методике. После мобилизации большой кривизны желудка от уровня привратника и до угла Гиса в проксимальном

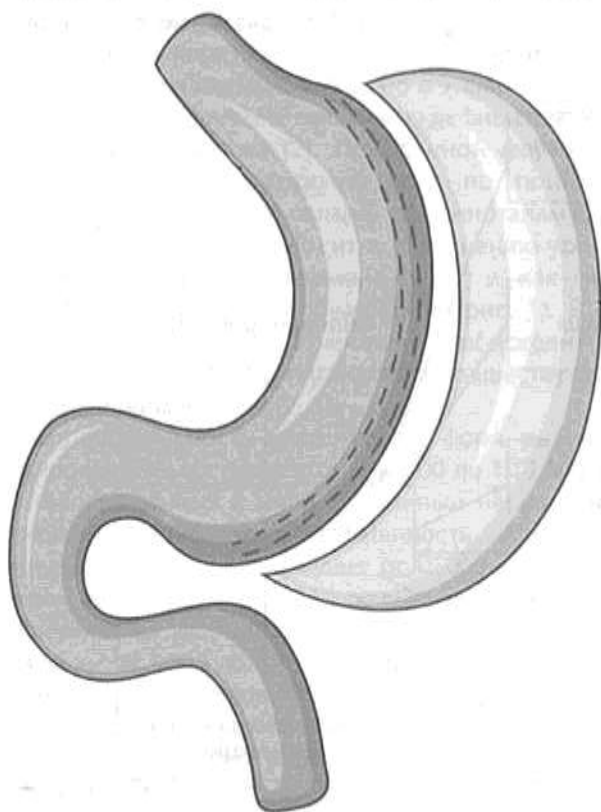


Рисунок 3. Лапароскопическая рукавная резекция желудка.

направлении произведена аппаратная продольная резекция желудка на зонде 39Fr с использованием 4 60-мм картриджей. Далее линия резекции укрыта непрерывным погружным швом на всем протяжении. Операционное время составило 65 минут, кровопотеря 10 мл.

Во время анестезиологического пособия использовался дексаметазон 4 мг внутривенно однократно. В течение 2 ч пациентка находилась в реанимационном отделении, после чего активизирована, переведена в палату стационара и начала пероральный прием жидкостей.

На следующий день больная возобновила прием гормональных препаратов в дооперационных дозах. Выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение через 48 ч после операции. Послеоперационные рекомендации включали прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) — эзомепразол, специализированных мультивитаминовых комплексов, препаратов кальция (Кальция цитрат) и железа (Феррум Лек).

Первая плановая консультация через 3 мес после операции (16.06.2022 г.). По результатам обследования выявлен латентный железодефицит — 6,6 мкмоль/л (N 9,0–30,4), недостаточность витамина D — 26 нг/мл (N 30–100). Вес на момент наблюдения составил 87 кг, потеря веса 19 кг, процент потери избыточной массы тела (%EWL) — 42,8%.

Была скорректирована терапия: снижена доза ИПП до 20 мг утром натошак, назначен витамин D по 50 000 ЕД в неделю — 2 мес, затем по 20 000 ЕД в неделю на протяжении месяца; увеличена доза препаратов железа в виде приема через день 100 и 200 мг. На фоне снижения массы тела было принято решение снизить дозу преднизолона, принимаемую вечером, до 2,5 мг, утренняя доза 5 мг и доза Кортинефф 0,1 мг утром оставлены прежние.

При следующем плановом визите через 4 мес (7 мес после операции) вес пациентки составил 74 кг, снижение массы тела 32 кг, %EWL — 72,1% (рис. 4).

По результатам гормонального исследования все показатели в пределах референсных значений: тестостерон 0,50 нмоль/л (N 0,47–1,7), 17-ОНП 1,58 нг/мл (N 1,24–8,24), ДЭАС 0,82 нг/мл (N <13), андростендион 15 нмоль/л (N 1,6–19), активность ренина плазмы 39,6 мкМЕд/мл, калий 5,2 ммоль/л (N 3,5–5,5), натрий

График потери лишнего веса

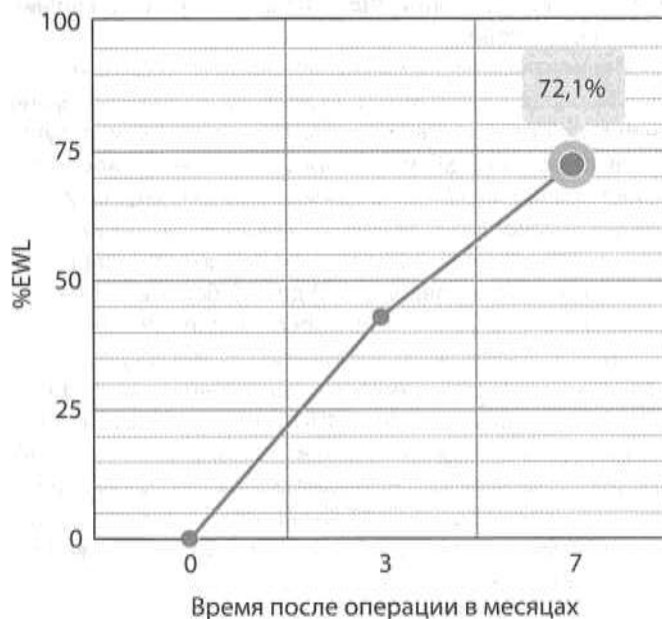
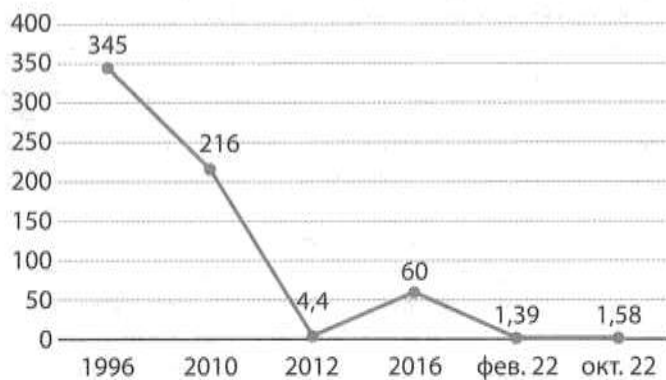


Рисунок 4. График снижения массы тела за 7 месяцев после операции, %EWL.

142 ммоль/л (N 136–145), что говорит о компенсации заболевания. На графиках представлена динамика изменения уровня гормонов крови с 1996 г. (рис. 5.1, 5.2).

По результатам биохимического исследования крови показатели в пределах нормы, уровень сывороточного железа на фоне коррекции дозы увеличился до 16 мкмоль/л (N 9,0–30,4), уровень витамина D — до 54 нг/мл (N 30–100). По результатам фиброгастроскопии застойная гастропатия без клинических проявлений, скрининг на *Helicobacter pylori* отрицательный. Также была проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника и левого бедра. По результатам исследования бедро-спина наименьшие значения минеральной плотности кости (BMD), измеренные в области левое бедро/все бедро, составляют 0,795 г/см³, что соответствует значению оценки T-Score=-1,9 и оценки Z-Score=-1,9, а в области спины составляют 0,918 г/см³, что соответствует значению оценки T-Score=-1,2 и оценки Z-Score=-1,2. Эти данные

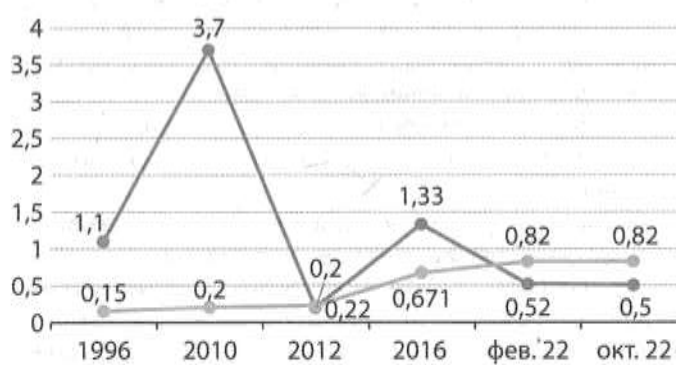
Уровни 17-ОН прогестерона



5.1

—●— 17-ОН-прогестерон, нг/мл

Уровни тестостерона и ДЭАС



5.2

—●— Тестостерон, нмоль/л —●— ДЭАС, нг/мл

Рисунок 5. Динамика изменений уровней 17-ОНП (5.1), тестостерона, ДЭАС (5.2).

соответствуют признакам остеопении. По результатам УЗИ органов брюшной полости отмечено уменьшение размеров печени.

Пациентка отмечает улучшение качества жизни после проведенной бариатрической операции на фоне значительного снижения веса. При сравнении результатов опросника SF-36, который пациентка заполнила перед хирургическим лечением, а также спустя 7 мес после, отмечается увеличение показателей по шкалам: физическое функционирование с 40 до 70 баллов, ролевое функционирование с 80 до 100 баллов, интенсивность боли с 43 до 51 балла, общее состояние здоровья с 12 до 15 баллов, жизненная активность с 55 до 60 баллов, психическое здоровье с 35 до 40 баллов. Была скорректирована терапия: ИПП 20 мг, переход на курсовой прием (2 нед прием препарата, 2 мес перерыв), специализированные мультивитамины 1 капсула в день, увеличена доза препаратов кальция до 2000 мг в сутки, доза витамина D по 3000 ЕД в сутки, препараты железа по 100 мг ежедневно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Появление скрининга новорожденных и, как следствие, раннее начало заместительной гормональной терапии у детей с ВДКН позитивно отразилось на прогнозе и выживаемости у данной группы пациентов. Ключевым звеном в терапии этой патологии является восполнение дефицита кортизола и альдостерона путем рациональной своевременной коррекции дозировок ГК, что является весьма сложной задачей. Заместительная терапия при этом проводится пожизненно, а ее объем должен быть адекватен факторам, влияющим на фармакокинетику препаратов. И все же имеющиеся в настоящее время лекарственные средства не способны в полной мере воспроизвести физиологическую суточную секрецию. Вследствие этого большинство больных как в детском/подростковом, так и во взрослом возрасте сталкиваются с рядом осложнений терапии ГК. Среди наиболее частых наблюдаются прогрессирующее ожирение и метаболический синдром.

Известно, что метаболический синдром способен влиять на метаболизм кортизола. Показано, что клиренс кортизола обратно пропорционален чувствительности к инсулину, а наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) также связано с повышенным клиренсом кортизола [10, 11]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что улучшение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение выраженности стеатогепатоза, что происходит при снижении веса, несомненно, позитивно отражается на фармакокинетики гормональных препаратов и снижает пороговые значения минимально эффективной дозы.

Достижение указанных целей может быть реализовано за счет борьбы с ожирением, осложняющим течение основного заболевания. В этом аспекте одним из наиболее эффективным инструментов может выступать бариатрическая хирургия, что подтверждает описанный нами клинический случай. Тем не менее важной особенностью ведения пациентов с данной патологией является опасность возникновения острой надпочечниковой недостаточности в условиях стрессовых ситу-

аций, к коим, безусловно, относится хирургия. Поэтому разработка и реализация правильной стратегии лечения у пациентов данной группы возможны только благодаря слаженной работе мультидисциплинарной команды — бариатрический хирург, бариатрический эндокринолог, анестезиолог.

С точки зрения выбора типа бариатрического вмешательства у пациентов с ВДКН, на наш взгляд, стоит отдать предпочтение видам операций без гипоабсорбтивного компонента, оптимально — продольной резекции желудка. Ввиду отсутствия достоверных данных по изменению фармакокинетики гормональных препаратов на фоне проведения шунтирующих операций не исключено, что ключевой эффект данных процедур теоретически может усугубить течение основного заболевания из-за увеличения дозы ГК за счет снижения их абсорбции.

Полученный у данной пациентки результат в виде достижения компенсации заболевания, а также снижения дозы ГК демонстрирует влияние сопутствующих заболеваний, а именно МО на тяжесть течения основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует возможность выполнения бариатрических вмешательств у пациентов с ВДКН и МО. При правильной периоперационной организации всех этапов лечения с участием бариатрической группы в составе эндокринолога, анестезиолога-реаниматолога, диетолога, хирурга и полноценной подготовке больного соотношение потенциальной пользы и потенциальных рисков бариатрической операции склоняется в выгодную для пациента сторону. Данное наследственное заболевание не должно рассматриваться как противопоказание к проведению бариатрической операции при имеющемся МО, однако выполняться хирургические вмешательства у таких больных должны лишь в крупных бариатрических центрах с максимальным всесторонним опытом в метаболической медицине.

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. Зацепина Е.А., Самойлов В.С. — концепция и дизайн исследования; Зацепина Е.А., Новичихина Е.Е. — сбор и обработка материала; Зацепина Е.А., Новичихина Е.Е., Самойлов В.С., Степаненко А.В. — клинический материал; Зацепина Е.А., Степаненко А.В. — анализ полученных данных, написание текста; Самойлов В.С., Волюнкина А.П. — редактирование и финальное утверждение рукописи. 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. Данные пациента деидентифицированы, информированное согласие пациента на публикацию клинического случая получено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамьян Л.В., и др. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром): клинические рекомендации // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 345-382. [Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345-382. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12787>
2. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: Дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2019. [Kareva MA. *Vrozhdennaja disfunkcija kory nadpocheknikov u detej: jepidemiologija, geneticheskaja osnova, personalizirovannyj podhod k diagnostike i lecheniju, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ja* [dissertation]. Moscow; 2019. (In Russ.)].
3. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — №4. — С. 8-19. [Melnichenko GA, Troshina EA, Molashenko NV, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8-19. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.4.8-19
4. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №2. — С. 42-50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460242-50>
5. Kareva MA, Chugunov IS. Corrigendum to: "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline." *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2853-e2853. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab316>
6. Кунаева О.В., Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В., и др. Итоги и перспективы неонатального скрининга врожденной дисфункции коры надпочечников: региональные аспекты // *Лечение и профилактика*. — 2014. — Т. 9. — №1. — С. 10-15. [Kunaeva OV, Zernova LJu, Kovalenko TV, et al. Itogi i perspektivy neonatal'nogo skrininga vrozhdennoj disfunkcii kory nadpocheknikov: regional'nye aspekty. *Lechenie i profilaktika*. 2014;9(1):10-15. (In Russ.)].
7. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5110-5121. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0917>
8. Сазонова А.И., Трошина Е.А., Молашенко Н.В. Метаболические нарушения у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2012. — Т. 58. — №5. — С. 3-9. [Sazonova AI, Troshina EA, Molashenko NV. Metabolic disorders in the adult patients presenting with congenital adrenal hyperpl. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):3-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20125853-9>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №1. — С. 5-99. [Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities." *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12714>
10. Mallappa A, Nella AA, Kumar P, et al. Alterations in hydrocortisone pharmacokinetics in a patient with congenital adrenal hyperplasia following bariatric surgery. *J Endocr Soc*. 2017;1(7):994-1001. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00215>
11. Ahmed A, Rabbitt E, Brady T, et al. A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2012;7(2):e29531 doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029531>

Рукопись получена: 02.12.2022. Одобрена к публикации: 08.01.2023. Опубликовано online: 30.04.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Зацепина Екатерина Александровна [Ekaterina A. Zatsepina]; адрес: г. Воронеж, ул. Театральная, д. 23/1, 394036, Россия [address: Teatralnaya st., 23/ 1, 394036, Voronezh, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3829-932>; e-mail: litvinovaea93@mail.ru

Самойлов Владимир Сергеевич, д.м.н., доцент [Vladimir S. Samoilov, MD, bariatric surgeon, associate professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8987-6268>; SPIN-код: 1070-5579; e-mail: vssamoylov@yandex.ru

Волынкина Анна Петровна, к.м.н., доцент [Anna P. Volynkina, PhD, endocrinologist of the highest category, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8942-6224>; e-mail: anna-volynkina@mail.ru

Степаненко Артем Владимирович [Artem V. Stepanenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9759-8381>; e-mail: stepanenko.vsmu@gmail.com

Новичихина Екатерина Евгеньевна [Ekaterina E. Novichikhina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7548-5407>; e-mail: kaitenov@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Зацепина Е.А., Самойлов В.С., Волынкина А.П., Степаненко А.В., Новичихина Е.Е. Опыт успешного выполнения лапароскопической рукавной резекции желудка для лечения морбидного ожирения у пациентки с сольтеряющей формой врожденной дисфункции коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 83-89. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13206>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zatsepina EA, Samoilov VS, Volynkina AP, Stepanenko AV, Novichikhina EA. Experience of successful laparoscopic sleeve resection of the stomach and treatment of morbid obesity in a patient with a classic form of congenital adrenal dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):83-89. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13206>

ОСОБЕННОСТИ РЕПЛИКАТИВНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ НЕЯТРОГЕННОГО ГИПЕРГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

© Р.К. Михеев^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, О.Р. Григорян¹, Е.В. Шереметьева¹, Ю.С. Абсарова¹, Н.Н. Волеводз¹, Е.В. Логинова³

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. В основе развития возраст-обусловленной патологии у женщин лежит эстрогенный дефицит, приводящий по механизму отрицательной обратной связи к формированию гипергонадотропного гипогонадизма. Существуют небезосновательные предположения о взаимосвязи гипергонадотропного гипогонадизма с репликативными (длина теломер) и биохимическими показателями у женщин с эстрогенным дефицитом как физиологического (менопаузального), так и патологического (преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ)) генеза.

ЦЕЛЬ. Изучить особенности репликативного клеточного старения (длина теломер) и биохимических показателей у женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом физиологического (менопауза) и патологического генеза (ПНЯ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России совместно с МНОЦ «МГУ им. М.В. Ломоносова» в период с 10.01.2021 г. по 01.08.2022 г.

В одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 110 женщин (20–75 лет).

Группа 1: 26 женщин, принимавших менопаузальную гормональную терапию (МГТ) ≥ 5 лет в дозе эстрогенового компонента 1; 2 мг.

Группа 2: 27 участниц с физиологической менопаузой без МГТ.

Группа 3: 33 пациентки с ПНЯ, получавших гормональную заместительную терапию (ГЗТ) половыми стероидами.

Группа 4: 24 здоровых женщины репродуктивного возраста без ГЗТ.

Пациенткам проведены лабораторный генетический (длина теломер лейкоцитов), биохимический анализы.

Экстракция ДНК проведена набором Qiagen DNA blood mini kit (Германия). Предварительно забраный биоматериал (кровь) была консервирован с помощью раствора Ficoll. Оценка длины теломер лейкоцитов проведена методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (алгоритм Flow-fish). Статистический анализ выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26,0 для Windows).

РЕЗУЛЬТАТЫ.

1. Пациентки в физиологической менопаузе и на МГТ имели более высокий уровень ХС ЛПВП ($p < 0,006$).
2. Пациентки с ПНЯ наиболее склонны к повышению уровня креатинина сыворотки крови ($p < 0,001$).
3. Пациентки репродуктивного возраста без патологии имели достоверно наиболее высокую длину теломер ($p < 0,001$).
4. Уровень фолликулостимулирующего гормона умеренно отрицательно ($r = -0,434$) коррелирует с длиной теломер лейкоцитов у женщин ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Группы пациенток с ПНЯ являются наиболее уязвимыми с точки зрения репликативных (длина теломер) и биохимических предикторов возраст-обусловленной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопауза; преждевременная недостаточность яичников; теломеры; биохимический анализ; ФСТ.

FEATURES OF AGING REPLICATIVE AND BIOCHEMICAL ASPECTS AMONG FEMALES WITH NON-IATROGENIC HYPERGONADOTROPIC HYPOGONADISM

© Robert K. Mikheev^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Olga R. Grigoryan¹, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Yulia S. Absatarova¹, Natalya N. Volevodz¹, Ekaterina V. Loginova³

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

BACKGROUND: Estrogenic deficiency is the basic condition of human ageing that leads to hypergonadotropic hypogonadism. The existence of correlation between hypergonadotropic hypogonadism, replicative (leukocyte telomere length) and biochemical data is widely supposed among females with physiological (menopausal) and pathological (primary ovarian insufficiency) estrogenic deficiency is not unreasonable.

AIM: To evaluate features of replicative (telomere length) and biochemical (metabolic syndrome) ageing markers among females with physiological (menopausal) and pathological (primary ovarian insufficiency) estrogenic deficiency.

MATERIALS AND METHODS: Research has been provided in collaboration between Endocrinology Research Centre of the Russian Ministry of Health and Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Centre in the period since 10.01.2021 until 01.08.2022.

110 females (20-75y.o.) have participated in the present research.

Group 1: 26 females receiving menopausal hormonal therapy (MHT) \geq 5 years with 0,5; 1; 2 mg estrogenic component.

Group 2: 27 females in physiological menopause without MHT

Group 3: 33 females with primary ovarian insufficiency and receiving sex-steroid replacement therapy.

Group 4: 24 healthy reproductive age females without sex-steroid replacement therapy.

Patients have undergone laboratory genetic (leucocyte telomere length), biochemical analyses.

DNA extraction — with Qiagen DNA blood mini kit (Germany). Biological material was cito conserved with Ficoll solution.

Leukocyte telomere length — with real-time polymerase chain reaction PCR (Flow-fish).

Soft program IBM SPSS Statistics (version 26,0 for Windows) has been used for stational analysis.

RESULTS.

1. Menopausal females receiving MHT were inclined to highest HDL-P levels ($p < 0,006$).

2. Females with primary ovarian insufficiency were inclined to relatively highest serum creatinine level ($p < 0,001$).

3. Reproductive age females had relatively highest telomere length ($p < 0,001$).

4. FSH level correlates negatively and moderately ($\rho = -0,434$) leukocyte telomere length ($p < 0,001$) among females.

CONCLUSION: Females with premature ovarian insufficiency are most sensible to ageing due to features of replicative and biochemical markers.

KEYWORDS: menopause; premature ovarian insufficiency; telomeres; biochemical analysis; FSH.

ОБОСНОВАНИЕ

Проблема определения статистически достоверных маркеров женского старения и поиска anti-ageing терапии на протяжении многих столетий находится не только в зоне «infotainment» (с англ. «information» — информация + «entertainment» — развлечение), но и в центре внимания международного научно-медицинского сообщества. За последние 100 лет достижения научно-технического прогресса позволили добиться увеличения качества и длительности средней продолжительности жизни женщин, что отражено в соответствии с критериями шкалы Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW + 10) [1]. Одним из последствий такого рода смещения является то, что значительный процент женщин в развитых странах проводят практически треть своей жизни не только в состоянии менопаузы, но и в группе риска эстроген-дефицитной патологии (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, деменция, остеопороз и т.д.) [2–4]. В свете современной парадигмы «здорового старения» ребром встает вопрос о разработке клинко-диагностического сопровождения пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом неэстрогенного генеза (женщины в физиологической менопаузе, получающие/не получающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ), женщины с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), здоровые женщины репродуктивного возраста) — маркера свершившегося «выключения» эндокринной функции яичников.

Из существующего на сегодняшний момент широкого спектра теорий старения наиболее многообещающей представляется синергизм эндокринной и теломеразной теорий старения *in vivo*. Согласно первой теории, интенсивность старения связана со снижением числа и аффинности эстрогеновых рецепторов ER α и ER β на органах-мишенях [4]. Согласно другой теории, в основе старения лежит процесс дисфункции фермента теломеразы и укорочения теломер (от др.-греч. «τέλος» — конец + «μέρος» — часть) — концевых структур ДНК, имеющих в своем составе тандемные повторы нуклеотидных последовательностей TTAGGG на 3'-конце [5]

Кроме того, одним из аргументов в пользу существования оси «эстроген-теломераза-теломеры» является исследование, проведенное Gaydosh, Lauren и соавт. (2020) и доказавшее статистически значимое протективное влияние эстрогенов на длину теломер *in vitro* и *in vivo* [6].

Авторы настоящего исследования выдвигают гипотезу, в рамках которой утверждается взаимосвязь между выраженностью гипергонадотропного гипогонадизма и фактом приема МГТ/гормональную заместительную терапию (ГЗТ), с одной стороны, и длиной теломер — с другой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности маркеров репликативного клеточного старения (длина теломер) и биохимических показателей у женщин с неэстрогенными формами гипергонадотропного гипогонадизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России совместно с МНОЦ «МГУ им. М.В. Ломоносова» в период с 10.01.2021 г. по 01.08.2022 г.

Изучаемые популяции

В одномоментном сравнительном исследовании всего приняли участие 110 женщин в возрасте 20–75 лет.

Группа 1: 26 пациенток в физиологической менопаузе, получавших МГТ \geq 5 лет в дозе эстрогенового компонента 1; 2 мг.

Группа 2: 27 пациенток в физиологической менопаузе, не получавших МГТ.

Группа 3: 33 участницы с ПНЯ, получавших ГЗТ половыми стероидами.

Группа 4: 24 здоровые женщины репродуктивного возраста в возрасте 20–49 лет, не получающие ГЗТ.

Исследуемые популяции пациентов**I. Пациентки в состоянии физиологической менопаузы, получающие МГТ более 5 лет (по данным медицинской документации), в т.ч. пациентки в дозе эстрогенового компонента 0,5; 1; 2 мг \geq 15 лет (основная группа 1).**

Критерии включения: пациентки женского пола паспортного возраста 50–75 лет, находящиеся в состоянии гипергонадотропного гипогонадизма вследствие физиологической менопаузы длительностью не менее 5 лет. Получение заместительной терапии половыми стероидами в дозе эстрогенового компонента 1; 2 мг более 5 лет — по данным медицинской документации. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

Критерии исключения

1. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе.
 - 1.1. После перенесенных хирургических вмешательств.
 - 1.2. После перенесенной химиотерапии.
 - 1.3. После перенесенной лучевой терапии.
 - 1.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
2. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе.
 - 2.1. Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза).
 - 2.2. Нарушения функции щитовидной железы.
 - 2.3. Наличие официально задокументированных психических расстройств.
 - 2.4. Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований.
 - 2.5. Нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2 типов).
 - 2.6. Сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА)).
3. Другие физиологические состояния репродуктивной системы.

Способ формирования выборки — произвольный.

II. Участницы в состоянии физиологической менопаузы, без МГТ (группа сравнения 1).

Критерии включения: пациентки женского пола паспортного возраста 50–75 лет, находящиеся в состоянии гипергонадотропного гипогонадизма вследствие физиологической менопаузы длительностью не менее 5 лет; никогда не получавшие заместительную терапию половыми стероидами по данным медицинской документации. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

Критерии исключения

1. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе.
 - 1.1. После перенесенных хирургических вмешательств.
 - 1.2. После перенесенной химиотерапии.
 - 1.3. После перенесенной лучевой терапии.
 - 1.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.

2. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе.
 - 2.1. Наличие аутоиммунной менопаузы в анамнезе (в исходе первичной недостаточности яичников).
 - 2.2. Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза).
 - 2.3. Нарушения функции щитовидной железы.
 - 2.4. Наличие официально задокументированных психических расстройств.
 - 2.5. Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований.
 - 2.6. Нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2 типов).
 - 2.7. Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА).
3. Другие физиологические состояния репродуктивной системы.

Способ формирования выборки — произвольный.

III. Пациентки с установленным диагнозом «Преждевременная недостаточность яичников», получающие ГЗТ половыми стероидами >5 лет (основная группа 2).

Критерии включения: пациентки женского пола паспортного возраста <40 лет, находящиеся в состоянии аменореи длительностью не менее 5 лет; подтвержденный медицинской документацией факт получения заместительной терапии половыми стероидами в дозе эстрогенового компонента 1; 2 мг. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

Критерии исключения

1. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе.
 - 1.1. После перенесенных хирургических вмешательств.
 - 1.2. После перенесенной химиотерапии.
 - 1.3. После перенесенной лучевой терапии.
 - 1.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
2. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе.
 - 2.1. Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза).
 - 2.2. Нарушения функции щитовидной железы.
 - 2.3. Наличие официально задокументированных психических расстройств.
 - 2.4. Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований.
 - 2.5. Нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2 типов).
 - 2.6. Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА).
3. Другие физиологические состояния репродуктивной системы.
 - 3.1. Беременность.
 - 3.2. Период грудного вскармливания.

Способ формирования выборки — произвольный.

IV. Здоровые женщины репродуктивного возраста без заболеваний репродуктивной системы, не получающие ГЗТ (группа сравнения 2).

Критерии включения: пациентки женского пола паспортного возраста 20–49 лет с сохраненным менструальным циклом; уровень ФСГ в фолликулярную фазу — в пределах 2,0–11,6 МЕ/л, в лютеиновую фазу — в пределах 1,4–9,6 МЕ/л. Все пациентки подписывали информированное согласие на проведение обследования и консультирование.

Критерии исключения

1. Наличие физиологической менопаузы в анамнезе.
2. Наличие ятрогенной менопаузы в анамнезе.
 - 2.1. После перенесенных хирургических вмешательств.
 - 2.2. После перенесенной химиотерапии.
 - 2.3. После перенесенной лучевой терапии.
 - 2.4. После комбинированного лечения из вышеперечисленных выше методов.
3. Наличие сопутствующей патологии в анамнезе.
 - 3.1. Наличие аутоиммунной менопаузы в анамнезе (в исходе первичной недостаточности яичников).
 - 3.2. Эстроген-зависимые заболевания и патологические состояния (гиперплазия эндометрия, миома матки, все формы эндометриоза).
 - 3.3. Нарушения функции щитовидной железы.
 - 3.4. Наличие официально задокументированных психических расстройств.
 - 3.5. Наличие официально задокументированных злокачественных новообразований.
 - 3.6. Нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия венозной плазмы натощак, сахарный диабет 1 и 2 типов).
 - 3.7. Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ОНМК, ТЭЛА).
4. Другие физиологические состояния репродуктивной системы.
 - 4.1. Беременность.
 - 4.2. Период грудного вскармливания.

Способ формирования выборки — произвольный.

Описание вмешательства

Пациенткам проведен лабораторный генетический (длина теломер лейкоцитов), биохимический анализы.

Экстракция ДНК проведена набором Qiagen DNA blood mini kit (Германия). Консервация биоматериала проводилась после забора cito с применением раствора Ficoll.

Оценка длины теломер лейкоцитов — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (алгоритм Flow-fish).

Дизайн исследования

Оригинальное активное одномоментное сравнительное.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics (version 26,0 for Windows).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3].

Сравнение исследуемых групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки.

Сравнение исследуемых групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Корреляционная связь оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (№11 от 22.07.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Пациентки с ПНЯ наиболее склонны к повышению уровня креатинина сыворотки крови (69,7 [63,6–72,2], $p < 0,001$).
2. Пациентки репродуктивного возраста без патологии в анамнезе имели достоверно наиболее высокую длину теломер (10,8 [10,0–13,1] кБ, $p < 0,001$).
3. Уровень ФСГ умеренно отрицательно ($r = -0,434$) коррелирует с длиной теломер лейкоцитов у женщин ($p < 0,001$).

Статистически значимое распределение пациентов из задействованных в исследовании групп по возрасту наглядно представлено в табл. 1 и на рис. 1. Наиболее молодыми пациентками являются девушки с ПНЯ.

Статистически значимый возраст наступления физиологической менопаузы у пациенток соответствует общепопуляционным значениям. Представители группы 4 в связи с сохранной репродуктивной функцией в данном случае исключены из сравнения (табл. 2).

В соответствии с вышеуказанными данными наиболее высокая и статистически значимая длина теломер (10,8 [10,0–13,1] кБ, $p < 0,001$) отмечается у пациенток репродуктивного возраста без патологии в анамнезе. На втором месте — пациентки с ПНЯ (10,0 [7,9–10,7] кБ, $p < 0,001$). Значимо сопоставимая длина теломер ($p < 0,001$) выявлена у пациенток в состоянии физиологической менопаузы, получающих/не получающих МГТ (табл. 3).

Согласно табл. 4, ни в одной группе пациенток с ятрогенным гипергонадотропным гипогонадизмом статистически значимых данных за распределение индекса массы тела так и не было получено ($p = 0,5$).

Таблица 1. Анализ возраста в исследуемых группах

Показатель	Категории	Возраст, лет			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	60	55–63	26	<0,001*
	группа 2	58	54–62	27	P _{гр 3-гр 1} <0,001
	группа 3	36	29–39	33	P _{гр 4-гр 1} <0,001
					P _{гр 5-гр 1} <0,001
					P _{гр 3-гр 2} <0,001
	группа 4	36	30–40	24	P _{гр 4-гр 2} <0,001
					P _{гр 5-гр 2} <0,001
					P _{гр 5-гр 3} =0,009
					P _{гр 5-гр 4} =0,014

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

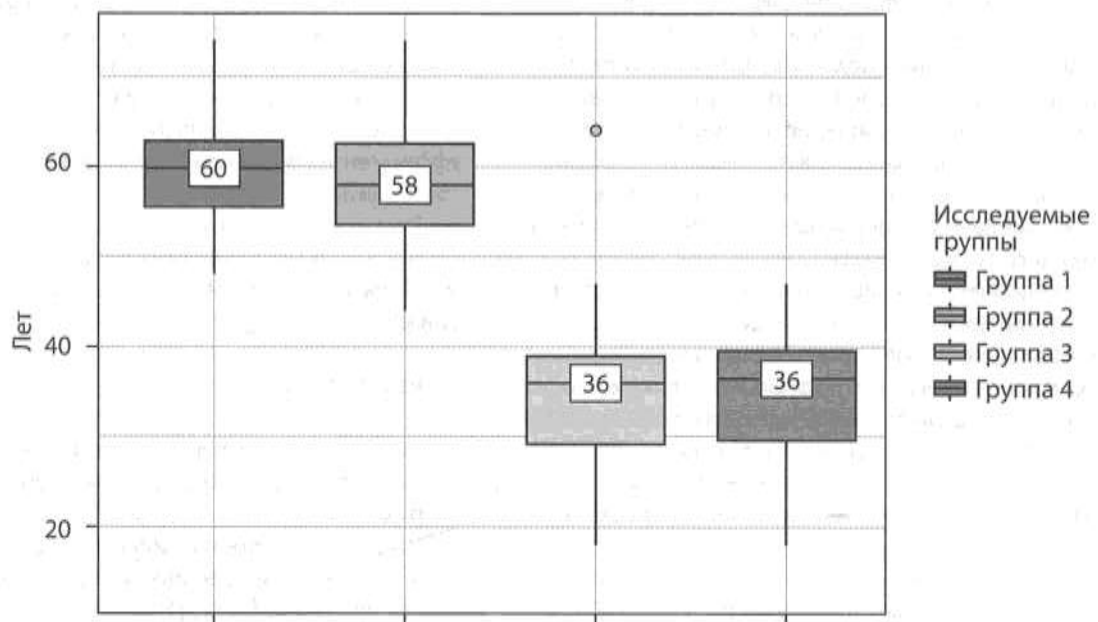


Рисунок 1. Анализ возраста в исследуемых группах.

Согласно табл. 5, у пациенток во всех группах отмечались статистически значимые сопоставимые показатели САД (**p<0,001**).

Пациентки в физиологической менопаузе продемонстрировали более высокую склонность к нарушениям углеводного обмена, что объясняется хронологическим возрастом (**p<0,043**) (табл. 6).

Статистически значимой склонности к наличию гипотиреоза и соответствующему лабораторному смещению уровня ТТГ (p=0,9) не наблюдалось (p=0,8) ни в одной из групп пациенток (табл. 7, 27).

В рамках оценки показателей мочевины ни в одной из групп пациенток не обнаружено статистически значимых данных (p=0,08); отмечаются достоверные данные за повышение уровня креатинина при ПНЯ (**p<0,001**) (табл. 8, 9).

По данным табл. 10, 11 статистически значимых различий по повышению уровня общего (p=0,2) и прямого (p=0,8) билирубина ни в одной из групп испытуемых обнаружено не было.

По результатам, обозначенным в табл. 12, 13, 14, сравнения уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) и гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ) выявлена статистически значимая

закономерность повышения АЛТ (**p<0,001**), у пациенток репродуктивного возраста без ГЗТ. Отмечается склонность к интерференции («взаимоналожению») разброса показателей АЛТ (**p<0,001**), ГГТ (**p<0,001**).

По данным оценки липидного профиля у пациенток репродуктивного возраста без ГЗТ отмечаются наиболее высокие и статистически значимые показатели триглицеридов (табл. 15, **p<0,003**), относительно более широкий интерквартильный разброс показателей уровня фосфатазии (табл. 21, **p<0,001**), наиболее низкие уровни витамина D (табл. 22, **p<0,001**) и калия (табл. 24, **p=0,007**). У пациенток в физиологической менопаузе и на МГТ отмечался более высокий уровень ХС ЛПВП (табл. 16, **p=0,006***).

По данным оценки антропометрических показателей (рост, вес) у пациенток во всех группах отмечалась статистически значимая интерференция («взаимоналожение») показателей интерквартильного размаха (табл. 29, 30, **p<0,001**).

Статистически значимых показателей уровня общего холестерина (табл. 17, p=0,3), ХС ЛПНП (табл. 18, p=0,1), общего/ионизированного кальция (табл. 19, 20; p=0,7/0,7), натрия (табл. 23, p=0,9), хлоридов (табл. 25, p=0,1),

Таблица 2. Распределение пациенток по возрасту наступления менопаузы

Показатель	Категории	Возраст менопаузы, лет			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	49	46–52	26	<0,001*
	группа 2	48	44–50	27	
	группа 3	30	22–33	33	
	группа 4	-	-	-	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 3. Распределение длины теломер по группам (кБ)

Показатель	Категории	Длина теломер, кБ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	9,8	9,5–10,0	26	<0,001*
	группа 2	9,8	9,6–10,3	27	
	группа 3	10,0	7,9–10,7	32	
	группа 4	10,8	10,0–13,1	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

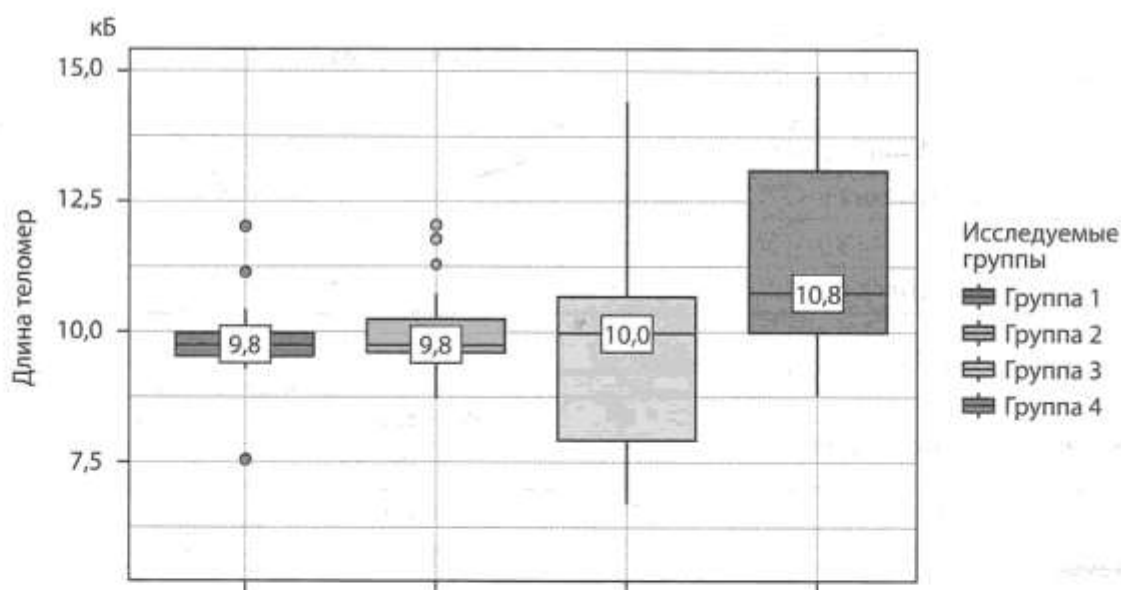


Рисунок 2. Распределение длины теломер по группам (кБ).

Таблица 4. Распределение показателей индекса массы тела по группам

Показатель	Категории	ИМТ, кг/м ²			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	26	22–28	26	0,5
	группа 2	26	22–28	27	
	группа 3	24	20–30	33	
	группа 4	22	20–27	24	

Таблица 5. Распределение САД среди пациенток

Показатель	Категории	САД, мм рт.ст			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Исследуемые группы	группа 1	127±12	122–132	26	<0,001*
	группа 2	127±12	123–132	27	
	группа 3	130±14	125–135	33	
	группа 4	128±14	122–135	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 6. Наличие нарушенной гликемии венозной плазмы натощак в исследуемых группах

Показатель	Категории	Нарушенная гликемия венозной плазмы натощак (≥6,1<7,0 ммоль/л)		p
		Есть	Нет	
		Исследуемые группы	группа 1 (n=26)	
группа 2 (n=27)	3 (11,1)	24 (88,9)		
группа 3 (n=33)	1 (3,0)	32 (97,0)		
группа 4 (n=24)	0 (0,0)	24 (100,0)		

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 7. Распределение пациенток в зависимости от наличия гипотиреоза

Показатель	Категории	Гипотиреоз		p
		Есть	Нет	
Исследуемые группы	группа 1 (n=26)	5 (19,2)	21 (19,1)	0,8
	группа 2 (n=27)	5 (19,2)	22 (20,0)	
	группа 3 (n=33)	8 (30,8)	25 (22,7)	
	группа 4 (n=24)	5 (19,2)	19 (17,3)	

Таблица 8. Сравнение уровня мочевины в группах пациенток

Показатель	Категории	Мочевина			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	6,0	4,9–7,9	26	0,08
	группа 2	6,0	4,9–8,0	27	
	группа 3	5,6	5,0–7,2	33	
	группа 4	5,5	5,0–6,8	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 9. Сравнение уровня креатинина в исследуемых группах

Показатель	Категории	Креатинин			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	69,1	66,3–71,6	26	<0,001*
	группа 2	69,2	66,4–71,8	27	
	группа 3	69,7	63,7–75,9	33	
	группа 4	67,3	63,6–72,2	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 10. Сравнение уровня общего билирубина в исследуемых группах

Показатель	Категории	Билирубин общий			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	10,7	9,0-13,1	26	0,2
	группа 2	10,5	8,6-13,0	27	
	группа 3	10,0	8,2-14,6	33	
	группа 4	9,5	7,8-14,8	24	

Таблица 11. Сравнение уровня прямого билирубина в исследуемых группах

Показатель	Категории	Билирубин прямой			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	4,0	3,4-5,0	26	0,8
	группа 2	3,9	3,5-5,0	27	
	группа 3	3,9	3,4-5,6	33	
	группа 4	3,9	2,6-5,2	24	

Таблица 12. Сравнение уровня АЛТ в исследуемых группах

Показатель	Категории	АЛТ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	11,00	9,25-16,75	26	<0,001*
	группа 2	11,00	9,50-16,50	27	
	группа 3	12,00	10,00-15,00	33	
	группа 4	14,00	10,00-18,00	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 13. Сравнение уровня АСТ в исследуемых группах

Показатель	Категории	АСТ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	21,50	17,00-25,75	26	<0,001*
	группа 2	22,00	17,00-25,50	27	
	группа 3	16,00	14,00-19,00	33	
	группа 4	17,00	15,75-19,00	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 14. Сравнение уровня ГГТ в исследуемых группах

Показатель	Категории	ГГТ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	13,50	12,00-18,00	26	<0,001*
	группа 2	14,00	12,00-18,00	27	
	группа 3	16,00	14,00-20,00	33	
	группа 4	16,00	13,75-20,00	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 15. Сравнение уровня триглицеридов в исследуемых группах

Показатель	Категории	Триглицериды			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	0,78	0,55-1,01	26	0,003*
	группа 2	0,80	0,55-1,00	27	
	группа 3	0,78	0,59-0,98	33	
	группа 4	0,82	0,64-1,00	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 16. Сравнение уровня ХС ЛПВП в исследуемых группах

Показатель	Категории	Холестерин ЛПВП			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	1,9	1,4-2,2	26	0,006*
	группа 2	1,9	1,4-2,1	27	
	группа 3	1,8	1,6-2,1	33	
	группа 4	1,8	1,6-2,5	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 17. Сравнение уровня общего холестерина в исследуемых группах

Показатель	Категории	Холестерин общий			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	4,80	4,47-5,50	26	0,3
	группа 2	4,81	4,50-5,47	27	
	группа 3	4,58	4,16-5,02	33	
	группа 4	4,86	4,55-5,25	24	

Таблица 18. Сравнение уровня ХС ЛПНП в исследуемых группах

Показатель	Категории	Холестерин ЛПНП			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	2,5	2,3-3,4	26	0,1
	группа 2	2,5	2,3-3,4	27	
	группа 3	2,6	2,1-3,0	33	
	группа 4	2,7	2,1-3,0	24	

Таблица 19. Сравнение уровня общего кальция в исследуемых группах

Показатель	Категории	Кальций общий			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	2,28	2,20-2,41	26	0,7
	группа 2	2,28	2,21-2,40	27	
	группа 3	2,31	2,27-2,36	33	
	группа 4	2,30	2,27-2,36	24	

Таблица 20. Сравнение уровня ионизированного кальция в исследуемых группах

Показатель	Категории	Кальций ионизированный			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	1,08	1,05-1,13	26	0,7
	группа 2	1,08	1,05-1,13	27	
	группа 3	1,08	1,05-1,11	33	
	группа 4	1,08	1,05-1,12	24	

Таблица 20. Сравнение уровня фосфора в исследуемых группах

Показатель	Категории	Фосфор			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	1,10	0,96-1,23	26	<0,001*
	группа 2	1,12	0,96-1,23	27	
	группа 3	1,17	0,97-1,29	33	
	группа 4	1,17	1,10-1,31	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 22. Сравнение уровня витамина D в исследуемых группах

Показатель	Категории	Витамин D			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	41,85	30,00-44,30	26	<0,001*
	группа 2	42,00	30,10-44,40	27	
	группа 3	30,80	23,30-41,90	33	
	группа 4	27,55	22,18-35,50	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 23. Сравнение уровня натрия в исследуемых группах

Показатель	Категории	Натрий			p
		M ± SD	95% ДИ	n	
Исследуемые группы	группа 1	138,5 ± 4,0	136,9-140,2	26	0,9
	группа 2	138,5 ± 3,9	137,0-140,1	27	
	группа 3	138,1 ± 3,0	137,1-139,2	33	
	группа 4	138,1 ± 2,7	137,0-139,3	24	

Таблица 24. Сравнение уровня калия в исследуемых группах

Показатель	Категории	Калий			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	4,7	4,0-5,8	26	0,007*
	группа 2	4,8	4,0-6,3	27	
	группа 3	4,6	4,0-5,0	33	
	группа 4	4,4	4,1-5,1	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 25. Сравнение уровня хлоридов в исследуемых группах

Показатель	Категории	Хлориды			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	104,0	102,2-106,0	26	0,1
	группа 2	104,0	102,5-106,0	27	
	группа 3	105,0	102,0-106,0	32	
	группа 4	105,0	103,0-106,0	23	

Таблица 26. Сравнение уровня ФСГ в исследуемых группах

Показатель	Категории	ФСГ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	47,00	41,25-80,75	26	<0,001*
	группа 2	72,00	46,50-82,00	27	
	группа 3	92,00	91,00-95,00	33	
	группа 4	5,85	4,75-8,55	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 27. Сравнение уровня ТТГ в исследуемых группах

Показатель	Категории	ТТГ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Исследуемые группы	группа 1	2,3	1,1-2,7	26	0,9
	группа 2	2,3	1,0-2,7	27	
	группа 3	2,1	1,4-3,6	33	
	группа 4	1,9	1,4-2,9	24	

Таблица 28. Анализ гликированного гемоглобина в исследуемых группах

Показатель	Категории	Гликированный гемоглобин (HbA _{1c})			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Исследуемые группы	группа 1	5,5±0,4	5,4–5,7	26	0,4
	группа 2	5,6±0,4	5,4–5,7	27	
	группа 3	5,4±0,4	5,3–5,5	33	
	группа 4	5,4±0,4	5,2–5,5	24	

Таблица 29. Анализ роста в исследуемых группах

Показатель	Категории	Рост, см			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Исследуемые группы	группа 1	167±9	163–170	26	<0,001*
	группа 2	167±9	163–171	27	
	группа 3	168±9	165–172	33	
	группа 4	168±10	164–173	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 30. Вес, кг в исследуемых группах

Показатель	Категории	Вес, кг			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Исследуемые группы	группа 1	71,1±14,4	65,3–77,0	26	<0,001*
	группа 2	70,6±14,4	64,9–76,3	27	
	группа 3	69,9±13,8	65,0–74,8	33	
	группа 4	67,1±12,7	61,8–72,4	24	

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 31. Корреляционный анализ ФСГ и длины теломер

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ФСГ — Длина теломер	-0,434	Умеренная	<0,001*

* — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

гликированного гемоглобина (табл. 28, p=0,4) в группах выявлено не было.

С целью изучения выраженности гипергонадотропного гипогонадизма в группе оценивался уровень ФСГ (табл. 26), повышение которого является самым первым маркером наступления менопаузы. По результатам оценки достоверно выявлено, что наиболее высокий уровень ФСГ наблюдался у пациенток с ПНЯ (p<0,001). Обращает на себя внимание статистически значимое снижение уровня ФСГ у пациенток в физиологической менопаузе (p<0,001), получающих заместительную терапию половыми стероидами, в отличие от группы без подобного рода терапии (p<0,001).

Между уровнем ФСГ и длиной теломер лейкоцитов была установлена статистически достоверная умеренная обратная корреляционная связь (ρ=-0,434, p<0,001), что демонстрирует снижение репликативного потенциала клетки в исходе развития отрицательного влияния

гипергонадотропного гипогонадизма (табл. 31). Чем выше значения ФСГ, тем короче длина теломер.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В данном исследовании задействован относительно малый и неоднородный объем выборки как в контрольной, так и в основной группах пациенток. Сниженный уровень репрезентативности объясняется относительно редкой в популяции частотой наличия ПНЯ, с одной стороны, и высокой долей пациенток в репродуктивном возрасте, постменопаузе — с другой. На объем и неоднородность выборки неблагоприятным образом повлияли финансово-техническая ограниченность исследования, принцип строгого соблюдения критериев отбора, включения и исключения (по данным анамнеза и катамнеза) во избежание искажения конечных результатов.

Сопоставление с другими публикациями

Патология теломер в виде их укорочения в сочетании с несбалансированной лайонизацией хромосомы X (т.е. инактивацией X-хромосом в эмбриональном периоде), по данным Miranda-Furtado C.L. и соавт. (2018) [7], статистически значимо обнаруживается (экспериментальная группа $0,93 \pm 0,23$ кБ; контроль $1,07 \pm 0,2$) у пациенток с клинически и лабораторно подтвержденной ПНЯ.

В то же время, по данным исследования «случай-контроль», проведенного в 2017 г. на базе отделения ВРТ университетской клиники г. Анкары (Турция), между пациентками с/без ПНЯ в анамнезе не было обнаружено статистически значимой разницы в уровне активности фермента теломеразы в сыворотке [8]; подобного рода противоречивые и неоднозначные исследования свидетельствуют в пользу необходимости изучения репликативной функции в будущем исключительно по данным биопсии яичников на фоне/без приема ЗГТ.

Клиническая значимость результатов

Неятрогенный гипергонадотропный гипогонадизм у женщин — собирательное надзологическое понятие, объединяющее пациенток с естественным (т.е. не индуцированным извне) развитием менопаузы вследствие физиологических (естественная менопауза) и аутоиммунных причин (ПНЯ). Чем раньше в онтогенезе у женщины формируются предпосылки для менопаузы (ПНЯ — в возрасте до 40 лет), тем больший риск развития коморбидности грозит пациентке последующим снижением качества и продолжительности жизни. Помимо наглядного доказательства обратной корреляции между уровнем ФСГ и длиной теломер, данное исследование демонстрирует важность индивидуального подбора, разработки и назначения оптимальных схем при МГТ и ЗГТ половыми стероидами.

Ограничения исследования

Основными факторами, ограничивающими масштаб и внешнюю валидность данного исследования, являлись относительная узость и неоднородность выборки вследствие крупной финансово затратной составляющей и относительной ограниченности допустимых временных рамок.

Направления дальнейших исследований

В качестве логически оправданного продолжения вышеупомянутой идеи нами предполагается проведение в перспективе слепых плацебо-контролируемых рандоми-

зированных клинических исследований, неотъемлемой частью которых должны стать проведение биопсии (пункции) яичников, определение длины теломер как до, так и после многолетнего приема МГТ/ЗГТ более широкими выборками пациенток из вышеописанных 5 категорий (на более обширных выборках). Осуществление такого рода дизайна на практике пока что остается затруднительным с этической и финансово-технической точек зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования позволяют положительно оценить значение определения уровня ФСГ и длины теломер лейкоцитов как предиктора коморбидности и продолжительности жизни. Наличие, по данным исследований, эстрогенного дефицита *in vivo* неблагоприятным образом влияет на жизненный прогноз пациенток за счет ускоренного развития многогранной (по разным органам и системам) эстроген-дефицитной коморбидности, потери трудоспособности и шансов на здоровое долголетие. Вопрос о разработке мер по персонализированной диагностике и терапии пациенток неятрогенного гипергонадотропного гипогонадизма обещает стать одним из наиболее насущных в ближайшие десятилетия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проводится в рамках Государственного задания: «Влияние эпигенетических факторов на течение менопаузы у женщин с эндокринопатиями аутоиммунного генеза в рамках формирования модели “здорового старения”», регистрационный номер АААА-121030100033-4.

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

Участие авторов. Михеев Р.К. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Андреева Е.Н. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Григорян О.Р. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Шереметьева Е.В. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Абсарова Ю.С. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Волеводз Н.Н. — вклад по критерию 1, по критерию 2; Логинова Е.В. — вклад по критерию 1, по критерию 2.

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

- Jallil EM, Domingues RM, Derrico M, et al. Evaluating the menopausal transition with the STRAW + 10 in a Brazilian cohort of women with HIV, 2015–2016. *Climacteric*. 2021;24(3):305–312. doi: <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1889501>
- Föger-Samwald U, Kerschbar-Schindl K, Butylina M, Pietschmann P. Age Related Osteoporosis: Targeting Cellular Senescence. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2701. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052701>
- Torromino G, Maggi A, De Leonibus E. Estrogen-dependent hippocampal wiring as a risk factor for age-related dementia in women. *Prog Neurobiol*. 2021;197(11):101895. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101895>
- Connelly PJ, Casey H, Montezano AC, et al. Sex steroids receptors, hypertension, and vascular ageing. *J Hum Hypertens*. 2022;36(2):120–125. doi: <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00576-7>
- Roake CM, Artandi SE. Regulation of human telomerase in homeostasis and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(7):384–397. doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0234-z>
- Gaydos L, Mitchell C, Notterman D, et al. Demographic and developmental patterns in telomere length across adolescence. *Biodemography Soc Biol*. 2020;66(3–4):208–219. doi: <https://doi.org/10.1080/19485565.2021.1983758>
- Miranda-Furtado CL, Luchiani HR, Chielli Pedrosa DC, et al. Skewed X-chromosome inactivation and shorter telomeres associate with idiopathic premature ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2018;110(3):476–485.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.017>
- Tugrul Ersak D, Yilmaz N, Cavkaytar S, et al. Investigation of the role of serum telomerase levels in patients with occult primary ovarian insufficiency: a prospective cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(3):485–489. doi: <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1916807>

Рукопись получена: 08.04.2023. Одобрена к публикации: 26.04.2023. Опубликовано online: 30.06.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михеев Роберт Константинович** [Robert K. Mikheev, MD, resident]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>, e-mail: s1981k@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; SPIN-код: 2220-9464; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>, e-mail: korsil2008@yandex.ru

Волеводз Наталья Никитична, д.м.н. [Natalya N. Volevodz, MD, Doctor of Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-6318>; SPIN-код: 1127-0933; e-mail: nnvolevodz@mail.ru

Логинава Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Loginova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-1729>; SPIN-код: 2818-8941; e-mail: katya.loginova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Волеводз Н.Н., Логинава Е.В. Особенности репликативных и биохимических аспектов старения у женщин при различных формах неiatrogenного гипергонадотропного гипогонадизма // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 90-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13295>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Andreeva EN, Grigoryan OR, Sheremetyeva EV, Absatarova YuS, Volevodz NN, Loginova EV. Features of aging replicative and biochemical aspects among females with non-iatrogenic hypergonadotropic hypogonadism. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):90-102. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13295>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

© К.И. Шарафутдинова¹, В.С. Шляпина², А.И. Баева², А.А. Тимуршин³, И.Э. Сабанаева³, А.Г. Накиева³, М.Ф. Калашникова¹, М.Н. Хабибов^{1*}

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

³Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

В статье обсуждаются различные патофизиологические состояния и процессы, приводящие к развитию опухолевых заболеваний при сахарном диабете. К ним относятся ожирение, гипергликемия, гиперинсулинемия, воспаление, а также окислительный стресс. Приводятся данные эпидемиологических исследований, в которых было установлено, что сахарный диабет (как 1-го, так и 2-го типа) повышает относительный риск развития опухолей женской репродуктивной системы, таких как рак яичников и рак эндометрия, тогда как для рака шейки матки, рака влагалища и рака вульвы такая взаимосвязь не была четко выявлена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; опухоли эндометрия; опухоли яичников; сигнальные пути; белки новообразований.

DIABETES MELLITUS AND THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS

© Kadriya I. Sharafutdinova¹, Viktoriya S. Shlyapina², Anastasiya I. Baeva², Aizat A. Timurshin³, Ilina E. Sabanaeva³, Adelina G. Nakieva³, Marina F. Kalashnikova¹, Marsel N. Khabibov^{1*}

¹First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The article discusses various pathophysiological conditions and processes that lead to the development of tumors in diabetes mellitus. These include obesity, hyperglycemia, hyperinsulinemia, inflammation, and oxidative stress. The data of epidemiological studies are given, in which it was found that diabetes mellitus (both type 1 and type 2) increases the risk of developing the female reproductive system tumors, such as ovarian cancer, endometrial cancer, while for cervical cancer, vaginal cancer and vulvar cancer, such a relationship has not been clearly identified.

KEYWORDS: diabetes mellitus; endometrial cancers; ovarian cancers; cell signaling; neoplasm proteins.

ВВЕДЕНИЕ

Предположение о том, что между сахарным диабетом (СД) и злокачественными новообразованиями существует взаимосвязь, было высказано еще более 100 лет назад [1]. Риск развития онкологических заболеваний повышается при СД как 1 типа (СД1), так и 2 типа (СД2) [2]. Среди всех причин смерти пациентов с диабетом онкологические заболевания занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Также следует отметить, что примерно 8–18% больных раком страдают диабетом [4]. Проведенные мета-анализы и крупные популяционные исследования показали, что диабет связан с повышенным риском летальности при онкологических заболеваниях [5]. Однако основные механизмы связи между различными типами диабета и онкологическими заболеваниями (в особенности опухолями женской репродуктивной системы) подробно не обобщены. В данном обзоре производится анализ данной взаимосвязи, а также описываются механизмы ее возникновения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий обзор литературы проведен с целью критической оценки собранного материала. Авторами был выполнен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus. Условиями поиска было наличие слов «diabetes mellitus», «gynecologic cancers», «ovarian cancer», «endometrial cancer», «cervical cancer», «vaginal cancer» и «vulvar cancer». Авторы независимо друг от друга проанализировали те статьи, названия и аннотации которых были релевантны условиям поиска. Разногласия между авторами относительно приемлемости разрешали путем консенсуса. В обзор включены исследования, опубликованные преимущественно за последние 15 лет. Анализ подвергали полные тексты статей и их аннотации.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Число людей с СД продолжает возрастать во всем мире, что в значительной степени увеличивает нагрузку

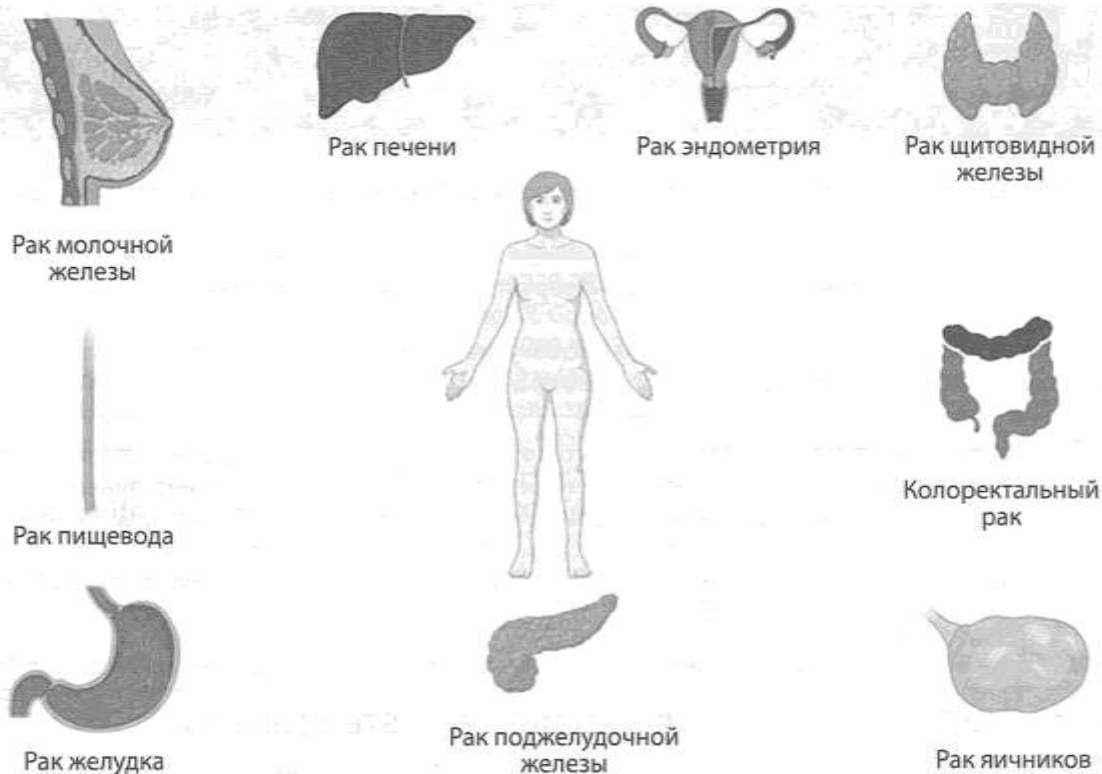


Рисунок 1. Наиболее распространенные онкологические заболевания при сахарном диабете.

на систему здравоохранения. По последним данным, в 2021 г. распространенность диабета обоих типов в мире среди взрослого населения составила 537 млн человек, а к 2045 г. ожидается ее рост до 783 млн человек [6]. СД является достаточно распространенным заболеванием среди онкологических больных, при этом являясь доказанным фактором риска для некоторых солидных злокачественных новообразований, таких как рак поджелудочной железы, печени, толстой кишки, почки, мочевого пузыря и молочной железы [7].

Эпидемиологические исследования показали, что у людей с СД более часто встречается рак женской репродуктивной системы, включая рак эндометрия и яичников (РЯ). Один из метаанализов показал статистически значимую связь СД2 с риском развития рака эндометрия (общий относительный риск (ОР) 2,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,75–2,53). Также в этом мета-анализе говорится и о связи СД1 и рака эндометрия (общий ОР 3,15; 95% ДИ 1,07–9,29). В исследовании Liu X. и соавт. приводятся данные, демонстрирующие, что пациенты с СД2 имеют повышенный риск развития уже упоминавшихся выше видов рака (толстой кишки, печени, поджелудочной железы, почек), в том числе и эндометрия (рис. 1). Авторы статьи предполагают, что повышенный риск развития онкологических заболеваний у пациентов с СД по сравнению с их родственниками связан с различными тяжелыми метаболическими нарушениями [8].

Следует отметить, что во многих исследованиях приводятся данные в пользу того, что заболеваемость раком яичников, пищевода, эндометрия, вульвы и влагалища, щитовидной железы выше среди женщин с СД1. С другой стороны, пациентки с СД1 имеют более низкий риск развития рака молочной железы, меланомы и лимфомы Ходжкина [9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ И ПРОЦЕССЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Гипергликемия

Эпидемиологические данные показали, что гипергликемия непосредственно связана с повышенным риском колоректального рака, рака печени, желудка, легких и поджелудочной железы [10].

Клетки большинства типов злокачественных новообразований преимущественно экспрессируют глюкозный транспортер типа 1, который имеет высокое сродство к глюкозе. Также стоит упомянуть и эффект Варбурга, при котором в опухолевых клетках глюкоза идет по энергетически неэффективному пути гликолиза с высоким уровнем продукции лактата. Повышенный гликолиз в клетках опухолей обеспечивает материалы, необходимые для синтеза нуклеотидов, аминокислот и липидов [11].

Гипергликемия стимулирует выработку конечных продуктов гликозилирования (КПГ). КПГ взаимодействуют со специфическим рецептором КПГ, что приводит к активации сигнального пути NF- κ B (ядерный фактор κ B) и образованию активных форм кислорода (АФК) в клетках, что тем самым ускоряет окислительный стресс и приводит к активации провоспалительных сигнальных путей [10]. Было продемонстрировано, что КПГ и активация нижележащих путей способствуют опухолевой трансформации эпителиальных клеток [12]. Показано, например, что гипергликемия стимулирует пролиферацию раковых клеток поджелудочной железы посредством индукции экспрессии эпителиального фактора роста (EGF) и трансактивации его рецептора (EGFR) [13]. EGF и его рецептор, в свою очередь, играют важную

роль в патогенезе опухолей женской репродуктивной системы, например, рака яичника и рака шейки матки (РШМ) [14]. Кроме того, гипергликемия ответственна за повреждение ДНК, которое является первой стадией онкогенеза [15]. Для рака эндометрия было высказано предположение, что при предраковых состояниях или уже имеющемся опухолевом заболевании клетки эндометрия, а также клетки микроокружения могут использовать избыточную глюкозу для стимулирования анаболических путей и прогрессирования заболевания. Генетические особенности рака эндометрия указывают на то, что большинство этих новообразований уже имеют предрасположенность к повышенному метаболизму глюкозы за счет потери экспрессии PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) и/или активации пути PI3K/Akt (фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B) посредством других механизмов [16].

Гиперинсулинемия

При СД2 инсулинорезистентность приводит к развитию компенсаторной гиперинсулинемии. Высокая концентрация инсулина в крови играет одну из ключевых ролей в патогенезе злокачественных новообразований, что было продемонстрировано в многочисленных исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [17].

На клеточной культуре рака эндометрия было установлено, что, с одной стороны, гиперинсулинемия приводит к замедлению процесса мезенхимально-эпителиального перехода (как следствию, метастазирования и инвазии опухоли) посредством ингибирования экспрессии COL1A1 (гена, кодирующего $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа), IRS2 (субстрата инсулинового рецептора-1), однако, с другой стороны, повышает уровень экспрессии AMFR (Autocrine Motility Factor Receptor), FAF1 (FAS-ассоциированного фактора 1), MPP3 (Membrane Palmitoylated Protein 3), PIP2 (фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата), VEGFA (фактора роста эндотелия сосудов), а также генов других белков, способствующих развитию и прогрессированию опухоли [18].

Предполагается, что метаболические эффекты инсулина, к которым относится транспорт глюкозы в клетку, опосредован активацией сигнального пути PI3K/Akt, тогда как митогенный эффект оказывается на клетки посредством Ras/Raf/MAPK (Rat sarcoma virus/RAF protooncogene serine/threonine-protein kinase/Mitogen-Activated Protein Kinase) сигнального пути, в данном пути нижележащими являются киназы MEK (Mitogen-Activated Kinase) и ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase). Пронсулин и инсулин оказывают сходное стимулирующее действие на активацию MAPK, пролиферацию и миграцию клеток рака молочной железы [19].

Также необходимо отметить важность инсулиноподобных факторов роста (ИФР), участвующих в развитии злокачественных опухолей [20]. Гиперинсулинемия, сопровождающая периферическую инсулинорезистентность, приводит к снижению секреции гормона роста, в то время как общий уровень ИФР-1 остается относительно неизменным из-за повышенной чувствительности печени к гормону роста. Уровень ИФР-связывающего белка (IGFBP-1) снижается в связи с повышением уровня инсулина, что приводит к повышению биодоступности ИФР-1 [15]. Имеются и другие данные о нормальных или повышенных уровнях ИФР-1 у пациентов с ожирением

[21]. ИФР способствуют росту и выживанию клеток, прогрессии клеточного цикла, подавляют апоптоз, усиливают ангиогенез и метастатическую активность при различных видах рака. Эти факторы напрямую регулируют клеточные функции, взаимодействуя со специфическими рецепторами клеточной поверхности и активируя внутриклеточные сигнальные пути [22].

Ожирение

Широко известно, что большинство пациентов с предиабетом или СД2 имеют избыточный вес или ожирение [23]. При ожирении, по данным рабочей группы Международной ассоциации изучения рака, наблюдается повышенный риск развития 13 различных новообразований, включая рак эндометрия, пищевода, почек и поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному, рак кардиального отдела желудка, менингиому; множественную миелому, колоректальный рак, РМЖ в постменопаузе, рак яичников, желчного пузыря и щитовидной железы [24]. «Зонтичный» обзор систематических обзоров и 204 мета-анализов также выявил взаимосвязь между ожирением и развитием рака. Данная связь особенно была выражена для рака желудочно-кишечного тракта и рака женской репродуктивной системы [25]. Данные 8 наблюдательных исследований с участием 635 642 пациентов свидетельствуют о том, что бариатрическая хирургия связана со снижением риска развития всех видов рака (обобщенное отношение шансов (ОШ) 0,72; 95% ДИ 0,59–0,87)), а также рака, связанного с ожирением (обобщенное ОШ 0,55; 95% ДИ 0,31–0,96), включая рак молочной железы (обобщенное ОШ 0,50; 95% ДИ 0,25–0,99) [26].

Также при ожирении жировая ткань продуцирует большое количество провоспалительных цитокинов и адипокинов, что приводит к повышению уровня окислительного стресса. Предполагается, что это приводит к развитию особого микроокружения опухоли, тем самым способствует росту опухолевых клеток, усиливает метастазирование, ангиогенез и нарушает функцию естественных клеток-киллеров и макрофагов [27]. Более подробно участие воспаления в развитии опухолей обсуждается ниже.

Кроме того, при ожирении сниженная секреция адипонектина и повышенная секреция лептина жировой тканью могут способствовать развитию рака. Адипонектин обладает противовоспалительными и антиангиогенными свойствами и может ингибировать рост рака. Некоторые опухолевые клетки экспрессируют рецепторы адипонектина, таким образом, адипонектин, связывая и активируя эти рецепторы, может запускать сигнальные пути в раковых клетках, а дефицит адипонектина исключает такое действие [28]. Лептин является митогенным, антиапоптотическим, проангиогенным и провоспалительным фактором [29]. Связанные с ожирением нарушения секреции адипокинов и цитокинов приводят к активации онкогенных сигнальных путей, таких как NF- κ B, JAK2/STAT3 или PI3K/Akt [30]. NF- κ B играет важную роль в модуляции ответа раковых клеток на повреждение ДНК [31]. Гиперинсулинемия, обычно наблюдаемая при ожирении, может повышать активность PI3K/Akt и влиять на функцию p53. Активирующие мутации p53 усиливают Akt и, в свою очередь, влияют на ответ раковых клеток на инсулин, что приводит к усилению пролиферации и миграции [32].

Большой массив данных свидетельствует о том, что гипергликемия является фактором, способствующим возникновению и прогрессированию эпителиального РЯ через ряд механизмов, включая гиперинсулинемию, усиление ангиогенеза, воспаления, повреждение ДНК. Предполагается, что гипергликемия оказывает важное влияние как на раковые клетки, так и на прогрессирование эпителиального рака яичников [33].

Воспаление и окислительный стресс

Воспаление является одним из ключевых связующих элементов между СД и онкологическими заболеваниями. Хроническое слабовыраженное воспаление в гипертрофированной жировой ткани играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности, связанной с ожирением [34]. В свою очередь, хроническое воспаление связано с повышением уровня уже упоминавшихся окислительного стресса и АФК, которые имеют решающее значение для многих процессов в развитии рака [35]. Кроме того, из-за гипергликемии конечные продукты усиленного гликозилирования и их рецепторы приводят к развитию окислительного стресса и усилению воспаления, что способствует росту клеток, ангиогенезу и метастазированию [11].

В ходе различных исследований были выявлены повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов IL-1 (интерлейкин-1), IL-6 (интерлейкин-6) и TNF- α (фактор некроза опухоли-альфа) у пациентов с СД [36]. TNF- α способствует опухолевому развитию за счет активации NF- κ B и увеличения продукции АФК и активных форм азота, которые могут вызывать по-

вреждение ДНК. Данный цитокин также стимулирует рост, пролиферацию, инвазию и метастазирование опухолевых клеток, а также ангиогенез [37].

Повышенные уровни IL-6 были обнаружены у пациентов с раком поджелудочной, молочной железы, В-клеточной лимфомой и миеломой [38]. IL-6 играет важную роль в стимулировании пролиферации опухолевых клеток и в ингибировании апоптоза посредством связывания рецептора IL-6 с gp130 (гликопротеин 130). Далее происходит активация сигнального пути JAK/STAT (янус-киназа/Signal Transducer and Activator of Transcription), а именно STAT1 и STAT3 [39], что приводит к прогрессированию опухоли. Подобно TNF- α , IL-6 стимулирует развитие опухоли, индуцируя преобразование нормальных эпителиальных клеток в раковые стволовые клетки [40].

Для IL-1 также было показано, что его уровень повышается при некоторых типах опухолей, таких как опухоли молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, легких, поджелудочной железы и меланома. Кроме того, пациенты с высоким уровнем IL-1 обычно имеют неблагоприятный прогноз [41]. IL-1 вынуждает эпителиальные и предраковые клетки продуцировать молекулы, повреждающие ДНК, такие как АФК и оксид азота, что приводит к накоплению мутаций [42], что связано со способностью воспалительных цитокинов повышать активность AICDA (Activation-Induced Cytidine Deaminase). Последний вызывает геномную нестабильность и мутации при многих типах рака [43]. Схема, обобщающая все вышеназванные состояния и процессы, которые приводят к развитию опухолей при СД, приведена на рис. 2.

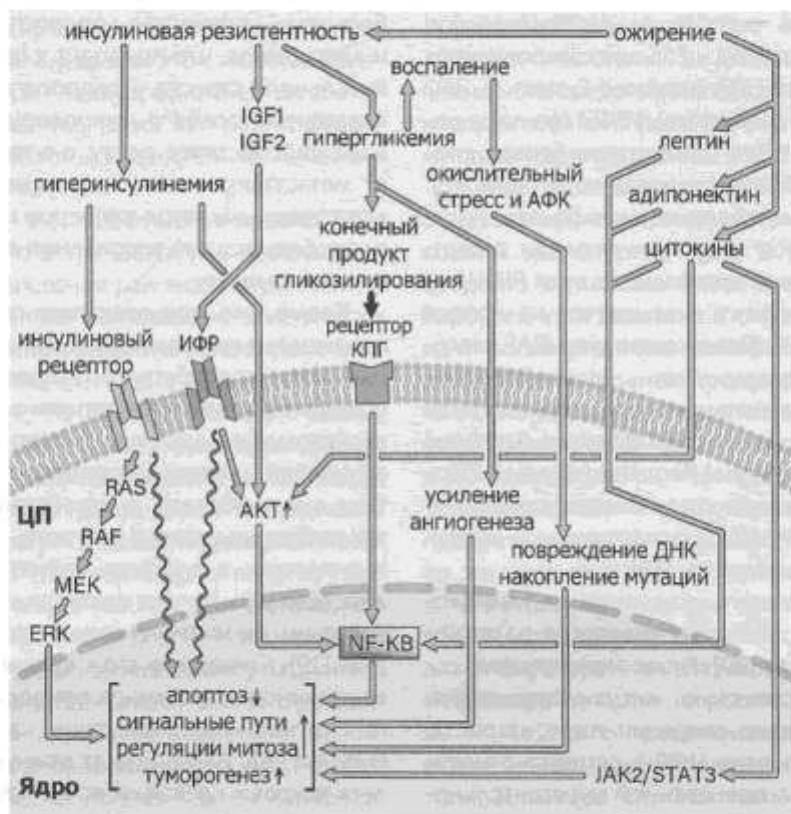


Рисунок 2. Основные механизмы возникновения опухолевых заболеваний при сахарном диабете.

АФК — активные формы кислорода; КЛГ — конечные продукты гликозилирования; ИФР — инсулиноподобные факторы роста; ЦП — цитоплазма; AKT — протеинкиназа B; ERK — Extracellular signal-Regulated Kinase; IGF — инсулиноподобные факторы роста; MEK — MAPK-Extracellular regulated Kinase; NF- κ B — ядерный фактор κ B; RAF — RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase; RAS — Rat Sarcoma virus; JAK2/STAT3 — киназа Janus 2/Signal Transducer and Activator of Transcription 3).

При сахарном диабете возникает инсулинорезистентность, которая приводит к гиперинсулинемии, повышению уровней инсулиноподобных факторов роста IGF1 и IGF2, а также гипергликемии. Гиперинсулинемия активирует каскад RAS с последующей активацией RAF, MEK и ERK, а также путь АКТ с последующей активацией NF- κ B, что вызывает канцерогенные эффекты, такие как снижение уровня апоптоза, активация сигнальных путей, ответственных за деление клетки. Гипергликемия усиливает ангиогенез, а также вызывает избыточную продукцию КПП, которые активируют соответствующий рецептор и вызывают активацию пути NF- κ B. Кроме того, гипергликемия усиливает воспалительный ответ, что связано с канцерогенными эффектами СД через окислительный стресс и повреждение ДНК. Ожирение также связано с канцерогенными эффектами через активацию путей АКТ и JAK/STAT3, вызванных избыточной продукцией лептина, адипонектина и различных цитокинов, таких как IL-6, IL-1 β и TNF- α .

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Рак эндометрия

Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной связи между раком эндометрия и ожирением, описаны многочисленные механизмы данной взаимосвязи [44]. Во многих других эпидемиологических исследованиях также было сообщено о связи между СД и риском развития рака эндометрия [45]. Фактически ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются известными модифицируемыми факторами риска развития СД2 и, как было показано, факторами риска развития рака эндометрия [46].

В систематическом обзоре и мета-анализе обсервационных исследований по изучению связи между диабетом и риском развития рака эндометрия было показано, что суммарный относительный риск составил 1,89 (95% ДИ 1,46–2,45), а суммарный коэффициент частоты заболеваемости — 1,61 (95% ДИ 1,51–1,71) для рака эндометрия среди женщин с СД2 по сравнению с женщинами без СД2 [45]. Другой систематический обзор был посвящен сравнению выживаемости пациенток с раком эндометрия, у которых на момент постановки онкологического диагноза был СД, с теми, у кого не было СД. Результаты показали, что наличие СД связано с более низкой общей выживаемостью, но не с выживаемостью без заболевания, безрецидивной выживаемостью или выживаемостью без прогрессирования [47].

Кроме того, у женщин с диагностированной гиперплазией эндометрия СД является фактором риска развития рака эндометрия и поэтому может быть включен в прогностический алгоритм для стратификации риска [48].

Хотя влияние диабета на риск развития рака эндометрия может быть небольшим, учитывая высокую распространенность диабета и рака эндометрия, последствия для общественного здравоохранения являются значительными [49].

Lotfolah Saed и соавт. (2019) в метаанализе пытались оценить влияние диабета на риск заболеваемости раком эндометрия. В исследовании было показано, что риск развития рака эндометрия повышен у пациентов

с СД на 72% процента [49], что согласуется с результатами предыдущего метаанализа, проведенного E. Friberg и соавт. [46]. Авторы подчеркивают, что данный риск может быть завышен вследствие нескольких искажающих факторов: малоподвижный образ жизни, гормональные нарушения и ожирение. Последний является одним из важнейших факторов развития диабета, приводящим к гормональному дисбалансу (у женщин с ожирением выше уровень эстрогенов за счет продукции эстрогена), что предрасполагает к развитию рака эндометрия. Точные механизмы канцерогенеза эндометрия неясны, предполагается, что основная роль заключается в избыточном воздействии эстрогена на эндометрий, которое не компенсируется воздействием прогестерона, что приводит к повышенной митогенной активности клеток эндометрия. Также имеются данные, что высокие уровни инсулина, факторов роста, а также длительная инсулинотерапия могут способствовать развитию рака эндометрия [49]. Было отмечено, например, что у пациенток с имеющимся раком эндометрия при СД достоверно повышены уровни ИФР в опухолевой ткани [50].

В заключение следует отметить, что диабет, по-видимому, увеличивает риск рака эндометрия у женщин, что может быть полезным при разработке профилактики рака эндометрия для женщин, страдающих диабетом [49]. Существуют доказательства того, что диабет повышает риск развития рака эндометрия, и для предотвращения риска прогрессирования заболевания у женщин с диагностированной гиперплазией эндометрия может потребоваться гликемический контроль [48]. Необходимы дальнейшие исследования для определения точного механизма канцерогенного влияния диабета на рак эндометрия.

Рак яичников

Связь РЯ и СД (а именно СД1) была изучена в популяционных исследованиях. Так, в мета-анализе китайских ученых, включающем 12 когортных исследований, ОР неспецифической смертности составил 1,44 (95% ДИ 1,16–1,79) без существенной статистической неоднородности. Относительный риск опухоль-специфической смертности также составил 1,44 (95% ДИ 1,08–1,93) со значительной неоднородностью [51].

Систематический обзор и мета-анализ обсервационных исследований показали, что у женщин с СД относительный риск развития РЯ на 19% выше, чем у женщин без СД [52]. В другом метаанализе также сообщалось о положительной связи между СД и РЯ с суммарным ОР 1,23 (95% ДИ: 1,12–1,36) [53].

Кроме того, диабет отрицательно влияет на онкологические исходы у пациентов при некоторых других видах рака, но его влияние на течение рака яичников плохо изучено [54]. В некоторых исследованиях также изучалось влияние диабета на выживаемость женщин с РЯ. Было показано, что диабет оказывает влияние на течение РЯ со снижением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [54]. Другое исследование также показало, что женщины с СД имеют более низкую выживаемость при РЯ [55].

Таким образом, несмотря на то, что на настоящий момент получены доказательства влияния СД на риск развития РЯ, связь между этими двумя состояниями сложна и требует дальнейшего изучения [51].

Рак шейки матки

В одном из метаанализов было показано, что СД является важным прогностическим фактором для РШМ, который связан со снижением как общей, так и безрецидивной выживаемости. Авторы статьи считают, что диабет может служить полезным показателем при прогностической оценке больных РШМ [56]. Однако в другом исследовании, где было изучено влияние СД на выживаемость пациентов с РШМ, не было отмечено существенной разницы в общей и безрецидивной выживаемости между пациентами с СД и без него, хотя в группе без СД наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости. Исследования показали, что СД является отрицательным прогностическим фактором для других видов рака [57]. Так или иначе, не было установлено прямой связи между имеющимся СД и риском развития РШМ [58].

Также стоит отметить, что в настоящее время связь между СД и риском развития РШМ достаточно плохо изучена. Наиболее часто предполагаемыми механизмами, лежащими в основе данной взаимосвязи (как и для других новообразований, что обсуждалось выше), являются инсулинорезистентность, которая приводит к вторичной гиперинсулинемии, митогенное действие инсулина, оказываемое через рецептор ИФР, а также гипергликемия, усиливающая канцерогенез за счет индукции окислительного стресса [57]. Однако до сих пор неясно, может ли гиперинсулинемия способствовать развитию и прогрессированию именно рака шейки матки [59].

Рак влагалища, вульвы

Важно отметить, что в настоящее время нет убедительных доказательств наличия прямой связи между СД и раком влагалища. Однако поскольку другие виды рака женской половой системы имеют сходные факторы риска с раком влагалища, вероятность такой связи существует для уточнения характера влияния СД на данный вид [60]. Необходимы дальнейшие исследования.

Для рака вульвы авторы выявили определенную корреляцию с СД2 [58], однако других опубликованных работ, оценивающих данную связь, нами не было найдено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли женской репродуктивной системы по-прежнему остаются серьезной проблемой как для

пациентов, так и системы здравоохранения. В статье проведен литературный анализ оценки влияния хронической гипергликемии, гиперинсулинемии, системного воспаления и окислительного стресса, а также изменения уровня половых гормонов, наблюдаемых при СД, на формирование опухолей женской репродуктивной системы. Учитывая тот факт, что онкологические заболевания являются второй причиной смерти пациентов с СД1 и СД2, приведенные в настоящем обзоре результаты исследований свидетельствуют в пользу целесообразности проведения скрининга онкологических заболеваний репродуктивной системы у женщин с СД, роль в этом также должна играть диспансеризация. Кроме того, необходимо принимать меры первичной профилактики у пациенток с СД, в частности снижать вес, строго контролировать течение заболевания. Следует также проявлять настороженность в отношении онкологических заболеваний при диагностике СД. Необходимы дальнейшие исследования для определения биологических механизмов и разработки эффективных мер по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы у женщин с сахарным диабетом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Шарафутдинова К.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Шляпина В.С. — сбор и обработка материала, редактирование; Баева А.И. — сбор и обработка материала, редактирование; Тимуршин А.А. — написание текста, редактирование; Сабанаева И.Э. — сбор и обработка материала, редактирование; Накиева А.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Калашникова М.Ф. — обработка материала и редактирование текста; Хабибов М.Н. — концепция и дизайн исследования, написание текста. Все авторы внесли равный вклад в написание статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Greenwood M, Wood F. The Relation between the Cancer and Diabetes Death-rates. *J Hyg (Lond)*. 1914;14(1):83-118. doi: <https://doi.org/10.1017/s0022172400005702>
- Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a dangerous affair. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143(5):378-388. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.002>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
- Suh S, Kim K-W. Diabetes and cancer: Cancer should be screened in routine diabetes assessment. *Diabetes Metab J*. 2019;43(6):733. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0177>
- Chen Y, Wu F, Saito E, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia*. 2017;60(6):1022-1032. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4229-z>
- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2022;50(10):638-643. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.07.005>
- Ling S, Brown K, Miksza JK, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: A meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2313-2322. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0204>

8. Liu X, Hemminki K, Försti A, et al. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives. *Int J Cancer*. 2015;137(4):903-910. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29440>
9. Carstensen B, Read SH, Friis S, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2016;59(5):980-988. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3884-9>
10. Abe R, Yamagishi S. AGE-RAGE System and Carcinogenesis. *Curr Pharm Des*. 2008;14(10):940-945. doi: <https://doi.org/10.2174/138161208784139765>
11. Rojas A, Gonzalez I, Morales E, et al. Diabetes and cancer: Looking at the multiligand/RAGE axis. *World J Diabetes*. 2011;2(7):108-113. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv.217.108>
12. Sparvero LJ, Asafu-Adjei D, Kang R, et al. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. *J Transl Med*. 2009;7(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-7-17>
13. Han L, Ma Q, Li J, et al. High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR. *PLoS One*. 2011;6(11):e27074. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027074>
14. Reyes HD, Thiel KW, Carlson MJ, et al. Comprehensive profiling of EGFR/HER receptors for personalized treatment of gynecologic cancers. *Mol Diagn Ther*. 2014;18(2):137-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0070-3>
15. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-591. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1408>
16. Byrne FL, Martin AR, Kosasih M, et al. The role of hyperglycemia in endometrial cancer pathogenesis. *Cancers*. 2020;12(5):1191. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12051191>
17. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(1):23-37. doi: <https://doi.org/10.1080/13813450801969715>
18. Lange C, Machado Weber A, et al. Changes in protein expression due to metformin treatment and hyperinsulinemia in a human endometrial cancer cell line. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248103. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248103>
19. Rose DP, Vona-Davis L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):R225-R241. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0203>
20. Францьянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., и др. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №5. — С. 34-42. [Frantsiyants EM, Surikova EI, Kaplieva IV, et al. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):34-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12741>
21. Hjelholt A, Høglind M, Bak AM, et al. Growth hormone and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(2):239-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eccl.2020.02.009>
22. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: Novel targeted therapies. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-24. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/538019>
23. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(5):515-533. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-5002>
24. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
25. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017;356:j477. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j477>
26. Wiggins T, Antonowicz SS, Märkar SR. Cancer risk following bariatric surgery-systematic review and meta-analysis of national population-based cohort studies. *Obes Surg*. 2019;29(3):1031-1039. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3501-8>
27. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1175-1183. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI1537>
28. Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, et al. Adiponectin and colorectal cancer. *Surg Today*. 2017;47(2):151-158. doi: <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1334-4>
29. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, et al. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer*. 2004;109(1):149-152. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.1668>
30. Orecchioni S, Reggiani F, Talarico G, Bertolini F. Mechanisms of obesity in the development of breast cancer. *Discov Med*. 2015;20(109):121-128.
31. Wang W, Mani AM, Wu Z-H. DNA damage-induced nuclear factor-kappa B activation and its roles in cancer progression. *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3(3):45. doi: <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2017.03>
32. Valentino E, Bellazzo A, Di Minin G, et al. Mutant p53 potentiates the oncogenic effects of insulin by inhibiting the tumor suppressor DAB2IP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(29):7623-7628. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1700996114>
33. Kellenberger LD, Bruin JE, Greenaway J, et al. The role of dysregulated glucose metabolism in epithelial ovarian cancer. *J Oncol*. 2010;2010(3):1-13. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/514310>
34. Srivastava SP, Goodwin JE. Cancer biology and prevention in diabetes. *Cells*. 2020;9(6):1380. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9061380>
35. Fiaschi T, Chiarugi P. Oxidative stress, tumor microenvironment, and metabolic reprogramming: A diabolic liaison. *Int J Cell Biol*. 2012;2012(3):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/762825>
36. Devaraj S, Dasu MR, Jialal I. Diabetes is a proinflammatory state: a translational perspective. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2010;5(1):19-28. doi: <https://doi.org/10.1586/eem.09.44>
37. Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(11):1275-1288. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x>
38. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes, the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727-748. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2014>
39. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013;14(10):1014-1022. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2703>
40. Mikucki ME, Fisher DT, Ku AW, et al. Preconditioning thermal therapy: flipping the switch on IL-6 for anti-tumour immunity. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group*. 2013;29(5):464-473. doi: <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.807440>
41. Bent R, Moll L, Grabbe S, Bros M. Interleukin-1 beta-a friend or foe in malignancies? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2155. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19082155>
42. Catalisano C, Salcedo R, Hakim S, et al. IL-1R-MyD88 signaling in keratinocyte transformation and carcinogenesis. *J Exp Med*. 2012;209(9):1689-1702. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20101355>
43. Shimizu T, Marusawa H, Endo Y, Chiba T. Inflammation-mediated genomic instability: roles of activation-induced cytidine deaminase in carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2012;103(7):1201-1206. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02293.x>
44. Kokts-Porietis RL, Elmrayed S, Brenner DR, Friedenreich CM. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(12):e13337. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13337>
45. Bonagiri PR, Shubrook JH. Review of associations between type 2 diabetes and cancer. *Clin Diabetes*. 2020;38(3):256-265. doi: <https://doi.org/10.2337/cd19-0077>
46. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-1374. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0681-5>
47. McVicker L, Cardwell CR, Edge L, et al. Survival outcomes in endometrial cancer patients according to diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022;22(1):427. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09510-7>
48. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(3):1377-1384. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00684-3>
49. Saed L, Varse F, Baradaran HR, et al. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):527. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5748-4>

50. Асадчикова О.Н. Рак эндометрия у больных с метаболическим синдромом: особенности системы инсулиноподобных факторов роста : дис. ... канд. мед. наук — Томск: 2013. [Asadchikova ON. Endometrial cancer in patients with metabolic syndrome: features of the system of insulin-like growth factors: [dissertation] Tomsk: 2013. (In Russ.). Доступно по: <https://www.disserscat.com/content/rak-endometriya-u-bojnykh-s-metabolicheskim-sindromom-osobennosti-sistemy-insulinopodobnykh>- Ссылка активна на 19.04.2023.
51. Zhang D, Zhao Y, Wang T, et al. Diabetes mellitus and long-term mortality of ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis of 12 cohort studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(4):e2868. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2868>
52. Wang L, Zhong L, Xu B, et al. Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ Open*. 2020;10(12):e040137. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040137>
53. Lee JY, Jeon I, Kim JW, et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2013;23(3):402-412. doi: <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31828189b2>
54. Shah MM, Erickson BK, Matin T, et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer: more complex than just increasing risk. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):273-277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.004>
55. Urpilainen E, Marttila M, Hautakoski A, et al. Prognosis of ovarian cancer in women with type 2 diabetes using metformin and other forms of antidiabetic medication or statins: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):767. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4676-z>
56. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(40):e7981. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007981>
57. In Choi J, Chang HK, Lee DW, et al. Does diabetes mellitus have an impact on the prognosis for patients with cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):319-323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.004>
58. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, et al. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2018;56(9):1413-1425. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0982>
59. Yue C, Zhang C, Ying C, Jiang H. Diabetes associated with cervical carcinoma among high-risk HPV-infected patients with cytologically diagnosed high grade squamous intraepithelial lesion. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:993785. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.993785>
60. Baral SK, Biswas P, Kaium MA, et al. A Comprehensive discussion in vaginal cancer based on mechanisms, treatments, risk factors and prevention. *Front Oncol*. 2022;12:883805. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.883805>

Рукопись получена: 19.03.2023. Одобрена к публикации: 11.05.2023. Опубликована online: 30.06.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Хабибов Марсель Нуриханович [Marsel N. Khabibov, Student]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation 119991]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4317-7001>; e-mail: marsel.khabibov@gmail.com

Шарафутдинова Кадрия Ильдаровна [Kadriya I. Sharafutdinova, Student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2164-0437>; e-mail: rialinnnwork@gmail.com

Шляпина Виктория Сергеевна [Victoria S. Shlyapina, Student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6243-0720>; e-mail: shlyapina.victoria@yandex.ru

Баева Анастасия Игоревна [Anastasiya I. Baeva, Student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3747-7411>; e-mail: nastya.baeva.2016@mail.ru

Тимуршин Айзат Азаматович [Aizat A. Timurshin, Student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3649-2979>; e-mail: xcv.timurshin@icloud.com

Сабанаева Илина Эдуардовна [Irina E. Sabanaeva, Student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-7495>; e-mail: ilinasabanaeva@mail.ru

Накиева Аделина Гарифовна [Adelina G. Nakieva, Student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4191-8638>; e-mail: full-house8@yandex.ru

Калашникова Марина Федоровна, д.м.н., профессор [Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1282-2576>; SPIN-код: 3777-4087; e-mail: marina_kalash@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шарафутдинова К.И., Шляпина В.С., Баева А.И., Тимуршин А.А., Сабанаева И.Э., Накиева А.Г., Калашникова М.Ф., Хабибов М.Н. Сахарный диабет и опухоли женской репродуктивной системы // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 103-110. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13282>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sharafutdinova KI, Shlyapina VS, Baeva AI, Timurshin AA, Sabanaeva IE, Nakieva AG, Kalashnikova MF, Khabibov MN. Diabetes mellitus and the female reproductive system tumors. 2023;69(3):103-110. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13282>

ПРОФЕССОР Д.Я. ШУРЫГИН — ОСНОВОПОЛОЖНИК ВОЕННОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© В.В. Салухов, С.Б. Шустов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

В 2023 г. исполнилось бы 100 лет со дня рождения видного советского эндокринолога, Заслуженного деятеля науки РСФСР, главного эндокринолога Министерства обороны СССР (1962–1982 гг.), начальника кафедры терапии №1 для усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (1972–1982 гг.), профессора и генерала-майора медицинской службы Дорофея Яковлевича Шурыгина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Дорофей Шурыгин; хирургия; эндокринологи.*

PROFESSOR D.YA. SHURYGIN — THE FOUNDER OF MILITARY ENDOCRINOLOGY (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

© Vladimir V. Salukhov, Sergey B. Shustov

Military Medical Academy. SM. Kirov, St. Petersburg, Russia

In 2023 it would have been 100 years since the birth of a prominent Soviet endocrinologist, Honored Scientist of the RSFSR, chief endocrinologist of the USSR Ministry of Defense (1962-1982), head of the Department of Therapy No. 1 for the improvement of doctors of the Military Medical Academy. SM. Kirov (1972-1982), Professor and Major General of the Medical Service Dorofei Yakovlevich Shurygin.

KEYWORDS: *Dorofey Shurygin; surgery; endocrinologists.*



В 2023 г. исполнилось бы 100 лет со дня рождения видного советского эндокринолога, Заслуженного деятеля науки РСФСР, главного эндокринолога Министерства обороны СССР (1962–1982 гг.), начальника кафедры терапии №1 для усовершенствования врачей Военно-

медицинской академии им. С.М. Кирова (1972–1982 гг.), профессора и генерала-майора медицинской службы Дорофея Яковлевича Шурыгина.

Д.Я. Шурыгин является воплощением особого поколения академической профессуры — фронтовиков, прошедших трудными дорогами Великой отечественной войны, которые, закалившись, впоследствии стяжали славу выдающихся ученых академии и страны, великолепных клиницистов и создателей известнейших научных школ.

Действительно, родившись в небольшом селе русских староверов в Забайкалье, Дорофей, благодаря невероятным жажде знаний и трудолюбию, а также бесспорной одаренности, с отличием окончил десятилетку в Улан-Удэ и поступил в медицинский вуз в далеком Ленинграде. Затем годы военного лихолетья: одновременно с учебной — работа санитаром в уже блокадном городе, эвакуация, подготовка и поступление на военно-медицинский факультет в Москве, блестящее окончание и славный боевой путь военврачом до предместий Берлина. С 1947 г. Д.Я. Шурыгин — адъюнкт при кафедре факультетской терапии Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова, и с этого времени вся последующая его деятельность неразрывно связана с академией. В 1951 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию, посвященную особенностям кроветворения у больных токсическим зобом. Пророческими оказались слова официального оппонента — академика Н.С. Молчанова: «Будем надеяться, что обсуждаемое сейчас исследование Дорофея Яковлевича Шурыгина явится не завершением его научных поисков, а началом новых изысканий, новых достижений». В 1962 г. Д.Я. Шурыгин защитил докторскую диссертацию

Ирбис

на тему: «Изменение эндокринной системы при лейкозах и лимфогранулематозе». Пройдя долгий и тернистый путь становления, раскрывший такие незаурядные качества, как твердость характера, умение служить поставленной цели, Д.Я. Шурыгин стал выдающимся ученым и клиницистом, положившим начало многим научным направлениям в Военно-медицинской академии.

В 1969 г. профессор Д.Я. Шурыгин возглавил кафедру факультетской терапии, а в 1972 г. Д.Я. Шурыгин был назначен начальником одной из ведущих клинических кафедр Военно-медицинской академии — кафедры терапии № 1 (для усовершенствования врачей). Его чрезвычайно успешное и продуктивное 10-летнее руководство кафедрой вылилось в развитие клинической и военно-прикладной эндокринологии, а также ассоциированных с этим вопросов кардиологии и терапии. Он разработал новое научное направление — изучение роли эндокринной системы при адаптации организма человека к воздействию экстремальных факторов внешней среды, к условиям военного труда. Основное внимание ученого было сосредоточено на исследовании адаптационно-трофической функции нейроэндокринной системы при травматической, ожоговой, вибрационной болезнях, острой кровопотере, гипокинезии, воздействии химических агентов, под влиянием комплекса факторов высокогорья, высоких широт. Исследования показали, что экстремальные состояния, в которые попадает человеческий организм, вызывают комплексную перестройку гормональной регуляции, сложный каскад изменений функции всех желез внутренней секреции. Благодаря его трудам стало ясно, что эндокринный ответ является очень важной и неотъемлемой характеристикой различных видов боевой терапевтической травмы. В целом под его руководством было выполнено более 200 научных работ, при консультации было защищено 15 докторских и 38 кандидатских диссертаций.

Огромный научный материал, полученный Д.Я. Шурыгиным, его сотрудниками и учениками, позволил

оптимизировать консервативную терапию изучаемых состояний, а также обосновать способы коррекции адаптационного процесса и повышения работоспособности человека в экстремальных условиях.

Весьма плодотворной была общественно-научная деятельность профессора Д.Я. Шурыгина. На протяжении 10 лет он был председателем правления Ленинградского научного общества терапевтов им. С.П. Боткина, также являлся членом правления Всесоюзного, Всероссийского научных обществ терапевтов и Всесоюзного научного общества эндокринологов, заместителем председателя ленинградского отделения этого общества. Д.Я. Шурыгин был организатором и участником ряда Всесоюзных и Всероссийских съездов и конференций терапевтов и эндокринологов, а также принимал участие в нескольких международных эндокринологических конгрессах. Последним крупным общественно-научным мероприятием, в организации которого Дорофеем Яковлевичем принимал самое активное участие, и на котором он выступил с проблемным докладом, был II Всесоюзный съезд эндокринологов, состоявшийся в октябре 1981 года в Ленинграде.

В июле 1982 г. Дорофея Яковлевича не стало. Друзья, коллеги и ученики запомнили Дорофея Яковлевича как человека, который любил искусство, поэзию, музыку, а также сочетал в себе благородство, высокую гражданственность, яркий талант ученого, клинициста и организатора.

Яркий представитель боткинской терапевтической школы, виднейший отечественный эндокринолог, основатель военной эндокринологии профессор Д.Я. Шурыгин оставил обширное научное наследие и воспитал учеников, достойно продолжающих его дело в эндокринологии и терапии. И в этот юбилейный год важно подчеркнуть, что многие научные идеи Д.Я. Шурыгина не потеряли своей актуальности, более того, вызовы настоящего времени настоятельно подтверждают их значение и необходимость дальнейшего развития.

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Шустов С.Б. Профессор Д.Я. Шурыгин — основоположник военной эндокринологии (к 100-летию со дня рождения) // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 111-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13308>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Shustov SB. Professor D.Ya. Shurygin — the founder of military endocrinology (to the 100th anniversary of his birth). *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):111-112. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13308>