

Кафедра персонализированной и трансляционной медицины ГНЦ РФ
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

СБОРНИК ТЕЗИСОВ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ 2024

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНЗДРАВА РОССИИ



ПАЦИЕНТ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ 1 ТИПА СКВОЗЬ ПРИЗМУ ВРЕМЕНИ

А.А. Чупрова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита

²ЧУЗ «РЖД-Медицина», Чита

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 - редкое моногенное аутосомно-рецессивное тяжелое эндокринное заболевание, вызванное мутациями в гене аутоиммунного регулятора(AIRE) для которого характерна классическая триада: слизистокожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность.

Материалы и методы: Представлен анализ случая заболевания пациента, состоящего на учете у эндокринолога в поликлинике №1 ЧУЗ «РЖД-Медицина» г.Чита.

Результаты: В возрасте 6 месяцев у пациента был приступ неукротимой рвоты, диарея, резкая слабость, предположена пищевая токсикоинфекция, далее аналогичные приступы повторялись, купировались самостоятельно. С 4 лет присоединились судороги. С 7 лет обнаружен рецидивирующий кандидоз в виде поражения ногтей, слизистой полости рта. В 8 лет на фоне выраженной слабости, отсутствия аппетита, судорог, желудочной и кишечной диспепсии госпитализирован в отделение реанимации, в связи с развитием комы. В стационаре отмечено усиление пигментации кожи на голених, наличие кандидоза полости рта. В биохимическом анализе крови: калий 5.4 ммоль/л., натрий 108 ммоль/л., кальций 0.74 ммоль/л. Установлен диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа. Первичная надпочечниковая недостаточность. Первичный гипопаратиреоз. Хронический кандидоз. В 2016 госпитализирован в отделение детской эндокринологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России. В стационаре скорректирована доза Гидрокортизона до 20 мг/сут. Учитывая наличие первичной надпочечниковой недостаточности и высокого уровня прямого ренина плазмы, повторно назначен Флудрокортизон в дозе 0,1 мг/сут. На фоне приема Альфакальцидола в дозе 2 мкг в сутки отмечалась гипокальциемия (кальций альбумин скорректированный. 1,9 ммоль/л.), в связи с чем, доза препарат увеличена до 3 мкг/сут. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена AIRE методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, выявлена гетерозиготная мутация p.R257X. Пациент находится на диспансерном учете в поликлинике с 2022 г. При обследовании обращала на себя внимание выраженная гиперкальциемия по альбумин скорректированному кальцию 2.8 ммоль/л., в этом время пациент принимал Альфакальцидол 3 мкг/сут., Кальция Карбонат 500 мг+Колекальциферол 200 МЕ по 1 таб. утро, вечер. На фоне длительной передозировки Альфакальцидола у пациента возникла начальная катаракта правого глаза, незрелая осложненная катаракта левого глаза, микрокальциноз почек. Пациент регулярно получает лечение в "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России. Проведено оперативное лечение катаракты. В настоящее время пациенту 24 года, принимает Альфакальцидол 1 мкг утро, вечер, Кальция Карбонат 500 мг+Колекальциферол 200 МЕ по 1 таб. утро, вечер. Флудрокортизон 0.1 мг по 1 таб. утром, Гидрокортизон 10 мг по 1 таб. утро, 0,5 таб. обед, Преднизолон 5 мг по 0,5 таб. вечер, на фоне терапии самочувствие удовлетворительное, АД 120/70 мм.рт.ст, Na 146.1 ммоль/л, К 4.25 ммоль/л. Хронический кандидоз в течение нескольких лет вне обострения. У пациента микрокальциноз почек по данным УЗИ, но функция почек сохранена, креатинин 63 ммоль/л, мочевины 7.1 ммоль/л., СКФ(СКД-ЕPI) 133 мл/мин/1.73 м²

Выводы: Несмотря на дебют заболевания во втором полугодии жизни, благодаря заместительной терапии качество жизни пациента остается на высоком уровне.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТИФИЦИАЛЬНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Д.С. Иванова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

Артифициальная гипогликемия (синдром Мюнхгаузена), характеризуется умышленным снижением уровня глюкозы путем введения инсулина или приемом гипогликемических препаратов [1]. В отличие от других симулятивных расстройств, диагностика искусственной гипогликемии требует комплексного подхода, включающего анализ С-пептида, использование систем анализаторов с разной чувствительностью к гормону, а также качественную детекцию препарата с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Активное сотрудничество между клиницистами и лабораторными специалистами критически важно для установления правильного диагноза.

Пациентка 28 лет с длительным анамнезом сахарного диабета 1 типа поступила в отделение с жалобами на эпизоды частых гипогликемий на базис-болюсной инсулинотерапии (инсулин глулизин из расчета по углеводному коэффициенту 0,5 Ед/ХЕ перед приемами пищи, инсулин детемир 3 Ед утром). Распознавание гипогликемии сохранено только в дневные часы. Тяжелые гипогликемии с дезориентацией без потери сознания с 2021 г. ежемесячно с вызовом бригады скорой медицинской помощи, гипогликемическая кома 04.01.2022 г. Легкие гипогликемии отмечает ежедневно, несколько раз в сутки. Из поздних осложнений сахарного диабета у пациентки: пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия (стадия С3аАх), диабетическая дистальная полинейропатия и автономная нейропатия (нарушение распознавания гипогликемий). При осмотре индекс массы тела 29,7 кг/м² (избыточная масса тела). По данным клинко-лабораторного исследования HbA1c 8,6%. Исключена эндогенная секреция инсулина: базальный С-пептид 0,01 нг/мл. Выполнены дополнительные гормональные исследования: ИФР-1 85,82 нг/мл (низконормальные показатели, наиболее вероятно, обусловлены наличием сахарного диабета 1 типа и снижением почечной функции [2,3], кортизол 599,4 нмоль/л (исключена надпочечниковая недостаточность), ТТГ 2,21 мМЕ/л (исключена дисфункция щитовидной железы).

В отделении отмечались ежедневные эпизоды легкой гипогликемии до 3 раз в сутки. С целью определения генеза гипогликемических явлений проведена проба с голоданием на фоне отмены инсулинотерапии за 24 часа до пробы (последние инъекции инсулина 25.07.23 г.: в 8.00 - инсулин детемир 2 Ед, в 17.30 - инсулин глулизин 2 Ед). Проба начата 26.07.24 г. в 8.00, закончена в 15.00 при гликемии 3,7 ммоль/л, в связи с выраженным ухудшением самочувствия пациентки: жалобы на тремор, спутанность сознания, заторможенность. Исследованы С-пептид - 0,01 нг/мл, инсулин - 0,02 мкЕ/мл (набор Roche), глюкоза венозной крови - 3,0 ммоль/л. В последующем определен уровень инсулина тест-системой ARCHITECT Abbott (аналоги человеческого инсулина), получен дважды положительный результат - 108,7/112,6 мкМЕ/мл. Методом тандемной масс-спектрометрии проведен качественный анализ, в результате которого определено наличие в крови аналога инсулина – обнаружен инсулин детемир. Таким образом, клинко-лабораторная картина расценена как артифициальная гипогликемия вследствие введения инсулина детемир. Больной было разъяснено, что неадекватное введение инсулина может привести не только к гипогликемической коме, но и летальному исходу, рекомендована консультация психиатра.

Обсуждение: Гипогликемия у пациентов с диабетом 1 типа часто возникает на фоне проводимой инсулинотерапии, при чем частые рецидивы могут указывать на искусственную гипогликемию [4,5]. Человеческий инсулин имеет специфические полипептидные цепи (цепь А и цепь В), модифицированные у его аналогов, что затрудняет диагностику искусственной гипогликемии [6]. В представленном клиническом случае при определении содержания инсулина методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 выявлен низкий уровень инсулина 0,02 мкЕ/мл. Анализ Roche обладает низкой перекрестной реактивностью с аналогом инсулина детемир, так как разработан для обнаружения эндогенного человеческого инсулина путем нацеливания на неповрежденный карбоксиконец В-цепи [7]. При повторном определении количественного содержания инсулина с помощью иммунохимического анализатора ARCHITECT Abbott получен положительный результат - 108,7/112,6 мкМЕ/мл. Врачам важно учитывать ограничения лабораторных тестов на инсулин и при подозрении на искусственную гипогликемию использовать анализ С-пептида и количественное определение инсулина двумя методами с разной чувствительностью, а также высокоэффективную жидкостную хроматографию с тандемной масс-спектрометрией для обнаружения препарата [4]. Прогноз для пациентов с симулятивными расстройствами обычно неблагоприятный [8]; из исследования десяти пациентов с искусственной гипогликемией двое совершили самоубийство [9]. Лечение требует срочного купирования гипогликемии и долгосрочного психофармакологического подхода, хотя многие пациенты отказываются от психиатрической помощи. [9]

Заключение: Осведомленность об искусственной гипогликемии и знание возможных ограничений лабораторных методов определения экзогенного инсулина могут способствовать более ранней диагностике и вмешательству со стороны медицинских работников. Важная роль отводится междисциплинарной команде для лечения различных проявлений синдрома Мюнхгаузена.

Список литературы:

1. Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):823-831. doi:10.1111/pedi.12650
2. Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, et al. Insulin Regulation of Human Hepatic Growth Hormone Receptors: Divergent Effects on Biosynthesis and Surface Translocation¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4712-4720. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7017>;
3. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2014;35(2):234-281. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1071>
4. Galvez T, Lotierzo M, Conquet G, et al. Factitious hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(3):364-366. doi:10.1016/j.ando.2023.03.015
5. Lotierzo M, Galvez T, Conquet G, et al. Accurate selection of insulin immunoassay to discern factitious hypoglycemia: a case report. *Acta Diabetol*. 2023;60(2):315-317. doi:10.1007/s00592-022-01995-9

6. Nalbantoğlu Elmas Ö, Demir K, Soyulu N, Çelik N, Özkan B. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6(4):258-261. doi:10.4274/Jcrpe.1492
7. Pa Parfitt C, Church D, Armston A, et al. Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues. Clin Biochem. 2015;48(18):1354-1357. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.07.017
8. Awad DH, Gokarakonda SB, Ilahi M. Factitious Hypoglycemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2023.
9. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. Ann Intern Med. 1988;108(2):252-257. doi:10.7326/0003-4819-108-2-252

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НАЛИЧИИ КИСТЫ КАРМАНА РАТКЕ У ПАЦИЕНТКИ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

М.Д. Самсонова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Актуальность

Киста кармана Ратке (ККР) является доброкачественным новообразованием, происходящим из эмбриональных остатков кармана Ратке. Современные исследования недостаточно освещают вопросы тактики планирования беременности и рисков развития гипопитуитаризма у пациенток с этим заболеванием. В данной работе рассмотрен клинический случай молодой женщины с ККР, у которой после наступившей беременности и последующих родов развились вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм и вторичная надпочечниковая недостаточность.

Описание клинического случая

Пациентка Х., 26 лет, поступила в эндокринологический стационар с жалобами на регулярные эпизоды интенсивной головной боли и выделения из молочных желез. Из анамнеза известно, что в ходе обследования из-за частых головных болей по результатам МРТ головного мозга, выявлено новообразование в проекции кармана Ратке размером 0,9 x 1,7 x 1,1 см, уровень пролактина составил 634 мМЕ/л (90-500), терапия не назначалась. Через год зарегистрировано повышение уровня биоактивного пролактина до 1038 мМЕ/л, назначен прием каберголина в дозе 0,125 мг один раз в неделю, после чего уровень пролактина нормализовался. В последующем, дважды в год проводилось динамическое наблюдение, в ходе которого размер образования не изменялся.

Через 3 года от начала заболевания у пациентки наступила самостоятельная беременность, терапия каберголином была прекращена. На 17-й неделе беременности отмечилось усиление интенсивности головной боли, выполнено МРТ головного мозга, размер объемного образования составлял 1,8 x 1,6 x 1,1 см, хиазмальная зона интактна. Беременность завершалась срочными родами путем кесарева сечения. Лактационный период составил 1,5 месяца, менструальный цикл не восстановился. Через два месяца после родов по данным МРТ выявлен рост образования до 2,0 x 2,1 x 1,1 см, компрессия хиазмы,

усугубились жалобы на головную боль, появились выраженная слабость, тошнота и рвота по утрам. Диагностирована вторичная надпочечниковая недостаточность (кортизол крови утром - 52 нмоль/л, АКТГ – 8,9 пг/мл) и вторичный гипотиреоз (ТТГ – 0,5 мМЕ/л, Т4 свободный – 11 пмоль/л), инициирована терапия гидрокортизоном и левотироксином натрия.

С учетом роста образования, симптомов гипопитуитаризма, цефалгического синдрома, госпитализирована в стационар. Гормональный анализ крови показал повышение уровня пролактина до 3573 мЕд/л и впервые выявленное снижение уровней ЛГ до 0,2 Ед/л (2,6-12,1) и ФСГ до 2,9 Ед/л (1,9-11,7). МРТ головного мозга с контрастным усилением выявило наличие неоднородного объемного образования в полости турецкого седла размерами 2,3 x 2,0 x 1,3 см, смещающего хиазму. Рекомендовано хирургическое лечение. Была выполнена трансназальная трансфеноидальная операция по удалению эндо-супра-инфраселлярного объемного образования. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование на антитела CAM5.2, BRAF подтвердило ККР. В послеоперационном периоде пациентка продолжила получать заместительную терапию гидрокортизоном и левотироксином, при попытке отмены отмечались жалобы на выраженную слабость и тошноту. Рекомендована оценка гормональных показателей в динамике для уточнения восстановления функции гипофиза под контролем эндокринолога.

Выводы: Женщины репродуктивного возраста с ККР больших размеров, планирующие беременность, находятся в группе высокого риска в отношении развития гипопитуитаризма как во время гестации, так и в послеродовом периоде, и требуют тщательного динамического контроля.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ

Т.М. Деревянченко¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Адренолейкодистрофия (АЛД) - наследственное заболевание с X- сцепленным рецессивным типом наследования, относящееся к группе пероксисомных болезней и проявляющееся преимущественно поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Основным пусковым механизмом развития АЛД является нарушение расщепления в пероксисомах очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) с их накоплением в клетках нервной системы и коры надпочечников. ОДЦЖК активируют клетки иммунной системы, цитокиновый каскад, что в итоге приводит к выраженной демиелинизации и деструкции клеток. Частота встречаемости заболевания 1:17000 живорожденных мальчиков.

Под нашим наблюдением находился мальчик А. в возрасте 7 лет, с жалобами на тошноту, рвоту, слабость, сниженный аппетит. Ребенок был доставлен в инфекционный стационар с диагнозом: Кишечная инфекция. При проведении лабораторного обследования была выявлена гипогликемия, что явилось поводом для консультации эндокринолога. При осмотре была отмечена выраженная гиперпигментация кожи. По результатам обследования была диагностирована хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН). Ребенок начал получать гормональную заместительную терапию гидрокортизоном и

флудрокортизоном, была достигнута медикаментозная компенсация. Мальчик учился в школе на отлично. Со стороны матери ребенка был отягощенный генеалогический анамнез: 5 ее родных братьев имели ХНН с летальным исходом, у матери демиелинизирующее заболевание со спастическим нижним парапарезом, что может быть проявлением гетерозиготного носительства X-АЛД. В 8 лет ребенку было выполнено параллельное секвенирование генома, по результатам которого был установлен диагноз X-сцепленная адренолейкодистрофия, детская форма, обусловленная гетерозиготной мутацией 428C>T:P143L в гене ABCD1. Раз в 6 месяцев проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Патологии не выявлялось. В 10 лет впервые появилась неврологическая симптоматика: слабость, вялость, отсутствие аппетита, невнятность речи на фоне сильного стресса. Был назначен гидроксизин, отмечалась незначительная положительная динамика. Через 2 недели от манифестации первых признаков поражения нервной системы развились гипомимия, дизартрия, брадикинезия, когнитивные нарушения: сниженные интерес, мотивация, память, эмоциональная лабильность. Сухожильные рефлексy стали симметрично высокими. Появился симптом Бабинского слева. Мог передвигаться только с поддержкой за одну руку. Симптомы активно прогрессировали: за 1,5 месяца развился спастический тетрапарез (ребенок утратил способность к ходьбе), бульбарный-псевдобульбарный синдром, возникло нарушение функции тазовых органов, деменция, синдром эмоционально-волевых нарушений. По результатам МРТ с контрастным усилением были определены признаки активного дегенеративного процесса в белом веществе больших полушарий, лучистых венцов, внутренних капсул, таламусов, ножек мозга, пирамид, продолговатого мозга, а также всех отделов мозолистого тела. Сосудистое усиление в очагах поражения. Расширение боковых желудочков.

В настоящий момент идет активный поиск идентичного донора по системе главного комплекса гистосовместимости (HLA) с целью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в ближайшее время.

Пока что ребенок находится на лечебном питании с низкожировой диетой с использованием масла Лоренцио. Получает гормонально-заместительную и симптоматическую терапию, медицинскую реабилитацию. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде снижения мышечного тонуса нижних конечностей.

Выводы: Аденолейкодистрофия – это хроническое, прогрессирующее, инкурабельное заболевание. В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является основным методом лечения на ранних стадиях церебральных форм АЛД. После проведенного лечения возможна стабилизация или регресс ранее выявленных клинических симптомов через 6-12 месяцев. Поэтому очень важно во всех случаях выявленной ХНН у мальчиков проведение детального клинико-генеалогического и молекулярно-генетического исследования на АЛД. Это позволит оценить генетический риск для семьи пациента, прогноз данного заболевания, своевременно начать патогенетическую терапию и замедлить прогрессирование заболевания, улучшив качество жизни ребенка.

FLASH-МОНИТОРИНГ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ И ЕГО РОЛЬ В МЕТАБОЛИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

М.А. Телегина¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

Цель исследования. Определить с помощью НМГ уровень контроля и вариабельность гликемии (ВГ) у пациентов с СД1 типа и СД2 типа.

Материалы и методы. Проанализировала ретроспективно данные 61 пациентов, из них СД1 типа 22 человека и СД2 типа 39 человек. Анализ гликемического контроля производился с помощью данных системы НМГ FreeStyle Libre. Пациенты с СД1 типа были разделены на две группы: 1-я группа вводила инсулин с помощью шприц-ручек, 2-я – инсулиновой помпы. Аналогичным образом, пациенты с СД2 типа были разделены на три группы: 1-я группа - пациенты которые получали ПССП+базальный инсулин, 2-я - получала базис-болюсный режим инсулинотерапии и 3-я - только ПССП. Оценка ВГ проводилась с помощью показателей: MAGE (средняя амплитуда колебаний гликемии), LI (индекс лабильности гликемии), HbG1 (индекс риска гипогликемии), MODD (различие суточных средних колебаний гликемий), CONGA (индекс длительного повышения гликемии).

Результаты. У пациентов с СД1, находящихся на помповой инсулинотерапии, показатели гликемии натощак (ГН) ($7,67 \pm 1,65$) ($p < 0,03$) и гликемии через 2 часа после еды ($8,66 \pm 2,43$) ($p < 0,04$), HbA1c ($7,82 \pm 1,65$) ($p < 0,01$) оказались ниже, чем у пациентов СД1 на шприц-ручках. Показатели MAGE ($5,1$ [$1,07-9,4$] & $5,7$ [$1,14-9,32$] ($p < 0,37$)), CONGA ($6,44$ [$4,55-8,59$] & $6,47$ [$4,28-8,2$] ($p < 0,12$)) у пациентов на шприц-ручках оказались ниже, чем у пациентов на помповой инсулинотерапии, однако статистической достоверной разницы не отмечалось. Показатели LI ($22,72$ [$4,66-37,57$] & $15,80$ [$4,94-33,76$] ($p < 0,038$)), HbG1 ($10,82$ [$3,44-19,54$] & $9,03$ [$1,25-14,54$] ($p < 0,04$)), CONGA ($6,44$ [$5,24-8,59$] & $6,47$ [$4,28-8,2$] ($p < 0,02$)) были ниже в 2-группе. Показатель MODD не показал достоверных различий между группами. У пациентов СД2, находящихся на ПССП, показатели ГН ($6,80 \pm 2,41$) ($p < 0,01$) и через 2 часа после еды ($9,70 \pm 3,23$) ($p < 0,03$), HbA1c ($8,30 \pm 1,50$) ($p < 0,03$) оказались ниже, чем у пациентов во 2-й и 3-й группе. При анализе индексов ВГ, у пациентов в 1-й группе отмечалась низкая ВГ по сравнению с группами сравнения: MAGE ($3,3$ [$3,6-55,80$] & $4,6$ [$37,46-55,80$] & $3,4$ [$3,4-81,57$] ($p < 0,01$)), LI ($3,86$ [$0,90-9,08$] & $5,90$ [$3,10-9,08$] & $4,0$ [$0,92-20,29$] ($p < 0,05$)), HbG1 ($1,91$ [$0,45-3,72$] & $4,16$ [$2,46-7,17$] & $2,40$ [$0,45-9,55$] ($p < 0,024$)), CONGA ($5,1$ [$3,93-5,94$] & $5,72$ [$4,67-7,58$] & $5,21$ [$3,30-6,99$] ($p < 0,037$)). Показатель MODD ($1,52$ [$0,73-2,54$] & $2,37$ [$1,65-3,09$] & $1,43$ [$2,78-0,74$] & ($p < 0,056$)) был самым низким в 3-й группе.

Выводы. На основании данных НМГ FreeStyle Libre, пациенты на помповой инсулинотерапии имели лучший контроль гликемии (КГ) по сравнению с пациентами на шприц-ручках, однако в отношении ВГ достоверной разницы получено не было. В группе СД2 типа КГ по показателям ГН, постпрандиальной гликемии, HbA1c оказался лучше у пациентов на ПССП, однако, при детальном анализе индексов ВГ, в группе пациентов, получающих ПССП+Инсулин, суточные колебания гликемии были ниже, чем в группах сравнения, хотя средние суточные колебания гликемии были ниже в 3-й группе.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, гликированный гемоглобин

ГИПОМЕТИЛИРОВАННЫЙ ГЕН *RUNX2* – НОВЫЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Б.И. Ялаев¹, Р.И. Хусаинова¹

¹Лаборатория геномной медицины ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

Введение. Остеопороз (ОП) – одно из распространенных метаболических заболеваний, приводящее к хрупкости костей и низкотравматичным переломам. Бессимптомное течение на ранних этапах развития не позволяет своевременно диагностировать ОП и предотвращать низкотравматичные переломы. Предполагается, что возрастассоциированное изменение ДНК-метилирования в ключевых генах костного метаболизма – это потенциальный предиктор риска переломов и снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а также перспективная молекулярная мишень для таргетной терапии. В настоящее время нет однозначного ответа о характере aberrантного ДНК-метилирования у лиц с ОП, к тому же, могут быть различия статуса ДНК-метилирования в зависимости от гендерной и этнической структуры изучаемой когорты. Исследования статуса ДНК-метилирования генов костного метаболизма пациентов с остеопорозом – это отправная точка для раскрытия эпигенетического ландшафта остеопороза, а также основа для разработки методов лечения и ранней диагностики заболевания.

Цель исследования: поиск ассоциаций статуса метилирования генов, вовлеченных в патогенез ОП – *RANKL*, *DKK1* и *RUNX2* у женщин и мужчин с переломами при низком уровне минеральной плотности костной ткани.

Материалы и методы

В исследовании по типу «случай-контроль» приняли участие 100 женщин (61.95 ± 7.94) и 100 мужчин (62 ± 10.8) русской этнической принадлежности. В выборку вошли пациенты, прошедшие рентгеновскую денситометрию (Hologic). Контрольная группа – лица без переломов и нормальным уровнем МПКТ ($+2.5$ до -0.9 стандартных отклонений (SD) по Т-критерию), составила 45% из общей выборки мужчин и женщин. «Случай» включал лиц с низким уровнем МПКТ (ниже -2.5 SD по Т-критерию) и с переломами. Анализ профиля метилирования ДНК, выделенной из клеток периферической крови, проведен с использованием бисульфитной конвертации и технологии пиросеквенирования (PyroMark Q24). Дизайн праймеров, фланкирующих исследуемые участки генов с метилированными CpG-сайтами, сконструирован в веб-платформе GeneGlobe (QIAGEN®). Для поиска статистически значимых различий уровней метилирования ДНК между группами сравнения применен критерий Манна-Уитни (программа RStudio).

Результаты

Были проанализированы профили ДНК-метилирования в 3 CpG-сайтах генов *RANKL* и *RUNX2*, а также в 5 CpG-сайтах гена *DKK1*. В гене *RUNX2* выявлено статистически значимое гипометилирование во всех трех CpG-сайтах у мужчин ($U=746.5$, $p=0.004$; $U=784$, $p=0.01$; $U=788.5$, $p=0.01$, соответственно) и в одном CpG-сайте у женщин ($U=537$, $p=0.03$) с первичным остеопорозом при сравнении с контрольной выборкой (рис. 1-2).

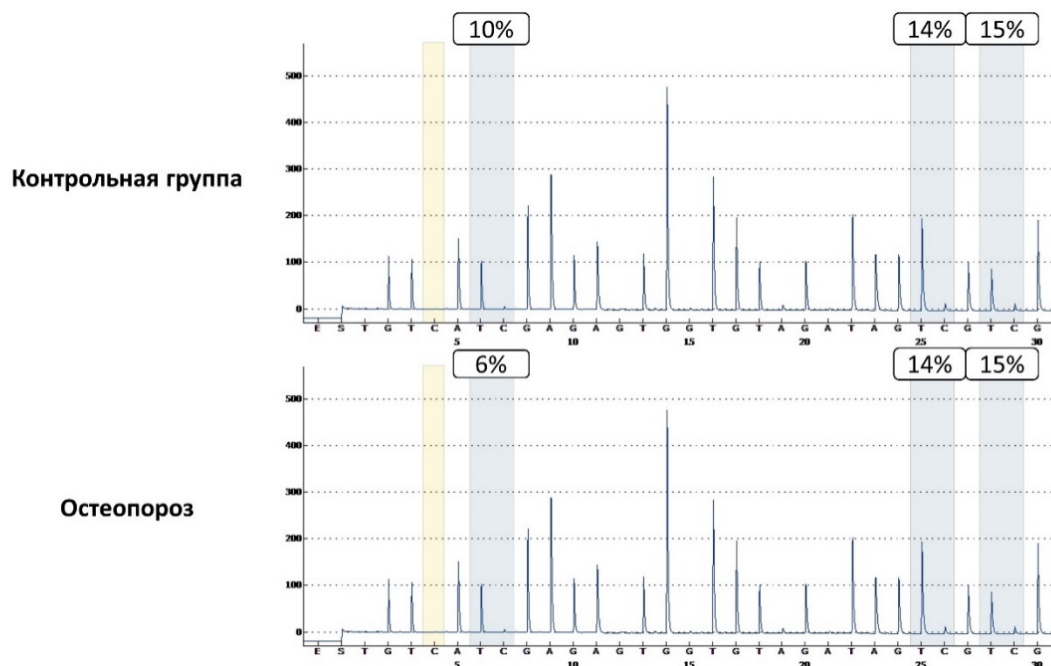


Рисунок 1 – Пример пираграммы профиля метилирования в CpG-сайтах гена *RUNX2* (в %).
Мужчины (CpG1 site) Женщины (CpG1 site)

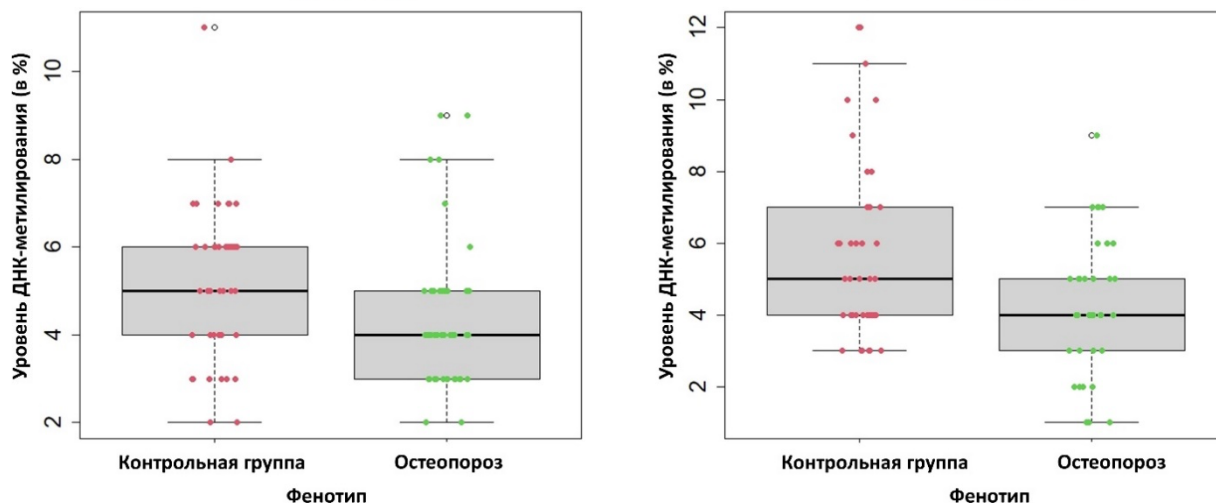


Рисунок 2 – График распределения уровней (статуса) метилирования CpG-сайта гена *RUNX2* в группах сравнения (указаны средние значения и доверительные интервалы).

Обсуждение

RUNX2 – ключевой фактор транскрипции, индуцирующий созревание остеобластов, является положительным регулятором формирования костной ткани. Исследование выявило, что регуляторный участок гена гипометилирован у мужчин и женщин с остеопорозом по сравнению с контрольной группой. Известно, *RUNX2* сверхэкспрессирован при остеобластогенезе, поэтому гипометилирование может привести к нарушению созревания костных клеток [1-2]. Результаты обладают высокой научной новизной, требуется валидация на независимых выборках.

Выводы

Таким образом, впервые установлено, что ген *RUNX2* гипометилирован у постменопаузальных женщин с ОП в одном CpG-сайте, а у мужчин старше 50 лет с ОП гипометилированы все три изученных CpG-сайта, что свидетельствует о значимой роли aberrантного ДНК-метилирования гена *RUNX2* в развитии ОП.

Список литературы

1. Xu J. et al. Potential mechanisms underlying the RUNX2 induced osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells // Am. J. Transl. Res. – 2015. – V. 7. – № 12. – P. 2527-2535.
2. Kawane T. et al. RUNX2 is required for the proliferation of osteoblast progenitors and induces proliferation by regulating FGFR2 and FGFR3 // Sci. Rep. – 2018. – V.8. – №1. – P. 13551.

НЕКЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

К.А. Толмачева¹

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, г. Тула

Введение. Латентный аутоиммунный диабет у взрослых - медленно прогрессирующее заболевание, вызванное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, приводящее к эндогенному дефициту инсулина. Представляет интерес новый подход к классификации сахарного диабета 1 типа – эндотип 1 и эндотип 2. Эндотип заболевания – субтип болезни, характеризующийся уникальным или отличительным функциональным, или патофизиологическим механизмом, на который можно воздействовать терапевтически. Эндотип 1 - СД1 типа, характеризующийся обширным ранним разрушением β -клеток, агрессивным инсулитом с обилием CD8+T- и CD20+B-клеток. Эндотип 2 - СД1 типа, диагностирующийся в подростковом или взрослом возрасте, и характеризующийся сохранением множества остаточных инсулинсодержащих островков и отсутствием инсулита, ассоциированный с аутоиммунным тиреоидитом и геном HLA DR3-DQ2. Данный подход дает возможность проведения этиотропного персонализированного лечения инсулинзависимого сахарного диабета.

Клинический случай. Пациентка Б. 61 год госпитализирована в эндокринологическое отделение ТОКБ №2 им. Л.Н. Толстого с диагнозом: впервые выявленный СД 2 типа. Из анамнеза: в октябре 2023 года при профилактическом обследовании выявлена глюкоза плазмы 16,7 ммоль/л натощак. В общем анализе мочи глюкоза ≥ 56 ммоль/л, кетоновые тела 1,0 ммоль/л. За последние 4 месяца похудела на 6 кг. При глюкометрии - глюкоза до 21 ммоль/л. При поступлении гликемия 12,4 ммоль/л. Объективно: Индекс массы тела 24,7 кг/м². Объем талии – 88 см. Пациентке проведены обследования: клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, суточный анализ мочи, ЭКГ, УЗИ. В течение всего времени пребывания больной в стационаре проводили контроль углеводного обмена. Исходя из полученных данных, было принято решение о назначении инсулинотерапии в режиме базис-болус малыми дозами. С целью верификации диагноза пациентка сдала анализы на наличие аутоантител. Результат от 31.10.23 к глутаматдекарбоксилазе GADA — 0.33 МЕ/мл (0-5); к островковым клеткам ICA — 256 Ед/мл (<4), к инсулину IAA – 0.05 RU/ml (0.00-10.00). С-пептид 321 пмоль/л (298-2350). Тироксин (Т4) свободный 16.2 пмоль/л (10.80-22.00). Антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) 219.00 МЕ/мл (0.00-34.00). Антитела к тиреоглобулину 36.50 МЕ/мл (0.00-115). Тиреотропный гормон (ТТГ) 1.710 мкМЕ/мл (0.270-4.200). По результатам обследований, с учетом дебюта заболевания, возраста пациентки и наличия повышенного уровня антител к островковым клеткам поджелудочной железы, установлен диагноз: Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный (LADA (2-й эндотип?). Целевой уровень HbA1c <7,0%. Достигнуты целевые показатели гликемии. Через месяц амбулаторного наблюдения отмечалось снижение потребности в инсулинотерапии и периодическая отмена короткого

инсулина с сохранением целевых показателей гликемии и положительным клиническим эффектом. 15.02.24 Проведено типирование генов HLA II класса – DQA1, DQB1, DRB1, для выявления предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету (ИЗСД). В результате проведенного исследования выявлены аллели HLA II DQA1 05:01, DQB1 группа аллелей 02 (включающая аллель 02:01), DRB1 группа аллелей 03 (включающая аллель 03:01), ассоциированные с предрасположенностью к развитию ИЗСД. Аллелей, предохраняющих от развития ИЗСД, не обнаружено. Учитывая вероятность эндотипа-2 СД 1 типа, своевременно назначенные малые дозы инсулина позволят сохранить большую часть β -клеток и попытаться воздействовать на аутоиммунный процесс, приведший к развитию заболевания, с помощью антиген-специфической, регенеративной и иммуномодулирующей терапии (например GAD-квасцы).

Вывод. Данное клиническое наблюдение представляет собой нетипичный случай развития сахарного диабета с поздним аутоиммунным началом у взрослых, который демонстрирует необходимость индивидуального подхода к пациенту и своевременного назначения инсулинотерапии для сохранения собственной массы β -клеток.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоантитела, эндотип, латентный аутоиммунный диабет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ТЯЖЕЛЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У ПАЦИЕНТКИ С НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1 ТИПА

Е.В. Колоколова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1 типа, первичный гиперпаратиреоз, остеопороз, гипофосфатемия

Актуальность:

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ-1) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями гена *NF1*, ответственного за синтез белка нейрофибромина. Дефицит нейрофибромина ведет к снижению супрессии пролиферации клеток и развитию опухолей, в том числе эндокринной системы (феохромочитома, первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, аденомы гипофиза). Кроме того, для пациентов с НФ-1 характерно развитие костных деформаций, а также в литературе описаны случаи развития гипофосфатемии и остеомалации неясного генеза.

Клинический случай:

Пациентка 56 лет обратилась с жалобами на неспособность к самостоятельному передвижению, мышечную слабость, боль в поясничной области. В возрасте 50-53 лет множественные низкотравматические переломы ребер, затем низкотравматический перелом шейки правой бедренной кости с последующим эндопротезированием. При осмотре отмечалось наличие множественных подкожных образований по типу фибром и выраженная кифосколиотическая деформация позвоночника.

С 56 лет – резкое ухудшение состояния, нарастание мышечной слабости, передвижение в кресле-каталке. В ходе госпитализации подтвержден ПГПТ: выявлены гиперкальциемия, повышение паратиреоидного гормона, выраженная гипофосфатемия (0,48 ммоль/л), образование верхней левой околощитовидной железы (ОЩЖ). Выявлен тяжелый остеопороз с множественными компрессионными переломами и двусторонний нефролитиаз. Проведено хирургическое лечение с развитием ремиссии ПГПТ, по результатам гистологического исследования подтверждена аденома ОЩЖ. Была назначена терапия альфакальцидолом 2 мкг и препаратами кальция 1000 мг/сутки.

За период наблюдения по месту жительства отмечалось прогрессирование остеопороза с развитием новых низкотравматических переломов (левой плечевой кости в 57 лет и нижней трети левой бедренной кости в 58 лет), в связи с чем была инициирована терапия деносуабом.

При повторном обращении пациентки через 4 года (60 лет) по результатам обследования была подтверждена ремиссия ПГПТ, однако, на фоне терапии деносуабом отмечалось развитие гипофосфатемии (0,57 ммоль/л). С учетом тяжелого остеопороза, выраженного снижения минеральной плотности костной ткани рекомендована комбинированная терапия деносуабом и терипаратидом.

Через год, несмотря на ремиссию ПГПТ и применение комбинированной антиостеопоротической терапии в сочетании с альфакальцидолом, колекальциферолом и препаратами кальция, по данным МРТ выявлены новые компрессионные переломы. Было рекомендовано продолжение назначенной терапии. На фоне данной терапии была зафиксирована гипофосфатемия (0,6 и 0,71 ммоль/л), снижение индекса тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP) 82,3% (85-95). По результатам генетического исследования выявлена гетерозиготная мутация со сдвигом рамки считывания в гене *NF1* с.1541_1542del (p.Gln514fs), что подтвердило наличие у пациентки нейрофиброматоза 1 типа. Гипофосфатемия, в данном случае, была расценена как проявление нейрофиброматоза с усугублением на фоне ПГПТ и введения деносуабом

В дальнейшем пациентка завершила лечение терипаратидом по истечении 2 лет и продолжила терапию деносуабом, альфакальцидолом и препаратами кальция. Развития новых низкотравматических переломов не отмечалось.

Выводы:

В представленном клиническом случае у пациентки с НФ-1 отмечено развитие тяжелого остеопороза, сочетанного, по всей видимости, с остеомалацией, ПГПТ и гипофосфатемии.

ПГПТ является редким проявлением НФ-1 (в литературе описано менее 40 случаев), при этом гистологически операционный материал наиболее часто представлен аденомой, реже встречаются гиперплазия, атипичная аденома или карцинома ОЩЖ, что соответствует статистике в общей популяции.

Генез развития гипофосфатемии при НФ-1, наиболее вероятно, связан с гиперпродукцией фактора роста фибробластов 23 множественными фибромами, носит доброкачественный характер и купируется альфакальцидолом

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ТРАНЗИТОРНОГО ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С ДЕФЕКТОМ ГЕНА DUOX2

А.А. Семенова¹, Т.А. Вагина¹, Т.Ю. Ширяева¹, О.Б. Безлепкина¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

Введение

Транзиторный гипотиреоз (ТГ) - состояние временной гипотироксинемии, обусловленное в большинстве случаев функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде, дефицитом йода, влиянием блокирующих аутоантител матери. Реже ТГ возникает по причине молекулярно-генетических нарушений в гене DUOX2. Ген DUOX2 активирует белки системы генерации перекиси водорода двойной оксидазы, которые в тироцитах участвуют в процессах органификации йода совместно с ферментом тиреопероксидазой. По данным литературы патогенные варианты гена DUOX2 в гомозиготном и компаунд гетерозиготном состоянии вызывают развитие врожденного ТГ. В большинстве случаев пациенты в раннем возрасте нуждаются в терапии левотироксином натрия (L-T4), но впоследствии переходят в эутиреоидное состояние при отмене лечения и не получают его на протяжении всей дальнейшей жизни. Однако такие пациенты находятся в группе риска по развитию многоузлового зоба.

Особенностью данного семейного случая врожденного ТГ, с подтвержденным дефектом в гене DUOX2, является формирование у одного из детей в подростковом периоде нетоксического многоузлового зоба. Известно, что дети от близкородственного брака (родители троюродные брат и сестра).

Клинический случай

Пациент 1, девочка (родная сестра), 15 лет, наблюдается в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии с 14 лет. Данные неонатального скрининга не известны, с 2 до 6 лет пациентка получала терапию L-T4. При текущем обследовании на фоне эутиреоза и повышенного уровня тиреоглобулина сыворотки крови (ТГ 109 нг/мл при норме 3,5-77) у девочки отмечено увеличение общего объема щитовидной железы (ЩЖ) до 19 см³ с узловыми образованиями в обеих долях ЩЖ “губчатой” структуры (EU-TIRADS 2), без отрицательной динамики по объему и размерам образований.

Пациент 2, мальчик (родной брат), 6 лет, врожденный гипотиреоз выявлен в результате неонатального скрининга (повышение уровня ТТГ капиллярной крови до 188 МЕ/мл) и подтвержден ретестированием (уровень ТТГ капиллярной крови 449 МЕ/мл). С 3-й недели жизни до 5,5 лет получал терапию L-T4, с этого возраста наблюдается в ФГБУ НМИЦ Эндокринологии. При текущем обследовании на фоне отмены лечения в течение 14 месяцев при нормальных уровнях ТГ, ТТГ и Т4св не отмечено нарастание объема ЩЖ по данным УЗИ, размеры соответствовали нормальным значениям, не выявлялись структурные изменения и признаков усиления кровотока не было. С учетом всех клинических данных и особенностей семейного анамнеза детям проведено молекулярно-генетическое исследование крови методом массового параллельного секвенирования (NGS). Гетерозиготные варианты в гене DUOX2 выявлены у сестры в 16 экзоне с.1873C>T (HG38, chr15:45106600G>A; описан; патогенный) и в 6 экзоне с.618dup (HG38, chr15:45111481dupC; вероятно патогенный). У брата выявлен аналогичный вариант в 16 экзоне и другой в 5 экзоне с.385C>T (HG38, chr15:45111896G>A; описан; патогенный). Родители обследованы на выявление известных вариантов участка ДНК. Один

гетерозиготный патогенный вариант в 16 экзоне выявлен у матери, который она передала обоим детям. Два гетерозиготных варианта в 6 экзоне вероятно патогенный и в 5 экзоне патогенный имелись у отца, которые он передал в 6 экзоне девочке и в 5 экзоне мальчику.

Выводы

Выраженная гетерогенность клинической картины транзиторного врожденного гипотиреоза в данном семейном случае обусловлена различными сочетаниями гетерозиготных мутаций гена DUOX2. Развитие многоузловой эутиреоидной зоба у пациентки с дефектом гена DUOX2 в подростковом возрасте свидетельствует о необходимости катамнестического наблюдения за пациентами с подтвержденным диагнозом.

Ключевые слова: щитовидная железа, транзиторный врожденный гипотиреоз, ген DUOX2, нетоксический многоузловой зоб

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОЖИРЕНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА У ДЕТЕЙ

Т.Д. Вачадзе¹

¹ФГБОУ ВО Сибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Томск

Введение: Ожирение среди детского населения по данным Всемирной Организации Здравоохранения — это состояние, которое из признака здоровья и богатства перешло в болезнь, став одной из самых серьезных проблем XXI века, которая прогрессирует с каждым годом [1]. Количество случаев избыточного веса в педиатрической практике увеличилось в десять раз за последние четыре десятилетия, с общим числом зарегистрированных более 100 миллионов случаев ожирения среди детей и подростков по всему миру [2-3]. На ожирение влияют генетические, поведенческие и факторы окружающей среды, такие как нерациональное питание и отсутствие физической активности. Доказано, что питание играет основную роль как в формировании ожирения, так и в решении данной проблемы, вследствие чего, изучение вопроса о нарушениях пищевого поведения (ПП) у детей и подростков с ожирением очень важно [4-5]. Поскольку диета и ПП являются модифицируемыми факторами риска, анализ ПП среди детского населения с ожирением позволяет выявить отклонения, которые возможно скорректировать для достижения лучшего метаболического здоровья среди педиатрических пациентов с ожирением.

Цель: Изучить взаимосвязь между нарушениями пищевого поведения и композиционным составом тела среди детей в возрасте от 10 лет 0 месяцев до 17 лет 12 месяцев.

Материалы и методы: Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ №9425/1 27.03.2023г. Дети и подростки с различной массой тела (n=69) были включены в открытое когортное сравнительное исследование, которое проводилось на клинической базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (СибГМУ) кафедры педиатрии с курсом эндокринологии. Обследованы 69 детей г. Томска в возрасте от 10 лет 0 месяцев до 17 лет 12 месяцев. Основную группу составили 51 ребенок (49% мальчиков, 51% девочек) с

избыточной массой и ожирением, группу сравнения – 18 здоровых детей (50% мальчиков, 50% девочек). Всем детям измеряли антропометрические показатели с расчетом SDS индекса массы тела (WHO Anthro Plus), оценивали композиционный состав тела методом биоимпедансометрии (InBody 770). Пищевое поведение исследовали с использованием валидизированного опросника (Голландский опросник пищевого поведения, DEBQ). Пациенты проходили процедуру сбора анамнеза жизни и заболевания для выявления факторов риска. Статистическую обработку выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 19.0.0 русская версия (США).

Результаты: Были обнаружены статистически значимые различия в сравнении с группой контроля при анализе нарушений пищевого поведения у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением по эмоциональному типу ($p=0,036$). Пациентам, переболевшим коронавирусной инфекцией с избыточной массой тела и ожирением, верифицировали преимущественно экстернальный тип нарушения, а эмоциогенный тип нарушения чаще встречался в группе девочек ($p = 0,05$). Всем участникам была проведена оценка композиционного состава тела, для исследования были отобраны параметры, характеризующие тощую и жировую массу тела. Статистически значимые различия были выявлены для таких показателей, как жировая масса тела ($p=0,02$), площадь висцерального жира ($p=0,007$), масса скелетной мускулатура ($p=0,047$), масса минералов ($p=0,04$), масса белков($p=0,05$).

Выводы: Таким образом, данные свидетельствуют о том, что проблемы с пищевыми расстройствами могут возникать уже в детском и подростковом возрасте и связаны с риском развития ожирения, независимо от исходного веса и композиционного состав тела. Важно проводить раннюю диагностику таких состояний и предлагать соответствующие меры для их лечения и профилактики. Важно отметить, что каждый ребенок индивидуален, и причины развития расстройств пищевого поведения могут быть разными. Поэтому важно проводить индивидуальный подход к каждому ребенку и учитывать все возможные факторы, которые могут способствовать развитию этих расстройств

Ключевые слова: дети, ожирение, пищевое поведение, подростки

Список литературы:

1. World Obesity Federation . Taking action on childhood obesity. World Health Organization, 2018. www.worldobesity.org
2. Marcus C, Danielsson P, Hagman E. Pediatric obesity-Long-term consequences and effect of weight loss. J Intern Med. 2022 Dec;292(6):870-891. doi: 10.1111/joim.13547
3. GBDRF Collaborators . Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1659–724.
4. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Вачадзе Т.Д., Толмачев И.В., Захарчук П.И. Геймификация как метод профилактики ожирения у детей. Профилактическая медицина. 2022;25(9):117 122.

Samoilova YG, Matveeva MV, Vachadze TD, Tolmachev IV, Zakharchuk PI. Gamification as a method of preventing childhood obesity. Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(9):117 122. (In Russ.)

<https://doi.org/10.17116/profmed202225091117>

5. Ooi DSQ, Toh JY, Ng LYB, Peng Z, Yang S, Rashid NSBSA, Sng AA, Chan YH, Chong MF, Lee YS. Dietary Intakes and Eating Behavior between Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotypes in Asian Children and Adolescents. *Nutrients*. 2022 Nov 12;14(22):4796. doi: 10.3390/nu14224796.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Е.И. Калетник¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Введение: Ингибиторы иммунных контрольных точек («чекпойнт-ингибиторы», далее ИКИ) – относительно новый перспективный подход к терапии онкологических заболеваний благодаря своей доказанной противоопухолевой эффективности, однако терапия ИКИ ассоциируется с высоким профилем токсичности. Одним из тяжелых эндокринных осложнений терапии ИКИ является сахарный диабет вследствие необратимого нарушения функции β -клеток, что при несвоевременном выявлении и/или поздней инициации инсулинотерапии приводит к острой декомпенсации углеводного обмена. Представляем Вашему вниманию описание двух случаев ИКИ-индуцированного сахарного диабета (ИКИ-СД).

Клинический случай №1

Пациентка О., 34 лет, с сахарным диабетом, индуцированным ИКИ, длительностью менее года, поступила в НМИЦ эндокринологии в марте 2020 г. в состоянии декомпенсации углеводного обмена (HbA1c – 8.2%).

В июне 2018 г. заметила на коже левой пятки черное образование, с кровоточивостью на его поверхности, в последующем отмечен рост образования экзофитно. В 2019 г. выполнена тотальная биопсия и гистологически подтверждена меланома. 21.08.2019 г. – резекция послеоперационной раны на коже левой стопы с комбинированной пластикой дефекта. Также выявлен метастаз в 1 и 3 сигнальные лимфоузлы злокачественной беспигментной эпителиоидной меланомы с высокой митотической активностью, без выхода за пределы капсулы. Кроме того, выявлена мутация BRAF V600E от 09.08.2019 г. Было проведено 3 сеанса терапии пембролизумабом 16.10.2019 г. (150 мл), 06.11.2019 г. (200 мл), 14.11.2019 г. (200 мл). На фоне проводимой терапии появились тошнота, выраженная слабость, жажда, сухость во рту. При самостоятельном измерении гликемии глюкоза плазмы натощак составила 15.3 ммоль/л. Следует отметить, что наследственный анамнез по сахарному диабету у больной не отягощен, ранее эпизоды повышения уровня глюкозы крови не наблюдались. Пациентка госпитализирована в стационар по месту жительства, где диагностирован сахарный диабет 1 типа и иницирована базис-болюсная инсулинотерапия.

В НМИЦ эндокринологии по лабораторным данным: С-пептид 0.01 нг/мл (1.1-4.4), АТ к тр. цинка 8- 10 Ед/мл (0-15), АТ к GAD – 700 Ед/мл (0-10), АТ IA2 – 1 Ед/мл (0-10), АТ ICA – 15 Ед/мл (0-1).

Клинический случай №2

Пациент Д., 38 лет, с сахарным диабетом, индуцированным ИКИ, длительностью 6 месяцев, поступил в НМИЦ эндокринологии в июне 2023 г. в состоянии декомпенсации углеводного обмена (HbA1c – 9,6%).

В декабре 2018 г. отметил появление образование черного цвета на коже левой голени, диагностирована меланома кожи с метастазами в надключичные лимфатические узлы, печень, почки. 11.12.2018 г. выполнено иссечение меланомы. 04.05.2021 г. выполнена подмышечная лимфаденэктомия справа. 05.05.2021 г. – резекция левой почки и подмышечно-подлопаточно-подключичная лимфаденэктомия справа. В ноябре 2022 г. – эксцизионная биопсия подмышечного лимфатического узла справа и биопсия печени. В декабре 2022 г. инициирована иммунотерапия (ипилиумаб, ниволумаб, пролголимаб). В январе 2023 г. на фоне проводимой терапии пациент стал отмечать выраженную жажду, слабость, учащенное мочеиспускание. При самостоятельном измерении гликемии глюкоза плазмы – 40,9 ммоль/л. Пациент госпитализирован в реанимационное отделение по месту жительства с диагнозом: кетоацидоз смешанного генеза, отек головного мозга. В отделении инициирована базис-болюсная инсулинотерапия.

По лабораторным данным: С-пептид 7.0 пмоль/л (100 – 1100), АТ к инсулину 3.4 МЕ/мл (0-10), АТ к GAD 0.1 Ед/мл (0-10). АТ к бета-клеткам поджелудочной железы 0.35 (0-1).

Выводы: ИКИ-СД может возникать на любом этапе терапии чекпойнт-ингибиторами и нередко манифестирует с острой декомпенсацией углеводного обмена с быстрым снижением С-пептида. При этом, наличие аутоантител к клеткам поджелудочной железы выявляется не всегда. Приведенные клинические случаи демонстрируют необходимость концентрации внимания онкологов и эндокринологов на ранней диагностике сахарного диабета в исходе терапии ИКИ. Пациенты и их семьи должны быть проинформированы о важности регулярного контроля глюкозы во время терапии ИКИ, а также о симптомах и признаках гипергликемии и диабетического кетоацидоза.

Ключевые слова: сахарный диабет; ингибиторы контрольных точек иммунитета; С-пептид.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА И ЭНДОКРИННОЙ ОРБИТОПАТИИ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРАМ

А.С. Бабенко¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Введение. Эндокринная офтальмопатия – аутоиммунное заболевание, характеризующееся отеком и лимфоцитарной инфильтрацией, а в дальнейшем фиброзными изменениями ретробульбарной клетчатки и наружных мышц глаз. Орбитопатия Грейвса - экстра tireоидное проявление болезни Грейвса и наиболее частая причиной экзофтальма. Клинически пациенты с симметричным и двусторонним экзофтальмом не представляют особых диагностических трудностей. Однако, когда односторонние и асимметричные офтальмоскопические находки возникают при нормальных или слегка аномальных лабораторных данных, связанных с нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ), следует также искать альтернативную этиологию. По статистике около 5% пациентов с орбитопатией могут быть с отрицательными антителами к рецепторам тиреотропного гормона (АТрТТГ). В этом случае необходимо проводить тщательный диагностический поиск.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, эндокринная орбитопатия, тиреотоксикоз, антитела к рецептору ТТГ

Клинический случай. Пациентка Л. 76 лет, поступила в эндокринологическое отделение МНОЦ МГУ им. М.В.Ломоносова с выраженным двусторонним ассиметричным экзофтальмом, жалобами на инъектированность склер, спонтанную ретробульбарную боль, снижение зрения, отеки век.

Из анамнеза известно, что при динамическом наблюдении в связи с перенесенными острым нарушением мозгового кровообращения и кардиальной патологией (ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии в 2020 г., постоянная форма фибрилляции предсердий с 2009 г.) весной 2022 года впервые выявлено снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Эндокринологом диагностирована болезнь Грейвса. В дебюте заболевания оценка уровней АТрТТГ и скинтиграфия ЩЖ не проводились. Назначен тирозол 5 мг/с, который пациентка принимала в течение 3 месяцев, затем самостоятельно отменила. В дальнейшем уровни ТТГ, свободного трийодтиронина (свТ3) и свободного тироксина (свТ4) в пределах референсных значений. Настоящее ухудшение с осени 2023г., когда отметила возникновение и нарастание вышеперечисленных жалоб. При лабораторном исследовании выявлен рецидив тиреотоксикоза, АТрТТГ отрицательные. В марте 2024 г. госпитализирована в эндокринологическое отделение МНОЦ МГУ, где по данным обследования (осмотр эндокринолога, осмотр офтальмолога, МСКТ орбит) установлена активная фаза (CAS7) офтальмопатии, компрессионная оптическая нейропатия. При лабораторном обследовании уровни ТТГ < 0,0083 МЕ/л (снижен), свТ4 22,19 пмоль/л (повышен), свТ3 5,03 пмоль/л (норма), АТрТТГ 1,3 МЕ/л (норма). Назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 3000 мг/с и тиамазол 10 мг/с с положительным эффектом (CAS2). Направлена к хирургу-офтальмологу для решения вопроса о декомпрессии орбит.

В связи с отрицательными АТрТТГ, которые являются патогномичными для болезни Грейвса и эндокринной орбитопатии, была проведена дифференциальная диагностика с целью исключения саркоидоза, и IgG4-ассоциированных заболеваний, злокачественных образований орбит, лимфопролиферативных заболеваний.

Проведено: МСКТ органов грудной клетки (гиперплазия внутригрудных лимфоузлов не выявлена); МРТ головного мозга (очаговых изменений в зрительных нервах, дополнительных образований в ретробульбарной клетчатке не определяется), оценены уровни Ig G4 – 0,45 г/л (0,1-1,35 г/л), антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) количественное определение IgG – 0,0 коэффициент позитивности (до 1,0) антител к протеиназе-3 (анти-ПП-3) – 0,3 RU/ml (до 20), антител к миелопероксидазе (анти-МПО) – 0,1 RU/ml (до 20).

Выводы. Сочетание тиреотоксикоза и орбитопатии, как правило, свидетельствует в пользу диагноза диффузный токсический зоб. Вместе с тем, описано около 5% случаев серонегативной болезни Грейвса, что, однако, не позволяет исключить сочетание тиреотоксикоза не аутоиммунной этиологии и орбитопатии как проявления некоего системного заболевания. В случае нашей пациентки после проведения дифференциальной диагностики подтвержден диагноз болезни Грейвса, эндокринной орбитопатии. Рекомендовано радикальное лечение тиреотоксикоза и консультация хирурга-офтальмолога для решения вопроса о декомпрессии орбит.

АМИЛОИДНЫЙ ЗОБ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

С.М. Деунежева¹, М.А. Перепелова¹, Я.В. Дворянчиков¹, Т.В. Солдатова¹, Е.А. Пигарова¹, А.А. Михеенков¹, Е.В. Бондаренко¹, А.Ю. Абросимов¹, Л.К. Дзеранова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Амилоидный зоб щитовидной железы (ЩЖ) — редкое заболевание, характеризующееся накоплением амилоидных белков в межклеточном пространстве паренхимы ЩЖ. Отложение патологического амилоидного компонента приводит к увеличению объёма ЩЖ и нарушению её функции. Причинами амилоидоза ЩЖ могут быть как первичное локализованное отложение, так и вторичное отложение амилоида по отношению к хроническому воспалительному заболеванию.

Цель: представить клинический случай амилоидоза щж у пациента с периодической болезнью (средиземноморской лихорадкой).

Материалы и методы: Мужчина 36 лет с периодической болезнью (мутация в гене MEFV), AA-амилоидозом с преимущественным поражением почек, после аллотрансплантации почки по поводу терминальной стадии хронической болезни почек в анамнезе, обратился в клинику с жалобами на затруднение дыхания и глотания. При осмотре области шеи было отмечено увеличение ЩЖ в размерах. Специфические изменения ЩЖ по данным ультразвукового исследования (УЗИ) позволили предположить амилоидный генез зоба, общий объем щитовидной железы 126.5 см³. По данным гормонального обследования - эутиреоз. По результатам цитологического исследования биопсии ЩЖ: при окрашивании Конго красным в мазках жидкостной цитологии обнаружены окрашенные красно-коричневым цветом внеклеточные депозиты плотного бесструктурного вещества, наиболее соответствующие отложению амилоида. Пациенту было рекомендовано наблюдение в динамике. Через шесть месяцев выполнено повторное УЗИ ЩЖ, наблюдается отрицательная динамика – увеличения объема до 142.9 см³, в связи с чем рекомендовано проведение планового оперативного лечения.

Выводы: Амилоидный зоб необходимо исключать у всех пациентов с прогрессирующим, быстрым и безболезненным двусторонним увеличением ЩЖ, которое проявляется дисфагией, одышкой или охриплостью голоса, или протекает бессимптомно. Амилоидный зоб может не оказывать существенного влияния на функцию ЩЖ даже при значительном замещении амилоидом нормальной паренхимы, однако возможно развитие гипотиреоза, в связи с чем необходима регулярная оценка функций ЩЖ у пациентов с системным амилоидозом. С целью визуализации можно использовать УЗИ, магнитно-резонансную и компьютерную томографию ЩЖ. В зависимости от количества присутствующей жировой ткани по отношению к амилоиду паттерны визуализации при амилоидном зобе могут варьироваться. В литературе имеются противоречивые сообщения относительно эффективности тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) как диагностического метода предоперационной диагностики амилоидного зоба, так как гетерогенное поражение щитовидной железы с кистозными изменениями может послужить причиной недостаточной информативности исследования. В 10–40% случаев ТАБ при амилоидном зобе выявляет атипичные фолликулярные клетки, при этом признаки микроотложений амилоида наблюдаются более чем в 80% случаев медуллярного рака ЩЖ. Дифференциальный диагноз и первоначальные исследования должны быть направлены на исключение злокачественного новообразования (медуллярный рак, карциномы, мезенхимальные опухоли, саркомы, лимфомы). В зависимости от функциональных

нарушений и степени увеличения ЩЖ варианты лечения включают наблюдение, заместительную терапию гормонами ЩЖ и хирургическую резекцию. Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора для лечения амилоидного зоба у пациентов с симптомами компрессии соседних органов (охриплость голоса или дисфагия) и подозрением на злокачественность образования. Гистохимическое окрашивание резецированной ткани ЩЖ необходимо для постановки окончательного диагноза, а иммуногистохимические методы могут помочь дифференцировать различные типы амилоида. Отложения амилоида будут положительно окрашиваться красителем Конго красным и приводить к патогномичному для амилоида яблочно-зеленому двойному лучепреломлению при просмотре в поляризованном свете. Типичная гистологическая картина представлена обширной инфильтрацией внеклеточной ткани эозинофильными аморфными отложениями с признаками фолликулярной деформации и жировой метаплазии.

Акцентируя внимание на причину отложения амилоидного белка и общий объем ЩЖ можно спрогнозировать дальнейшее течение заболевания, исход которого чаще всего благоприятный.

Ключевые слова: амилоидоз; амилоидный зоб; тиреоидэктомия; хроническая болезнь почек; тонкоигольная аспирационная биопсия.

ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

С.С. Садриева¹

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Введение. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежат нарушения функции репродуктивной системы. Эндокринные факторы беременности играют большую роль в этиологии самопроизвольного прерывания. Частота эндокринных факторов привычного невынашивания в среднем составляет 17%. Наиболее частыми факторами гормональных нарушений, приводящих к привычному невынашиванию беременности, являются гипофункция яичников, гиперандрогении различного генеза, гипофункция щитовидной железы, гиперпролактинемия, патология щитовидной железы.

Ключевые слова. ПНБ, гиперпролактинемия, ингибин А, субклинический гипотиреоз.

Клинический случай. В январе 2023 года 28-летняя женщина обратилась к эндокринологу для выявления возможных эндокринных причин ПНБ. Из анамнеза: менструальный цикл нерегулярный (25-37 дней); у женщины было 4 беременности (первая беременность закончилась преждевременными родами на 30 неделе беременности из-за плацентарной недостаточности, а остальные беременности закончились самопроизвольными выкидышами на 9, 10 и 8 неделях), родов не было. Жалобы: утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность, головные боли и нарушение менструального цикла. Было рекомендовано пройти гормональные исследования. Результаты анализов, полученные через день после приема, показали повышение уровня пролактина (63,5 нг/мл), ТТГ (8мЕД/мл), а Т4 и Т3 были в пределах нормы. После этого пациентке было рекомендовано МРТ головного мозга для исключения пролактиномы.

После всех обследований был поставлен диагноз идиопатическая гиперпролактинемия, субклинический гипотиреоз и были назначены агонисты дофамина и заместительная гормональная терапия. Через 4 месяца наступила беременность, и были отменены все препараты, однако на 8 неделе появились признаки угрожающего аборта. При исследовании гормонов выявлено, что повышены уровни пролактина (200 нг/мл) и ТТГ (6 мЕД/мл), а ингибин А снизился (420 пг/мл), в связи с этим было решено возобновить лечение. Беременная на протяжении всей беременности была под наблюдением, и периодически определялись концентрации пролактина, ТТГ и ингибина А. В зависимости от уровня гормонов корректировалось лечение. 2024 году беременность закончилась своевременными родами на 39 неделе без осложнений.

Вывод. При повышении уровней пролактина и ТТГ снижается уровень ингибина А, что говорит о риске прерывания беременности. Ингибин А можно использовать, как предиктор развития с эндокринными факторами ПНБ (при гиперпролактинемии и гипотиреозе).

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ: ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕЛЯЦИИ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И ЦИТОКИНОВЫМ ПРОФИЛЕМ

Э.Э. Порубаева^{1,2}, Н.В. Пачуашвили¹, Т.В. Бойко², Е.О. Губернаторова³, М.С. Друцкая³, Д.Г. Бельцевич¹, Л.С. Урсова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

³ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН

Введение. Опухоли надпочечника отличаются значительным разнообразием морфологических изменений, что, по последним данным, является основой вариабельности прогноза для пациента и может служить основанием для выбора определенного метода лечения. Вместе с тем, гистопатологические особенности феохромоцитомы, в том числе ассоциированные с определенными генетическими изменениями, практически не описаны детально. Более того, многие аспекты, лежащие в основе биологического поведения опухолей мозгового вещества надпочечника, не изучены, что обусловлено их относительно редкой распространенностью. Особенный интерес представляет комплексное исследование цитокинов: их роль в патогенезе феохромоцитомы, диагностическая, прогностическая и предиктивная ценность, а также изучение взаимосвязи морфологических характеристик с цитокиновым профилем.

Цель. Характеристика гистопатологических особенностей феохромоцитомы в зависимости от генетического и цитокинового профиля.

Материалы и методы. На первом этапе исследования в анализ включены 15 случаев опухолей надпочечника (n=5 аденокортикального рака (АКР), аденокортикальной аденомы (АКА) и феохромоцитомы). Проведен забор операционного материала для хранения в жидком азоте, который в последующем был использован для приготовления лизатов опухолей надпочечника. После гистологического и иммуногистохимического подтверждения диагноза для каждого случая подготовлено по 5 аликвот (массой от 8,1 до 124,0 мг); образцы в жидком азоте доставлялись в ИМБ РАН, где осуществлялась

пробоподготовка материала для цитокинового профилирования с использованием мультиплексной технологии Luminex xMAP и набора MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel Kit в соответствии со стандартным протоколом производителя (Merck, Rahway, NJ, USA).

Результаты. Каждый из типов опухолей надпочечника характеризовался определенным профилем цитокинов. Феохромоцитома достоверно отличалась от АКА и АКР снижением факторов дифференцировки Т-клеток (IL-2 и IL-7), супрессией Th2-ответа (IL-4 и IL-13) и повышенным содержанием фактора привлечения нейтрофилов (IL-8). Для АКА отмечалось повышение уровня иммуносупрессивного цитокина IL-10, активация Th1-ответа (IL-1 β и IFN γ) и увеличение содержания фактора, привлекающего моноциты (CCL2). Как для АКА, так и для АКР была характерна высокая продукция провоспалительных TNF, IL-17A, а также фактора, привлекающего макрофаги и НК клетки (CCL4).

Обсуждение. На пилотном этапе исследования подтверждена гипотеза о наличии различий цитокинового профиля между опухолями надпочечника, отличающимися как гистогенезом, так и злокачественным потенциалом. Насколько нам известно, это первое исследование профиля цитокинов в лизатах опухолей надпочечников. На дальнейших этапах реализации проекта планируется увеличение численности выборки опухолей мозгового слоя надпочечника для более детального изучения различий цитокинового профиля в зависимости от гистопатологических особенностей. Центральным предметом исследования станет детальная характеристика патоморфологических особенностей феохромоцитом, а также анализ взаимосвязи между морфологическими характеристиками и генетическим профилем.

Выводы. Опухоли мозгового слоя надпочечника отличаются определенным цитокиновым профилем. Изучение особенностей цитокинового профиля опухолей надпочечника необходимо для более глубокого понимания патогенетических аспектов их возникновения и развития, что в перспективе поможет выявить новые диагностические, прогностические маркеры, предикторы ответа на терапию и потенциальные мишени для терапевтического воздействия, в том числе и в феохромоцитоме. В настоящее время неизвестно, существуют ли ассоциации между морфологической картиной и особенностями секреции цитокинов, а также генетическими изменениями в феохромоцитоме. Детальное описание патоморфологических особенностей феохромоцитом в перспективе могло бы помочь по меньшей мере усовершенствовать морфологическую диагностику этих опухолей. Более того, морфогенетические ассоциации, при их наличии, могли бы служить ориентиром при принятии решения о дальнейшем генетическом тестировании и консультировании.

Ключевые слова: феохромоцитома, гистопатология, патоморфология, цитокины, профилирование.

НЕЗАВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

Зарипова А.Р.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}.

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа;

²ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Эра массового параллельного секвенирования открыла эффективный инструмент для поиска патогенных изменений нуклеотидной последовательности ДНК при генетически гетерогенных наследственных заболеваниях соединительной ткани, таких как незавершенный (несовершенный) остеогенез (НО, МКБ10:Q78). На сегодняшний день, молекулярный ландшафт НО до конца не раскрыт, мутации в более чем 25 генах вовлечены в развитие НО. Заболевание характеризуется выраженной клинической вариабельностью, может протекать как в легкой форме (I, V тип), так и приводить к инвалидизирующим последствиям (III, IV, V тип НО), наблюдаются голубые склеры, множественные переломы со скелетными деформациями, в некоторых случаях у пациентов наблюдаются аномалии дентина и нарушение слуха.

Цель работы - определить генетическую архитектуру несовершенного остеогенеза у пациентов из Республики Башкортостан (РБ), провести анализ гено-фенотипических корреляций с целью оптимизации ДНК-диагностики заболевания.

Материалы исследования - 114 пациентов с клиническим диагнозом «несовершенный остеогенез» из 100 неродственных семей.

Методы. Использована собственная таргетная NGS панель, состоящая из двух генов коллагена I типа (*COL1A1* и *COL1A2*), секвенировали на приборе MiSeq (Illumina). В случае отсутствия патогенных изменений при анализе генов коллагена I типа, секвенировали образцы на расширенной панели «Заболевания соединительной ткани», состоящая из 644 генов (Геномед), на приборе DNBSEQ-T7 (MGI).

Биоинформатическая обработка результатов проведена при помощи программ для анализа сырых данных с платформы Illumina: Illumina Basespace, Varifind, NGS Wizard; баз данных - ClinVar, dbSNP, Varsome, LOVD, GnomAD (v.4.0.0) etc., программ патогенности - SIFT, PolyPhen, SpliceAI, etc.

Результаты

Выявлено 43 мутации в двух генах коллагена I типа у 60 пациентов из 48 семей из РБ, было, из них 32 мутаций в гене *COL1A1*, а 11 мутаций - в гене *COL1A2*.

У 24 пациентов из 20 семей найдены 19 патогенных изменений нуклеотидной последовательности в гене *COL1A1*, приводящие к развитию легкого течения заболевания, I тип НО. У 13 пациентов из 11 семей 7 мутаций гена *COL1A1* приводят к развитию тяжелой формы, приводящей к инвалидизации пациента, III типа НО. У 6 пациентов из 6 семей 5 мутаций приводят к развитию умеренного IV типа НО.

У 7 пациентов из 6 семей 5 мутаций гена *COL1A2* приводят к развитию I типа заболевания. У 6 пациентов из 4 семей 3 мутации приводят к развитию III типа НО. У 4 пациентов из 2 семей 2 патогенных мутации привели к развитию умеренного IV типа НО.

Обнаружен молекулярный дефект с.-14С>Т гена *IFITM5* у трех неродственных пробандов с V типом НО. У больных наблюдаются кальцификация межкостных мембран и/или гипертрофические мозоли, имеется вывих головки лучевой кости.

У одного пациента найдены два патогенных варианта с.1051G>Т (p.Glu351*) и с.1948G>А (p.Gly650Arg) в гене *P3H1*, приведших к развитию III типа НО с аутосомно-рецессивным типом наследования с тяжелым течением болезни - с множественными переломами, скелетными деформациями и голубыми склерами.

Всего 6 патогенных изменений в гене *COL1A1* (с.331G>Т, с.375dupС, с.1098_1099insА, с.1211_1216dup, с.2150del, с.3792delG) и 1 мутация в гене *P3H1* (с.1948G>А) идентифицированы впервые и ранее не были описаны в литературе.

18 мутаций в гене *COL1A1* и 5 мутации в гене *COL1A2* были единичными, а 11 мутаций гена *COL1A1* и 6 мутаций гена *COL1A2* встречались в 23 неродственных семьях.

Выводы

Учитывая высокую частоту мутаций в двух генах коллагена I типа (93%) и широкий спектр мутаций в этих генах, рекомендуется проводить ДНК-диагностику с использованием таргетной панели, состоящую из генов *COL1A1* и *COL1A2*, которая показала высокую эффективность и экономическую целесообразность.

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПОФОСФАТАЗИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Асанова А.А.¹, Драчук Е.С.¹, Пигарова Е.А.¹, Дзеранова Л.К.¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Введение: Гипофосфатазия – редкое наследственное метаболическое заболевание, вызванное дефицитом щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутации в гене *ALPL*, что сопровождается нарушением минерализации костей и скелетно-мышечными проявлениями в виде деформация костей, частых переломов, выпадения зубов, болей в костях и мышцах, снижения мышечной силы. Заболевание может манифестировать внутриутробно, в детстве или во взрослом возрасте. Ранний возраст дебюта обычно ассоциирован с более тяжелым, а поздний – с легким течением заболевания. Сравнительно мало имеется данных о распространенности и клинических особенностях гипофосфатазии у взрослых.

Материалы и методы: Пациентка 18 лет (вес 56 кг, рост 160 см, ИМТ 21,9) с жалобами на общую слабость и головокружение, боли в ногах и суставах, периодическое потемнение в глазах, зуд костяшек пальцев. Развитие в детском и подростковом возрасте протекало без каких-либо особенностей. Считает себя больной с 16 лет, когда появилась припухлость и болезненность левых голеностопных и коленных суставов без рентгенологических изменений. В это же время у больной был диагностирован инфекционный мононуклеоз, после чего она отметила нарастание общей слабости, периодическое повышение температуры тела по утрам и вечерам до 37,2 0С, снижение аппетита, головокружение, боли

в костях и суставах. При исследовании СРБ, АСЛО, РФ – отрицательные; биохимические показатели, а также показатели костного и кальций-фосфорного обмена в норме, за исключением выявляемого снижения ЩФ до 13-15 ЕД/л (40-150) и выраженного дефицита витамина 25 (ОН) D – 9 нг/мл (30-100). Диагноз гипофосфатазии подтвержден генетически – выявлен патогенный нуклеотидный вариант chr1:21563115C>A в гетерозиготном состоянии в гене ALPL. По данным рентгенденситометрии всего тела МПК с учетом черепа соответствует возрастной норме: -0,5 SD (по Z-критерию); Минеральная плотность костей без учета черепа соответствует возрастной норме: -0,7 SD (по Z-критерию). По данным латеральной морфометрии данных о деформациях позвонков и компрессионных переломах получено не было. Зубы, волосы, ногти – без особенностей. При детальном сборе семейного анамнеза выявлены сходные симптомы болей в суставах у матери со снижением ЩФ до 20 ЕД/л (35-105).

Выводы: Несмотря на низкую активность щелочной фосфатазы, у пациентки не наблюдается типичных клинических признаков гипофосфатазии (легкая форма), о чем свидетельствует отсутствие характерных проявлений и у матери. Наблюдаемые симптомы также могут являться следствием мононуклеоза. Влияние других генетических, эпигенетических или негенетических факторов на течение заболевания может объяснить случаи, в которых возникает трудность в установлении связи между генотипом и фенотипом данной патологии.

Ключевые слова: гипофосфатазия, щелочная фосфатаза, инфекционный мононуклеоз

АУТОИММУНИТЕТ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА С ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ДО ГОДА У ДЕТЕЙ.

Д.Абуд¹, Е.А. Сечко¹, М.П. Колтакова¹, Д.Н. Лаптев¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение. Сахарный диабет 1 типа (СД1) - заболевание, обусловленное аутоиммунным процессом, поражающим бета-клетки поджелудочной железы и приводящим к хроническому, абсолютному дефициту инсулина у генетически предрасположенных лиц. По мировым данным у 2,5-25% пациентов с СД1 аутоиммунного маркеры не выявляются (идиопатический СД1). У пациентов с СД1 отмечается более высокий риск развития других аутоиммунных заболеваний, например, хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ), целиакии, диффузного токсического зоба и т.д. Частота выявления повышенного титра аутоантител (АТ) к тканям щитовидной железы при манифестации СД1 составляет до 20%. Распространенность целиакии у детей с СД1 составляет от 1,1% до 16,6%. По данным литературы у 1% пациентов целиакия диагностируется уже в дебюте СД1, а в течение последующих 5 лет частота ее выявления увеличивается до 5%.

Цель. Изучить частоту выявления серологических маркеров аутоиммунного сахарного диабета, целиакии, ХАИТ у детей с СД1 при длительности заболевания до года.

Материалы и методы. В ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в период с октября 2023 по февраль 2024 года обследовано 52 пациента с диагнозом СД1 в возрасте до 18 лет, с длительностью СД1 до 1 года. Всем пациентам проведено исследование специфических островковых АТ (к глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, инсулину, островковым клеткам и цинковому транспортеру); антитиреоидных АТ (к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и

тиреоглобулину (АТ-ТГ)), серологические маркеры целиакии (IgA к тканевой трансглутаминазе (АтТГ), IgA к глиадину (АтГЛ)), уровень С-пептида.

Данные представлены в виде медианы значения и интерквартильного размаха (Ме [25; 75 перцентиль]).

Результаты. При обследовании возраст пациентов составил 9 лет [5; 11], длительность СД1 - 9 мес [5,75;11]. С-пептид – 0,2 нг/мл [0,1;0,27].

У 88,5% пациентов (n=46) выявлено 1 или более специфическое островковое АТ, в том числе у 1,9% (n=1) выявлено 4 АТ, у 11,5% (n=6) – 3 АТ, у 36,5% (n=19) – 2 АТ, у 38,4% (n=20) – 1 АТ.

У 13,5% (n=7) выявлен положительный титр тиреоидных АТ, в том числе у 4 пациентов отмечалось повышение АТ-ТПО и АТ-ТГ, у двух пациентов – повышение АТ-ТГ, у одного пациента – АТ-ТПО. У всех пациентов с положительным титром тиреоидных АТ отмечался эутиреоз.

3,8% пациентов (n=2) имели положительные серологические маркеры целиакии: в одном случае наблюдалось повышение АтТГ и АтГЛ, во втором - изолированное повышение АтТГ. Клинические симптомы целиакии не отмечались.

Обсуждение. По результатам обследования у детей с СД1 при длительности заболевания до 1 года в 88,5% подтвержден аутоиммунный генез сахарного диабета (СД). В 11,5% специфические островковые АТ отсутствовали, что может быть обусловлено сероконверсией, т.к. АТ исследованы через 9 месяцев от дебюта заболевания. Однако, данная группа пациентов представляет интерес для поиска моногенных форм СД, поэтому следует рассмотреть вопрос о верификации генетической причины диабета. Полученные результаты подтверждают мировые данные о большем риске наличия другого аутоиммунного заболевания при СД1 - даже при небольшой длительности СД1 у детей определяются серологические маркеры ХАИТ и целиакии без клинической симптоматики. Золотой стандарт диагностики целиакии - биопсия тонкого кишечника с поиском характерных морфологических изменений. Выявление серологических маркеров позволяет своевременно заподозрить заболевание и направить пациентов на данное обследование.

Выводы. У 88,5% детей с СД1 с длительностью заболевания менее 1 года выявляются специфические островковые АТ. У 13,5% детей с СД1 выявлены антитиреоидные АТ, у 3,8% - серологические маркеры целиакии, что позволило заподозрить сопутствующую аутоиммунную патологию и направить пациентов для дополнительного обследования. В связи с чем важно проводить скрининг других аутоиммунных состояний у пациентов с СД1 для их ранней диагностики.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТОВ С 1 И 2 МГ ДЕКСАМЕТАЗОНА В ДИАГНОСТИКЕ ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Л.П. Борисова¹

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Согласно клиническим рекомендациям, для верификации эндогенного гиперкортицизма среди прочих лабораторных методов рекомендовано проведение пробы с 1 или 2 мг дексаметазона. И, поскольку, выполнение пробы с 2 мг дексаметазона технически сложнее и намного реже встречается в рутинной практике, встает вопрос о целесообразности её проведения при подозрении на эндогенный гиперкортицизм.

Цель. Проанализировать результаты проб с 1 и 2 мг дексаметазона у пациентов с подозрением на эндогенный гиперкортицизм и оценить необходимость проведения теста с 2 мг дексаметазона.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование, включавшее 87 пациентов, госпитализированных в НМИЦ им.В.А.Алмазова с 2018 по 2023 год с подозрением на эндогенный гиперкортицизм, которым проводились пробы с 1 и 2 мг дексаметазона. Диагностический порог проб составлял 50 нмоль/л.

Результаты. Из 87 пациентов, у 13 отмечались дискордантные результаты проб: отсутствие супрессии кортизола в пробе с 1 мг и подавление в пробе с 2 мг дексаметазона. Среди них, у двух пациентов проба с 2 мг была ложноотрицательной: по совокупности клинических данных и результатов других лабораторных исследований была установлена болезнь Иценко-Кушинга, впоследствии диагноз подтвержден гистологически после аденомэктомии.

У 11 пациентов без супрессии кортизола в пробе с 1 мг произошло адекватное подавление в пробе с 2 мг, среди них: 4 пациента с образованием гипофиза, 7 – с образованием надпочечников.

У всех пациентов с образованием гипофиза и подавлением в пробе с 2 мг результаты других лабораторных тестов (кортизол крови и слюны вечером, кортизол суточной мочи) также были отрицательными. Данным пациентам были поставлены следующие диагнозы: пролактинома (1 человек), гормонально-неактивное образование гипофиза (3 человека).

У больных с образованием надпочечников и подавлением пробы с 2 мг остальные тесты для верификации гиперкортицизма также были отрицательными, среди них у 4 пациентов были односторонние образования, у 3 - двусторонние. Пациентам был установлен диагноз автономной продукции кортизола, из-за отсутствия подавления в пробе с 1 мг. Таким образом, выполнение пробы с 2 мг не имело у них дополнительной диагностической ценности.

У 51 пациента с подтвержденным АКТГ-зависимым гиперкортицизмом и положительной пробой с 1 мг результаты других тестов свидетельствовали в пользу эндогенного гиперкортицизма, независимо от результатов теста с 2 мг.

У пациентов с обеими положительными пробами и отрицательными результатами других тестов, АКТГ-зависимый гиперкортицизм не был подтвержден. Следовательно, результаты теста с 2 мг не оказали влияния на окончательную диагностику.

У 1 пациента отсутствовало подавление обеих проб, но иные тесты были отрицательные, имелась клиника гиперкортицизма, было диагностировано циклическое течение Кушинга и рекомендовано динамическое наблюдение.

В группе пациентов с АКТГ-независимым гиперкортицизмом, при синдроме Иценко-Кушинга (4 пациента), не было получено дискордантных результатов обеих проб, другие тесты свидетельствовали в пользу гиперкортицизма. Следовательно, проба с 2 мг не несла дополнительной информации.

Диагноз автономной продукции кортизола был установлен у 20 пациентов, на основании отсутствия супрессии в пробе с 1 мг и отрицательных результатов других тестов. Результаты проб с 1 и 2 мг были дискордантными в 7 случаях, однако, это не повлияло на окончательную диагностику, исходя из определения данного состояния.

Выводы. При отсутствии подавления кортизола в пробе с 1 мг и положительных результатах других лабораторных тестов, выполнение пробы с 2 мг не дает дополнительных преимуществ в диагностике гиперкортицизма. Проведение пробы с 2 мг может быть рассмотрено при отсутствии супрессии в пробе с 1 мг, сомнительных результатах других тестов и наличии клинического подозрения на гиперкортицизм, однако следует учитывать, что это может усложнить диагностический поиск.

Ключевые слова: гиперкортицизм, проба с дексаметазоном, болезнь Иценко-Кушинга, автономная продукция кортизола.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КАЛЛЕРА-ДЖОНСА

С.П. Бондаренко¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Ключевые слова. Синдром Каллера-Джонса, *GLI2*, гипопитуитаризм, лицевой дисморфизм, полидактилия, гипогликемия

Введение. Синдром Каллера-Джонса является орфанным аутосомно-доминантным заболеванием с широким спектром клинических проявлений, связанный с мутациями в гене *GLI2*. Классической триадой синдрома является полидактилия, гипопитуитаризм и лицевой дисморфизм, которая была впервые описана в 1984 г. Каллером и Джонсом.

Для гена *GLI2* описана неполная пенетрантность, ее процент в настоящее время неизвестен, поэтому фенотипические проявления могут отличаться даже у людей с одним и тем же нуклеотидным вариантом. Неполная пенетрантность также свидетельствует о том, что для формирования фенотипа, вероятно, необходимо наличие других генетических факторов и факторов окружающей среды.

Распространенность данной патологии неизвестна в связи с малым количеством наблюдений и отсутствием симптомов у некоторых носителей вариантов в гене *GLI2*.

Важно отметить, что *GLI2* является геном с частыми нормальными вариациями. *Z*-score в базе данных gnomAD v4.0.0 составляет 0,49, что указывает на высокую толерантность к миссенс вариантам.

Материалы и методы. Пациентам проведено полноэкзомное секвенирование ДНК лимфоцитов периферической крови на приборе MiSeq (Illumina, USA) методом парно-концевых чтений с последующим биоинформатическим анализом и интерпретацией выявленных вариантов по российскому Руководству интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS).

Результаты. В ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ было задокументировано 12 клинических случаев синдрома Каллера-Джонса. Среди всех наших пациентов варианты в гене *GLI2* ранее не были описаны в мировой литературе.

У пациента с патогенным вариантом и у 2 пациентов с вероятно патогенными мутациями был выявлен дефицит гормона роста в сочетании как минимум еще с одним дефицитом аденогипофиза. У одного пациента с вероятно патогенным вариантом диагностирован только дефицит соматотропного гормона (СТГ). У 4 из 7 пациентов (57,1%) с вариантами неопределенной клинической значимости отмечался дефицит нескольких тропных гормонов гипофиза. Дефицит СТГ, тиреотропного гормона (ТТГ) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) был диагностирован у пациента с доброкачественным вариантом в гене *GLI2*.

Ни у одного пациента не было полидактилии независимо от патогенности мутации.

У 8 из 12 пациентов (66,7%) диагностирована задержка психомоторного развития. У 5 (62,5%) из этих пациентов отмечались гипогликемии в анамнезе, что могло стать причиной отставания в развитии. У 3 из 8 пациентов (37,5%) данные об эпизодах гипогликемии отсутствуют.

Аномалии челюстно-лицевой области имели 3 из 12 пациентов (25%), только у одного из них были двухсторонние расщелины верхней губы и неба. Аномалия мочевыделительной системы была выявлена у 1 из 12 пациентов (8,4%) в виде пиелоктазии левой почки. Порок сердечно-сосудистой системы (открытый артериальный проток, открытое овальное окно, умеренная гипоплазия фиброзного кольца трикуспидального клапана и левой легочной артерии) был выявлен только у 1 из 12 (8,4%) пациентов. У 4 из 12 пациентов (33,3%) при осмотре офтальмологом выявлен миопический астигматизм, у одного из этих пациентов (8,4%) диагностировано сходящееся содружественное косоглазие. Микроцефалия задокументирована у 1 из 12 детей (8,4%). Эпилепсия отмечалась у 1 из 12 пациентов (8,4%), а также у одного пациента (8,4%) наблюдались судороги неясного генеза. Крипторхизм выявлен у 2 мальчиков из 6 (33,3%), гипоспадия - у 1 мальчика (16,7%).

Выводы. Полученные результаты подтверждают полиморфизм синдрома Каллера-Джонса и неполную пенетрантность гена *GLI2*. Фенотипические проявления у наших пациентов не коррелировали с патогенностью вариантов нуклеотидной последовательности.

Наличие у пациентов с гипопитуитаризмом сопутствующих пороков развития свидетельствует о необходимости проведения молекулярно-генетического исследования гена *GLI2* для последующего выявления других возможных компонентов синдрома.

Необходимы дальнейшие исследования пациентов с данным синдромом для выявления других возможных симптомов, поиска причин изменчивости фенотипа и проведения

персонализированного медико-генетического консультирования семей, являющихся носителем вариантов в гене *GLI2*.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФЕРРИТИНА КАК МАРКЕРА НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Я.С. Славкина¹, Н.Н. Мусина¹, Д.А. Петрухина¹, Т.В. Саприна¹

¹ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия

Ключевые слова: дисметаболическая перегрузка железом, сахарный диабет 2 типа, ферритин.

Введение. Измерение содержания ферритина сыворотки является удобным и достоверным методом оценки депонированного железа в организме. Дисметаболическая перегрузка железом, ассоциированная с ожирением и инсулинорезистентностью, является возможным пусковым фактором в патогенезе нарушений углеводного обмена (НУО) и дислипидемии.

Цель. Проанализировать возможность использования показателей метаболизма железа (ферритина и железа сыворотки) как предикторов НУО в данной когорте пациентов.

Материалы и методы: исследование выполнено на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ г. Томска. В исследование вошли 78 пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение. Пациенты разделены на группы по НУО: группа 1 – лица без НУО (n=52), группа 2 – пациенты с НТГ (n=17), группа 3 – пациенты с СД2, диагностированным впервые на момент включения в исследование (n=9). Всем пациентам выполнялись оценка антропометрических показателей, забор крови для определения биохимического анализа, общего анализа крови и биохимических показателей обмена железа (железа сыворотки, ферритина, трансферрина, НТЖ). Статистическая обработка результатов осуществлялась пакетом программ SPSS Statistics23. Результаты сравнительного анализа представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; Q0,25–Q0,75). Значимость различий показателей между независимыми группами сравнения оценивалась с помощью критерия Манна Уитни.

Результаты: Уровень ферритина был значимо выше у пациентов с СД2, чем у пациентов с НТГ (298,10 [145,80–336,95] и 124,00 [58,30–170,55] нг/мл соответственно, p=0,029) и лиц без НУО (298,10 [145,80–336,95] и 59,80 [24,10–108,85] нг/мл, p=0,002), и значимо выше у лиц с НТГ в сравнении с пациентами без НУО (p=0,035). Содержание трансферрина было выше у лиц без НУО в сравнении как с пациентами с НТГ (304,00 [281,50–334,75] и 299,00 [274,00–371,50] мг/дл, p=0,005), так и с больными СД2 (304,00 [281,50–334,75] и 251,00 [238,00–293,50] мг/дл, p=0,029). Содержание железа и НТЖ значимо не различались в исследуемых группах. Дополнительно пациенты были стратифицированы в группы по уровню ферритина сыворотки: 1) с уровнем ферритина сыворотки выше 75 перцентиля ($\geq 160,85$ нг/мл) (n=20) 2) с уровнем ферритина сыворотки ниже 75 перцентиля ($< 160,85$ нг/мл) (n=58). Пациенты с содержанием ферритина, превышающим значения 75 перцентиля, имели более высокие индекс ОТ/ОБ (0,93 [0,90–0,97] и 0,85 [0,80–0,95] соответственно, p=0,005) и индекс НОМА (4,32 [2,30–7,28] и 3,00 [2,17–3,84], p=0,024), более высокий HbA1c (5,8 [5,3–6,6] и 5,4 [5,2–5,7])% соответственно, p=0,016), более

высокое содержание мочевой кислоты (0,47 [0,40–0,53] и 0,34 [0,28 – 0,38] мкмоль/л соответственно, $p=0,0001$) и активности трансаминаз (АЛТ: 33,00 [24,00–50,00] и 24,00 [16,00–32,00] Ед/л, $p=0,004$; АСТ: 23,00 [19,00–38,00] и 20,00 [16,00–26,50] Ед/л, $p=0,024$). По результатам ROC-анализа было показано, что ферритин является информативным в диагностике СД2: чувствительность 77,8%, специфичность 91,0% при отрезном значении 208,1 нг/мл (область под кривой 0,813, $p=0,002$).

Выводы: высокий уровень ферритина положительно ассоциирован с такими компонентами метаболического синдрома (МС), как НУО, гиперурикемия и дислипидемия и может быть рассмотрен в качестве самостоятельного компонента МС. Ферритин также является перспективным маркером-предиктором предиабета и сахарного диабета 2-го типа.

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ (ХБП С5Д), НА ФОНЕ БОЛЮСНОЙ ТЕРАПИИ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ (150.000 МЕ).

А.С. Бондаренко¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" МЗ России, Москва

Цель: выявить особенности кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих лечение программным гемодиализом (ХБП С5Д), исходно и через 7 дней после приема болюсной дозы колекальциферола (150.000 МЕ) по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы: в исследование было включено 30 пациента с ХБП С5Д и 30 здоровых добровольцев. Уровни метаболитов витамина D (25(ОН)D, 24,25(ОН)2D3, 1,25(ОН)2D3), свободного 25(ОН)D и витамин D-связывающего белка (ДВР), паратгормона (ПТГ), фактора роста фибробластов 23 (ФРФ-23), кальция, альбумина, фосфора определялись исходно и через 7 дней после приема 150000 МЕ колекальциферола. Концентрации метаболитов витамина D измерялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты: исходно группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, уровню свободного 25(ОН)D (4,78 [3,88; 5,26] vs 5,61 [4,01; 7,31] пг/мл) и ДВР (280 [229; 320] vs 265 [242; 293] мг/л) ($p>0,05$). У пациентов с ХБП С5Д исходный уровень альбумин-скорректированного кальция (2,11 [2,04; 2,17] vs 2,30 [2,25; 2,35] ммоль/л) был значительно ниже ($p<0,05$), а уровни фосфора (1,56 [1,28; 1,98] vs 1,19 [1,06; 1,30] ммоль/л), ПТГ (199,5 [105,6; 321,5] vs 42,4 [36,1; 61,7] пг/мл) и ФРФ-23 (21,0 [8,9; 27,6] vs 0,4 [0,3; 0,6] пмоль/л) выше ($p<0,05$). Также для пациентов с ХБП С5Д были характерны более низкие показатели 25(ОН)D3 (7,1 [3,7; 13,5] vs 18,2 [12,2; 22,9] нг/мл), 24,25(ОН)2D3 (0,05 [0,05; 0,07] vs 1,33 [0,60; 2,10] нг/мл) и 1,25(ОН)2D3 (18 [12; 43] vs 39 [31; 56] пг/мл) ($p<0,05$).

Прием болюсной дозы колекальциферола (150.000 МЕ) в обеих группах привел к значимому увеличению уровней свободного 25(ОН)D, 25(ОН)D3, 24,25(ОН)2D3 ($p<0,05$). В то время как изменение уровня 1,25(ОН)2D3 после приема препарата не было статистически значимо ни в одной из групп ($p>0,05$). В группе пациентов с ХБП прием колекальциферола привел к снижению уровня ПТГ (199,5 [105,6; 321,5] vs 166,7 [97,97;

242,7] пг/мл, $p < 0,05$) и умеренному увеличению уровня альбумин-скорректированного кальция (2,11 [2,04; 2,17] vs 2,15 [2,11; 2,22] ммоль/л, $p < 0,05$), в то время как в контроле эти показатели не изменились. Достоверного изменения концентрации ФРФ-23 и фосфора не выявлено в обеих группах ($p > 0,05$).

Через 7 дней после приема болюсной дозы колекальциферола между группами сохранялись исходные различия по уровню альбумин-скорректированного кальция, фосфора, ПТГ, ФРФ-23, DBP и метаболитов витамина D ($p < 0,05$). При этом уровень свободного 25(OH)D (5,91 [4,21; 6,50] vs 8,90 [6,51; 13,05] пг/мл) при втором визите был значительно ниже у пациентов с ХБП по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Вывод: Пациенты с ХБП С5Д демонстрируют характерные нарушения в метаболизме витамина D. Однократный прием болюсной дозы (150 000 МЕ) колекальциферола приводит к значимому снижению уровня ПТГ с тенденцией к нормализации уровня кальция без изменения уровня фосфора у пациентов с ХБП С5Д.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект номер 19-15-00243).

Ключевые слова: ХБП С5Д; метаболизм витамина D; фосфорно-кальциевый обмен; колекальциферол.

ТЕРАПИЯ СЕМАГЛУТИДОМ СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ АДИПОЦИТАМИ, ПОЛУЧЕННЫМИ ИЗ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Агарёва М.Ю.^{1,2}, Стафеев Ю.С.¹, Мичурина С.С.^{1,2}, Болдырева М.А.^{1,3}, Шестакова Е.А.⁴, Томилова А.О.⁴, Синеокая М.С.⁴, Меньшиков М.Ю.¹, Парфёнова Е.В.^{1,2}, Шестакова М.В.⁴

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

³Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва

⁴ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва

Цель: изучить влияние терапии агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) семаглутидом на метаболизм мезенхимальных стволовых клеток подкожной жировой ткани (МСК пЖТ) пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т).

Материалы и методы: МСК были получены из подкожной жировой ткани пациентов с СД2Т до терапии агонистом рецептора ГПП-1, а также из повторных биоптатов подкожной жировой ткани этих же пациентов спустя полгода после терапии (пациенты с ИМТ > 35 кг/м², длительность ожирения более 10 лет). Выделение клеток проводили согласно стандартному протоколу с использованием коллагеназы 1 типа. Анализ метаболизма включал измерение поглощения адипоцитами, полученными из МСК пЖТ, неметаболизируемой [3H]-2-дезоксиглюкозы, а также оценку распределения [14C]-

глюкозы внутри клеток. Экспрессию метаболических белков контролировали методом иммуноблоттинга.

Результаты: терапия семаглутидом приводит к увеличению поглощения глюкозы в адипоцитах, полученных из МСК пЖТ пациентов с диабетом. Анализ метаболизма 14С-глюкозы показал увеличение продукции водорастворимых метаболитов в адипоцитах после терапии семаглутидом, при этом включение 14С в липиды не изменялось. Анализ белковых маркеров показал увеличение экспрессии GLUT1 и 5 комплекса электрон-транспортной цепи АТФ-синтазы после терапии.

Выводы: терапия семаглутидом способствует увеличению потребления глюкозы адипоцитами, полученными из МСК пЖТ пациентов с СД2Т, и ее дальнейшего использования для синтеза АТФ без накапливая избыточных липидов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 22-15-00365.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки; сахарный диабет 2 типа; семаглутид; метаболизм.

ЗНАЧЕНИЕ ОРЕКСИНА А В НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ НОРМО- И ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Ю.С. Евсеева

Введение: Гипогонадизм – состояние, при котором снижается выработка половых стероидов. У женщин в репродуктивном возрасте может встречаться гипогонадотропная форма, и ее наиболее частый пример – функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА), а также нормогонадотропный гипогонадизм - синдром поликистозных яичников (СПЯ), как одна из наиболее распространенных эндокринных патологий. При ФГА основными симптомами являются аменорея и снижение уровня эстрогенов, для СПЯ тоже характерна олиго-аменорея, но при этом отмечается гиперандрогения. Расстройства нейроэндокринной регуляции в настоящее время рассматривают как одно из ключевых звеньев патогенеза при нормо- и гипогонадотропном гипогонадизме. Орексины (гипокретины) - новый класс гипоталамических нейропептидов, принимающих участие во многих физиологических процессах – смена циклов сон-бодрствование и регуляция обмена веществ. Их рецепторы экспрессируются в периферических тканях, включая эндокринную систему. Опубликованы работы, в которых сообщается о значении орексинов в регуляции репродуктивной системы. Механизм действия и точки приложения гипокретинов активно исследуются, было описано их стимулирующее воздействие на нейроны гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Цель: изучить особенности орексинового статуса (количественные характеристики орексина А) у женщин репродуктивного возраста при нормо- (СПЯ) и гипогонадотропном (ФГА) гипогонадизме.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие женщины 18-39 лет, которые были распределены на 4 группы: 20 пациенток с СПЯ и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² (1я группа), 20 женщин с СПЯ и ИМТ < 25 кг/м² (2я группа), 20 пациенток с ФГА и ИМТ < 25 кг/м². Диагноз СПЯ был выставлен на основании Роттердамских критериев (2003 год), диагноз ФГА установлен на основании наличия аменореи более 3 месяцев, снижения

уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) менее 1,6 Ед/л и уровня эстрадиола менее 85 пг/мл. Группу сравнения составили 20 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и ИМТ < 25 кг/м². Во всех четырех группах были определены уровни орексина А, ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона, инсулина в сыворотке крови в 1 фазу менструального цикла (3-7 день цикла) или на фоне задержки менструации более 2 месяцев (у пациенток с СПЯ и ФГА).

Результаты. Все 4 группы были сопоставимы по возрасту. В 1й группе ИМТ составил - медиана 30,8 кг/м² [26,6; 34,6], во 2й группе - 21,4 кг/м² [19,2; 22,4], в 3й группе - 17,9 кг/м² [16,3; 19,1], в группе контроля - 20,9 кг/м² [20,0; 22,8]. Уровень орексина А оказался статистически значимо ниже в группе пациенток с СПЯ и ИМТ ≥25 кг/м² и у пациенток с ФГА, по сравнению с группой СПЯ с нормальным ИМТ и здоровыми женщинами: медиана 1,32 нг/мл [0,29;3,56], 1,85 нг/мл [0,48;2,67], 5,77 нг/мл [3,34;9,87] и 11,06 нг/мл [8,41;17,49], соответственно (p<0,05). В группе СПЯ с избыточным весом уровень инсулина был статистически значимо выше по сравнению с пациентками СПЯ с нормальным весом, больными ФГА и здоровыми участницами: 13,7 мЕд/л [8,3; 23,7]; 7,2 мЕд/л [5,2; 9,1], 4,9 мЕд/л [3,7; 6,5] и 6,2 мЕд/л [5,0; 8,6] соответственно (p<0,05). Была зарегистрирована обратная корреляция уровня орексина А и ИМТ, а также данного гипокретина и инсулина у пациенток с СПЯ: чем выше был ИМТ, тем ниже оказался уровень нейропептида, соответственно. Однако у больных ФГА данная корреляция не подтвердилась, что вероятно можно объяснить глубоким угнетением оси орексин А-ГнРГ-гонадотропины-эстрогены.

Выводы. Исследование орексина А возможно применять в диагностических целях, в качестве потенциального маркера овариальной гиперандрогении у пациенток СПЯ: он отражает степень выраженности инсулинорезистентности, которая является важнейшим патогенетическим звеном СПЯ. Механизм подавления орексиновой системы при ФГА требует дальнейшего изучения с целью создания возможной патогенетической терапии у данной категории больных.

Ключевые слова: орексин А; гипогонадизм; синдром поликистозных яичников; инсулинорезистентность; гиперандрогения; функциональная гипоталамическая аменорея.

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МАККЬЮНА-ОЛБРАЙТА-БРАЙЦЕВА У ПАЦИЕНТА С НЕИММУННОЙ ФОРМОЙ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Карпенко Е.В.¹, Иванникова Т.Е.¹, Витебская А.В.¹, Тихонович Ю.В.¹

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Введение: Синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ) -редкое генетическое мультисистемное заболевание, обусловленное соматической постзиготической мутацией в гене GNAS, который кодирует альфа-субъединицу Gs сигнального белка. Постоянная активация Gs белка приводит к неконтролируемому образованию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что проявляется в автономной гиперфункции органов-мишеней.

Ведущими признаками заболевания являются фиброзная дисплазия, преждевременное половое развитие и пятна цвета «кофе-с-молоком». Однако фенотип заболевания может

быть значительно шире и включать в себя в том числе тиреопатии и гипертиреоз. По данным литературы гипертиреоз при синдроме МОБ встречается в 28-38%.

Нами представлен клинический случай диагностики синдрома МОБ в связи с выявленным тиреотоксикозом и повышением уровня щелочной фосфатазы.

Материалы и методы: клиничко-лабораторное обследование пациента проводилось в отделении детской эндокринологии Сеченовского центра материнства и детства (СЦМиД), г. Москва.

Клинический случай: пациент 4 лет направлен в отделение эндокринологии СЦМиД с жалобами на повышенный аппетит, дефицит веса, деформацию костей черепа, перелом правой бедренной кости в анамнезе.

Известно, что ребенок от беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, фетоплацентарной недостаточности. Роды путем экстренного кесарева сечения на 30 неделе. При рождении длина тела 31 см, вес 980 грамм.

В возрасте 3 лет 3 месяцев по месту жительства впервые выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы до 2122 ед/л. Консультирован гастроэнтерологом, патологии не выявлено.

В возрасте 4 лет сохранялось значительное повышение уровня ЩФ до 2265 ед/л (93-309), кальций крови соответствовал нижней границы нормы - 2.21 ммоль/л (2,2-2,7), фосфор умеренно снижен до 1.02 ммоль/л (1,03-1,87). В гормональном профиле выявлен гипертиреоз, титр АТрТТГ - отрицательный, установлен диагноз «Диффузный токсический зоб, неиммунная форма». Начата терапия тиамазолом 5 мг в сутки. Тогда же диагностирован закрытый патологический перелом правой бедренной кости без смещения.

Учитывая повышение уровня щелочной фосфатазы, наличие диффузного токсического зоба и патологического перелома правой бедренной кости заподозрен синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева.

В 4 года 3 месяца впервые обследован в детском эндокринологическом отделении СЦМиД: рост 103 см (SDS: -0,09), вес: 13,7 кг (SDS ИМТ: -2,96), Таннер 1.

Объективно: небольшая ассиметрия черепа, треугольная форма лица с преобладанием мозгового отдела черепа, очаговая гиперпигментация в виде пятен цвета «кофе-с-молоком» в области шеи, подлопаточной области, вдоль позвоночного столба, самое крупное пятно расположено в области межягодичных складок и на спине.

Сохранялось повышение щелочной фосфатазы до 625 ед/л. На фоне терапии тиреостатиками в дозе 5 мг в сутки сохранялся гипертиреоз (ТТГ- 0,02 мкМЕ/мл (0,7-5,97), Т4 св.: 18,1 пмоль/л (12,3-22,8); св.Т3- 8,9 пмоль/л (N 3,69-8,46), проводилась коррекция терапии. Уровень половых гормонов соответствовал допубертатному периоду. Отмечалось опережение костного возраста (КВ) относительно паспортного на 2 года 7 месяцев. Учитывая опережение КВ без клинических признаков ППР, допубертатные значения половых гормонов, рекомендовано динамическое наблюдение.

Учитывая затруднение носового дыхания, наличие ассиметрии лицевого отдела черепа, проведена МСКТ черепа: КТ-картина диффузных изменений костей лицевого и мозгового

отделов черепа по типу фиброзной дисплазии с полиоссальным поражением и неравномерной облитерацией придаточных пазух носа.

Продолжается динамическое наблюдение за пациентом со скринингом возможных проявлений синдрома.

Выводы: синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева — редкая тяжелая генетическая мультисистемная патология, которая характеризуется многообразием клинических проявлений. Нами продемонстрирован клинический случай, где одними из первых и наиболее клинически значимых компонентов синдрома МОБ были повышение уровня ЩФ и гипертиреоз. Знание клинических проявлений синдрома МОБ, своевременная диагностика данного заболевания имеет важное прогностическое значение для улучшения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром МакКьюна-Олбрайта-Брайцева, гипертиреоз, щелочная фосфатаза, ген GNAS

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРЕССИВНОЙ КОРТИКОТРОПИНОМЫ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Сумина С. В.¹, Лисина Д. В.¹, Пигарова Е. А.¹, Азизян В. Н.¹, Лапшина А. М.¹

¹ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России, Москва

Цель: Представить клинический случай пациентки с агрессивной кортикотропиномой с разбором современных возможностей лечения подобных клинических случаев.

Введение: Среди всех нейроэндокринных опухолей гипофиза кортикотропиномы чаще других проявляют агрессивность, что характеризуется высокой степенью инвазии и частыми рецидивами даже после тотальной аденомэктомии. Отсутствие в настоящее время достоверных маркеров, позволяющих предсказать агрессивность данных опухолей, затрудняет выбор наиболее эффективной тактики лечения.

Материалы и методы: Описание клинического случая пациентки 47 лет с агрессивной кортикотропиномой после проведенного нейрохирургического лечения.

Результаты: В августе 2023 года у пациентки на основании повышения уровней адренкортикотропного гормона вечером до 253,3 пг/мл, кортизола суточной мочи до 1892 ммоль/сут. и кортизола слюны вечером до 50,88 нмоль/л диагностирован АКТГ-зависимый гиперкортицизм. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением выявлено образование с супра- инфра-латеро(S)селлярным распространением (KnoSP IV) размерами 28x25x39 мм, прилежащее к зрительному каналу и хиазме слева, деформирующее проксимальные отделы ската и суживающее супраселлярную цистерну. В августе 2023 года проведено трансназальное трансфеноидальное удаление опухоли гипофиза (морфологическое исследование - образование солидного строения из клеток с амфобильной цитоплазмой и ядрами с отчетливо различимыми ядрышками и инвазией в подслизистый слой слизистой оболочки, выстланной псевдомногоядерным призматическим реснитчатым эпителием, до 1 патологического митоза в 10 репрезентативных полях зрения; иммуногистохимическое исследование - выраженное окрашивание цитоплазмы практически всех опухолевых клеток

с антителами к синаптофизину, низкомолекулярному цитокератину, очаговая экспрессия АКТГ разной интенсивности, индекс метки Ki-67 = 13,4 %, экспрессия рецепторов соматостатина 5 подтипа не обнаружена). В послеоперационном периоде отмечалось развитие выраженной общей слабости, снижение уровня кортизола до нижних уровней нормы, что было расценено как вторичная надпочечниковая недостаточность, иницирована терапия гидрокортизоном в дозе 20 мг в сутки с последующим увеличением до 30 мг в сутки и добавлением преднизолона 2,5 мг в сутки по причине плохого самочувствия. В феврале 2024 года при обследовании подтвержден рецидив АКТГ-зависимого гиперкортицизма: АКТГ утром 114,5 пг/мл (7,2-63,3), кортизол утром 492,7 нмоль/л (171-536), кортизол в вечерней слюне 28,92 нмоль/л (0,5-9,65), кортизол суточной мочи 1108,8 нмоль/сут. (100-379), в связи с чем прием глюкокортикостероидов отменен. По результатам МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлена остаточная ткань опухоли в правой половине аденогипофиза размерами 14,5x13x12 мм с эндосупраселлярным распространением, в левой половине - 17x16x33 мм с параретротантеселлярным распространением. Учитывая инвазивный рост, высокий индекс Ki-67, рецидив опухоли в течение 6 месяцев после оперативного лечения, совместно с нейрохирургами принято решение о повторной аденомэктомии с целью уменьшения объемов остаточной ткани с последующим проведением лучевой терапии для достижения стойкой ремиссии.

Выводы: Данный клинический случай демонстрирует рецидивирующее течение агрессивной кортикотропиномы после проведенного нейрохирургического лечения, важность проведения иммуногистохимического исследования и последующего динамического наблюдения за пациентом. Рецидив гиперкортицизма после проведенного нейрохирургического лечения (в особенности на фоне развития вторичной надпочечниковой недостаточности) свидетельствует об агрессивности данной опухоли, что подтверждается высоким индексом пролиферативности Ki-67. Несмотря на отсутствие в настоящее время отрезных точек в определении уровня Ki-67 с целью диагностики агрессивной нейроэндокринной опухоли гипофиза, уровень данного маркера по-прежнему имеет значение в определении дальнейшей тактики ведения пациента, что может улучшить прогноз заболевания. К сожалению, только длительное динамическое наблюдение за пациентом в настоящее время может выявить агрессивную опухоль, в связи с чем актуальным остается поиск дополнительных предикторов агрессивности нейроэндокринных опухолей гипофиза.

Ключевые слова: гиперкортицизм, кортикотропинома, иммуногистохимическое исследование, индекс пролиферативности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА КАРНИ У ДВУХ СИБСОВ

М.А. Найденова¹, М.С. Панкратова¹, Н.Н. Бочарникова²

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва,

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Приморский краевой центр диабета и эндокринных заболеваний

Введение. Синдром Карни (Carney Complex, CNC) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, которое включает в себя множественную эндокринную неоплазию, проявляющуюся чаще всего первичной пигментной микроузелковой гиперплазией коры

надпочечников, крупноклеточными кальцинированными опухолями клеток Сертоли, опухолями щитовидной и молочных желез, реже – гормонально-активными аденомами гипофиза (пролактиномы, соматотропиномы), также характерны кожные проявления в виде лентиגיноза, голубых невусов и кардиологическая патология – миксомы сердца, кардиомиопатии. Более чем в 70% случаев заболевание обусловлено герминативной мутацией в гене *CNC1*, кодирующей регуляторную субъединицу 1- α протеинкиназы А (*PRKAR1A*). Представленные клинические случаи интересны тем, что первым проявлением в семье Карни-комплекса являлась пролактинсекретирующая макроаденома гипофиза у ребенка, реже других компонентов встречающаяся при этом синдроме.

Описание клинического случая: Пациент Н., 12 лет (младший брат), ребенок от близкородственного брака (мать и отец двоюродные брат и сестра) болен с 9 лет. Заболевание манифестировало общемозговой симптоматикой, снижением зрения на левом глазу. При обследовании по месту жительства МРТ выявила крупное образование sellarной области с супраселлярным и латероселлярным ростом размерами 3.4x2.6x3.7 см. По результатам гормонального обследования выявлена гиперпролактинемия до 10346.0 мМЕ/л (норма менее 500); феномен макропролактинемии исключен; уровни св.Т4, АКТГ, кортизола, ИФР-1, АФП, ХГЧ – в пределах референтных значений. Начата терапия каберголином с постепенным титрованием дозы. На фоне приема каберголина 2.0 мг в неделю минимальный уровень пролактина составил 7102.0 мМЕ/л. По данным МРТ через 3 месяца лечения – размеры образования без динамики, было проведено эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное субтотальное удаление объемного образования sellarной области (МЦ ФГАОУ ВО ДВФУ, г. Владивосток). Степень инвазии образования в полость кавернозного синуса (Knosp IV) исключало возможность его полного удаления. Гистологически верифицирована полигормональная аденома гипофиза, было проведено молекулярно-генетическое исследование панели «Аденомы гипофиза» по программе Альфа-Эндо, которое выявило синдром эндокринной неоплазии – синдром Карни (в гене *PRKAR1A* (NM 002734.5) в 5 экзоне обнаружена делеция двух нуклеотидов в гетерозиготном состоянии с.491 492delTG, вариант многократно описан в научной медицинской литературе как патогенный (PMID:24088910, 25890363, 29561454, 30882689, OMIM:188830).

После оперативного лечения у пациента развился вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, сохранялась гиперпролактинемия до 2203 мМЕ/л на фоне приема 2 мг каберголина в сутки, далее доза увеличена до 3.5 мг в неделю – практически без эффекта, уровень пролактина до 2247.0 мМЕ/л. Зрительная функция слева прогрессивно ухудшилась до амавроза на фоне полной атрофии зрительного нерва. С учетом высокой пролиферативной активности ($Ki-67=34,6\%$), агрессивного характера секреции и расположения остаточной ткани опухоли, в 10 лет мальчику проведен курс протонной лучевой терапии на область послеоперационного ложа и объемного образования (СОД 54 Гр, МИБИС, г. Санкт-Петербург) с выраженным положительным эффектом. В 10,5 лет на МРТ головного мозга – уменьшение размеров остаточной ткани образования до 1.9x1.2x1.4 см. Получает каберголин 2,0 мг в неделю (по 0,5 мг через день), пролактин значительно снизился, в настоящее время стабильный (до 650 мМЕ/л).

В 12 лет при скрининге компонентов синдрома в детском отделении опухолей эндокринной системы НМИЦ Эндокринологии, данных за гипокортицизм, образования щитовидной железы не получено, новообразований кожи визуально не выявлено, отмечается наличие микрокальцинатов в яичках, что может говорить о возможном развитии Сертоли-клеточных опухолей. Также у ребенка в наличии постоперационный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, СТГ-дефицит), получает

заместительную терапию левотироксином натрия 37,5 мкг/сут, гидрокортизоном по 2,5 мг.х 3 раза в день (6,4 мг/м²), компенсирован, терапию соматропином пока не получал.

Пациент Н, 16 лет (старший брат), в 14 лет обследован в связи с установленным заболеванием у брата (синдром Карни), в гене PRKARIA (NM 0027345) в 5 экзоне обнаружена аналогичная делеция с.491 492delTCp/V164Dfs*5, в гетерозиготном состоянии (rs281864790). При скрининге проявлений синдрома у пациента выявлена миксома левого предсердия и кальцинаты тестикул. Проведено оперативное лечение: удаление опухолевидного образования из левого предсердия (ФЦССХ МЗ РФ, г. Хабаровск).

В 16 лет мальчик обследован в детском отделении опухолей эндокринной системы НМИЦ Эндокринологии, проведен скрининг компонентов синдрома, данных за гиперкортицизм, образования щитовидной железы, гормонально-активную аденому гипофиза не получено, новообразований кожи визуально не выявлено, отмечаются признаки кальцинатов обоих яичек, что может говорить о возможном развитии Сертоли-клеточных опухолей. При эхокардиографическом исследовании сердца в полости левого предсердия выявлено округлое, малоподвижное образование средней эхогенности размерами 19x20x20 мм (рецидив миксомы левого предсердия), в связи с чем госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» (г. Москва), где было проведено повторное удаление миксомы левого предсердия с пластикой сформированного дефекта межпредсердной перегородки.

У матери детей в гене PRKARIA (NM 0027345) в 5 экзоне обнаружена аналогичная делеция двух нуклеотидов с.491 492delTCp/V164Dfs*5, в гетерозиготном состоянии (rs281864790), от обследования отказалась. У отца детей изменений в гене PRKARIA не выявлено.

Заключение: Благодаря проведению молекулярно-генетического исследования, у членов семьи удалось выявить редкий синдром эндокринной неоплазии – синдром Карни, и провести скрининг компонентов синдрома, выявив у старшего брата миксому сердца, требующую экстренного оперативного лечения. Представленный клинический случай отражает важность молекулярно-генетического исследования для верификации причины эндокринной неоплазии, проведения скрининга на компоненты синдрома и определения тактики ведения.

Ключевые слова: Карни-комплекс, ген PRKARIA, лентигиноз, миксома, пролактинома, кальцинаты яичек

ЦИЛИАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ЭТИОЛОГИИ РАННЕГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Е.П. Атавина-Ермакова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва,

Ведение: Цилиопатии – группа патологических состояний, обусловленных нарушением структуры или функции ресничек. В организме человека реснички представлены в различных органах и тканях. Цилиарная дисфункция объясняет плеiotропный эффект и клинический полиморфизм при синдромах Барде-Бидля (СББ) и Альстрема. Наряду с кардиомиопатией, дегенерацией сетчатки, нейросенсорной тугоухостью, дисфункцией печени и почек, дебютирующих в разные периоды жизни, отличительным признаком данных заболеваний является раннее ожирение.

Представляем 2 клинических случая пациентов с СББ и синдромом Альстрема, обратившихся с жалобами на избыточную массу тела.

Особенности	Пациентка Б., 4 года	Пациент Г., 5 лет
Ранний анамнез	От 2 самостоятельных срочных родов. При рождении: вес 3300 г, длина тела 53 см.	От 2 самостоятельных срочных родов. При рождении: вес 3320 г, длина тела 51 см.
Наследственный анамнез	Не отягощен.	Не отягощен.
Ожирение	Избыточный набор веса с 1 года. При обследовании 27 кг, SDS Индекса массы тела +3,27.	Избыточный набор веса с 1 года. При обследовании 23,1 кг, SDS Индекса массы тела +2,8.
Осложнения ожирения	Нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность.	Нет
Патология органа зрения	Гиперметропия высокой степени с астигматическим компонентом, горизонтальный нистагм.	Миопия средней степени, сложный астигматизм, центральная хориоретинальная дистрофия сетчатки.
Патология сердечно-сосудистой системы	С 3-ей недели жизни диагностирована дилатационная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность 2А функциональный класс II по Ross.	Нет
Когнитивные нарушения	Задержка психоречевого развития	Задержка психоречевого развития
Патология мочеполовой системы	Нет	Левосторонняя пиелоктазия, киста левой почки.
Патология костной системы	Нет	Полидактилия кистей и стоп при рождении, выполнена коррекция в 7 месяцев.
Патология желудочно-кишечного тракта	Гепатомегалия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь без эзофагита, недостаточность кардиального сфинктера. Функциональное расстройство желчевыводящих путей смешанного типа, функциональное нарушение кишечника. Синдром избыточного бактериального роста толстого кишечника; непереносимость глютена, казеина.
Молекулярно-генетическое исследование	Гомозиготный вариант в гене <i>ALMS1</i> .	В гене <i>BBS1</i> хромосомы 11 выявлены 2 мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.951+1G>A (патогенная), с.890G>A (вероятно патогенная).

Обсуждение

Синдром Барде-Бидля — клинически и генетически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание с распространенностью около 1/125 000. СББ вызван мутациями генов, кодирующих белки, локализованные в основании ресничек, что приводит к мультисистемной неподвижной цилиопатии. Предполагается, что нарушение передачи сигналов ресничек вызывает дисфункцию гипоталамического пути лептин-меланокортин,

что, в свою очередь, приводит к резистентности к лептину, гиперфагии и ожирению у пациентов с СББ.

В отличие от генетической гетерогенности, лежащей в основе СББ, синдром Альстрема связан с мутациями в одном гене *ALMS1*. В мире выявлено около 1200 случаев данного заболевания. Как и при СББ, патогенез синдрома Альстрема связан с дисфункцией первичной реснички. Белок ALMS1 локализуется в centrosome и базальном теле цилий и играет роль в их правильном формировании, функционировании, обеспечении сигнальных путей, контроле клеточного цикла и внутриклеточного транспорта.

В настоящее время терапия сетмеланотидом показала положительные результаты в виде значительного снижения веса и полифагии при СББ, для синдрома Альстрема специализированного одобренного лечения не существует.

Выводы: С детским ожирением связано все большее число генетических нарушений, называемых цилиопатиями, включая синдромы Барде-Бидля, Альстрема, Карпентера, MORM. Изучение данных состояний позволит выявить непризнанные механизмы, лежащие в основе опосредованного ресничками насыщения, аппетита, метаболизма и энергетического гомеостаза.

Всестороннее понимание функций ресничек может способствовать разработке персонализированных методов лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа и, следовательно, улучшить продолжительность и качество жизни пациентов с цилиопатиями.

Ключевые слова: Цилиопатии, Синдром Альстрема, Синдром Барде-Бидля, Ожирение

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Пачуашвили Н.В.^{1,2}, Порубаева Э.Э.¹, Урусова Л.С.¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Введение. Аденокортикальный рак (АКР) – редкая злокачественная эндокринная опухоль из клеток коры надпочечника с частотой встречаемости 0,7–2 случая на 1 млн населения в год. Из-за трудностей диагностики АКР обнаруживается уже на стадии метастазирования, что ограничивает возможности хирургического вмешательства. Прогноз АКР крайне неоднороден и трудно предсказуем, наблюдается большая вариабельность клинических проявлений, встречаются как вялотекущие, так и крайне агрессивные опухоли.

Известно, что состав микроокружения опухоли имеет решающее значение для разработки стратегий иммунотерапии рака. Одним из его компонентов являются иммунные клетки, наличие которых нередко ассоциируется с лучшим прогнозом для пациентов при многих злокачественных новообразованиях.

Цель – оценка субпопуляционного состава и прогностического значения иммунного микроокружения опухоли в различных гистологических подтипах АКР.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы опухолевой ткани от 73 пациента с АКР: 38 случаев классического (52,1%), 18 – онкоцитарного (24,7%), 9 – миксоидного (12,3%) и 8 случаев смешанного (11,0%) подтипов АКР. Все образцы опухолевой ткани верифицировали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ, 2022). Каждому из 73 пациентов проведена серия иммуногистохимических (ИГХ) окрашиваний на маркеры основных субпопуляций иммунных клеток: CD45, CD3, CD4, CD8 и CD68, а также к PD-L1. ИГХ анализ проводили по стандартной методике.

Результаты. Установлено, что АКР характеризуется низкой иммунной инфильтрацией как в паренхиме (142 клетки/мм²), так и в строме (187 клеток/мм²) опухоли. Онкоцитарный гистологический подтип в сравнении с классическим характеризуется значимо более выраженной CD45+ инфильтрацией в паренхиме ($p < 0,001$) и в строме ($p < 0,001$) опухоли, CD3+ ($p < 0,001$), CD4+ ($p < 0,001$) и CD8+ ($p = 0,003$) инфильтрацией в паренхиме опухоли.

Опухоли со смешанной гормональной активностью по сравнению с опухолями пациентов с гиперкортицизмом характеризуются более выраженной CD45+ инфильтрацией в паренхиме ($p = 0,01$) и в строме опухоли ($p = 0,013$). Также в образцах опухолевой ткани со смешанной гормональной активностью по сравнению с группой с отсутствием гормональной активности отмечается более высокий уровень CD45+ иммуноцитов в строме опухоли ($p = 0,043$), CD4+ иммуноцитов в паренхиме ($p = 0,049$) и строме опухоли ($p = 0,028$). У пациентов с АКР без признаков отдаленного метастазирования опухоли наблюдается более высокий уровень CD68+ инфильтрации в паренхиме опухоли по сравнению с пациентами с выявленными признаками метастазирования ($p = 0,009$).

В PD-L1-позитивных АКР отмечается менее выраженная CD68+ инфильтрация в паренхиме опухоли в сравнении с PD-L1-негативными образцами ($p = 0,008$), в то же время пациенты с PD-L1-позитивными опухолями демонстрируют более низкую общую (ОВ) ($p < 0,001$) и безрецидивную выживаемость (БРВ) ($p < 0,001$).

Факторами достоверно влияющими на ОВ пациентов с АКР являются: морфологический подтип АКР ($p = 0,008$), уровень CD45+ (HR=0,2; 95% CI: 0,05-0,69; $p = 0,011$), CD3+ (HR=0,5; 95% CI: 0,34-0,9; $p = 0,05$), CD4+ (HR=0,8; 95% CI: 0,68-0,97; $p = 0,049$) и CD8+ (HR=0,3; 95% CI: 0,09-0,89; $p = 0,023$) клеток в паренхиме опухоли, а также PD-L1 статус опухоли (HR=6,9; 95% CI: 1,8-26,6; $p = 0,005$).

Факторами достоверно влияющими на БРВ пациентов с АКР являются: морфологический подтип АКР ($p = 0,03$), уровень CD45+ (HR=0,5; 95% CI: 0,3-0,9; $p = 0,018$), CD3+ (HR=0,6; 95% CI: 0,3-0,9; $p = 0,049$), CD4+ (HR=0,8; 95% CI: 0,7-0,9; $p = 0,031$) и CD8+ (HR=0,5; 95% CI: 0,3-0,9; $p = 0,037$) клеток в паренхиме опухоли, а также PD-L1 статус опухоли (HR=2,8; 95% CI: 1,54-4,57; $p = 0,005$).

По результатам полученных данных разработаны математические модели, позволяющие производить прогнозирование риска летального исхода ($p = 0,01$, χ^2) и риска развития рецидива ($p = 0,002$, χ^2) у пациентов с АКР.

Выводы. Результаты исследования могут быть использованы для определения персонализированной тактики ведения пациентов с АКР, а разработанные математические модели для определения риска летального исхода и рецидива данного заболевания.

Полученные данные открывают перспективы для поиска и разработок новых таргетных иммунных препаратов для лечения пациентов с различными гистологическими подтипами АКР.

Ключевые слова: аденокортикальный рак, иммунное микроокружение, опухолев-инфильтрирующие лимфоциты.

НЕСТАНДАРТНОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ (МЭН) 2А ТИПА

Д.К. Эрикенова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Введение: МЭН 2А (синдром Сиппла) – редкое заболевание, обусловленное герминальными мутациями в протоонкогене *RET*. Классические проявления синдрома: медулярный рак щитовидной железы (МРЦЖ, 97-100%), феохромоцитома (55-75%) и первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ, 15-30%). Сочетание эндокринопатий позволяет заподозрить диагноз. В то же время диагностика МЭН 2А затруднена вследствие манифестации компонентов синдрома в разном возрасте. МРЦЖ – первое и наиболее прогностически неблагоприятное проявление, характеризующееся мультифокальным поражением щитовидной железы (ЩЖ) и остающееся недиагностированным в отсутствие своевременной оценки базального кальцитонина. ПГПТ манифестирует в более позднем возрасте, характеризуется мягким течением и гиперплазией одной, реже нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ).

Материалы и методы: Описание клинического случая пациентки с нестандартным течением синдрома МЭН 2А.

Результаты: Пациентка М., 48 лет, обратилась в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (НМИЦ эндокринологии) в марте 2023 г. с жалобами на ощущение онемения в пальцах обеих рук, слабость, утомляемость. Из анамнеза: в 2000 г. перенесла резекцию обеих долей ЩЖ по поводу узлового зоба (медицинская документация утеряна, кальцитонин рутинно не определялся). В 2021-2023 гг. – рецидив многоузлового зоба р. до 1,3-1,7 см, по данным пункционной биопсии – BETHESDA II. В 2023 г. диагностирован ПГПТ. Переломы отрицает. 3 года назад – почечная колика. При сцинтиграфии ОЩЖ с ОФЭКТ-КТ – образования правой нижней и левой верхней ОЩЖ. 25(ОН)витамин D – 33 нг/мл.

В ходе госпитализации в НМИЦ эндокринологии в июле 2023 г. паратгормон (ПТГ) 204,6 пг/мл (15-65), гиперкальциемия до 2,78 ммоль/л по альбумин скорректированному кальцию (2,15-2,55), нормофосфатемия – 0,77 ммоль/л (0,74-1,52), нормокальциурия – 7,4 ммоль/сут. (2,5-8). По DXA 3-х отделов скелета - снижение минеральной плотности костной ткани относительно возрастной нормы в L₁ и лучевой кости до –2,5 SD по Z-критерию. Нефролитиаз/нефрокальциноз исключены по результатам УЗИ почек. При УЗИ и МСКТ шеи с контрастным усилением визуализированы образования 3-х околощитовидных желез (ОЩЖ) – правой верхней, левых верхней и нижней р. 1,4-2,0 см. При УЗИ в резецированной правой доле ЩЖ – образование р. 0,5 см (EU-TIRADS 3). ТТГ – 1,28 мМЕ/л (0,25-3,5), кальцитонин – 2,19 пг/мл (0-9,8).

Принимая во внимание множественное поражение ОЩЖ, с целью исключения МЭН 1 оценены уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) – 123,6 нг/мл (51-271) и пролактина – 353,3 мЕд/л (94-500), рекомендовано генетическое исследование: при секвенировании панели «Гиперпаратиреоз» выявлена патогенная гетерозиготная мутация в 11 экзоне гена *RET* (вариант HG38, chr10:43114501G>A, c.1901G>A). Диагностирован МЭН 2А.

На дооперационном этапе по месту жительства оценены уровни фракционированных метанефринов суточной мочи (без консерванта) – в пределах референсных интервалов; при МСКТ забрюшинного пространства в НМИЦ эндокринологии – двусторонняя гиперплазия надпочечников (р. 6 мм справа и 2,5 мм слева, нативной плотностью 25 НУ) – данных за феохромоцитому не получено.

22 марта 2024 г. в НМИЦ эндокринологии пациентке проведена субтотальная паратиреоидэктомия (удалены 3 измененные ОЩЖ), а также, учитывая предполагаемое наличие ранее МРЩЖ – тиреоидэктомия. Данные морфологического исследования – в работе.

Выводы: Представленный клинический случай выходит за рамки стандартного представления о МЭН 2А ввиду нетипичного симптомного течения ПГПТ с поражением 3-х ОЩЖ и демонстрирует важность своевременного определения уровня базального кальцитонина крови для проведения адекватного объема хирургического вмешательства на ЩЖ. Множественное поражение ОЩЖ требует исключения МЭН 1. В то же время пациентам с ПГПТ независимо от формы заболевания и числа измененных ОЩЖ, ранее перенесших хирургические вмешательства на ЩЖ, необходимо проведение генетического исследования для исключения МЭН 2А. Целесообразным представляется полное секвенирование генов *MEN1* и *RET*. При выявлении мутации в гене *RET* на дооперационном этапе требуется исключение ассоциированной с МЭН 2А феохромоцитомы.

Ключевые слова: МЭН 2А, первичный гиперпаратиреоз, медулярный рак щитовидной железы, *RET*.

СИНДРОМ ТСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ: ПРЕВЕНТИВНАЯ ГОНАДЭКТОМИЯ, «ЗА» И «ПРОТИВ».

С.М. Сеидова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Аннотация: Синдром тестикулярной феминизации (СТФ) представляет собой генетическое расстройство, характеризующееся полной или частичной нечувствительностью к андрогенам у индивидуумов с генотипом 46XY, а также является наиболее частой причиной нарушений половой дифференциации у пациентов с кариотипом 46XY. Данное заболевание обусловлено дефектом гена рецептора к андрогенам (*AR*), что приводит к нарушению нормального развития мужских половых органов, формирования мужских вторичных половых признаков и проявлению фенотипических особенностей, характерных для женского пола. Одним из важных вопросов, связанных с лечением STF, является необходимость превентивной гонадэктомии. Целесообразность профилактического удаления гонад до сих пор остается предметом дискуссий. Представлен клинический случай женщины 37 лет, с полной формой STF, которая, несмотря на

рекомендацию проведения гонадэктомии, основанную на подозрительных МР-характеристиках гонад, приняла решение отказаться от хирургического вмешательства.

Описание случая: Пациентка Т., 37 лет, с синдромом тестикулярной феминизации, полная форма, (кариотип 46XY) поступила в марте 2023 года в отделение нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» МЗ РФ с жалобами на выраженный болевой синдром в подвздошной области, преимущественно справа, набор массы тела на 7 кг в течение 6 месяцев.

Из анамнеза: Впервые обратилась к врачу в 14 лет с жалобами на отсутствие менструаций. На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных, исследования кариотипа (46XY) и данных семейного анамнеза (СТФ у родной сестры пациентки) был установлен диагноз полная форма СТФ. Гонадэктомия в постпубертатном возрасте не проводилась.

Замужем, 2 детей от суррогатной матери и донорской яйцеклетки.

При обследовании, по данным УЗИ (ультразвуковое исследование) органов малого таза от 20.09.2022: эхографические признаки аплазии матки, в проекции яичниковых ямок выявлены неоднородные гипоехогенные структуры с четкими контурами, размерами до 34,4 мм с обеих сторон. При амбулаторном лабораторном обследовании от 20.09.2022 было отмечено повышение уровня тестостерона до 36,26 нмоль/л (норма для женщин до 1,85 нмоль/л), повышение 17ОНпрогестерона до 6,19 нмоль/л, а также нормальные значения эстрадиола (142 пмоль/л) и пролактина (116,4 мМЕ/л). По данным УЗИ молочных желез, эхографические признаки диффузной фиброзно-кистозной мастопатии: слева образование 23x13 мм (BIRADS 3).

При клиническом осмотре пациентки в отделении отмечается полное соответствие женскому фенотипу, отсутствие волос в подмышечной и лобковой областях, наличие влагиалища достаточной глубины, заканчивающегося слепом. При пальпации молочных желез отмечались болезненность, выделения отсутствуют.

В ходе госпитализации, по данным гормонального анализа крови, выявлены изменения гормонального профиля характерные для СТФ: повышение тестостерона до 19.4 нмоль/л (норма до 2,7), лютеинизирующего гормона до 28.9 Ед/л, нормальные значения фолликулостимулирующего гормона (2.06 Ед/л) и эстрадиола 135.7 пмоль/л. При МРТ(магнитно-резонансная томография) органов малого таза визуализировались признаки гонад (яичек): в правой подвздошной области размерами 23x20x38 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, с признаками накопления контрастного препарата; также справа – зона, размерами 26x23x28 мм, с кистозными включениями; в левой подвздошной области определяется структура овальной формы, размерами около 32x14x29 мм, с четкими неровными контурами, неоднородной структуры, с признаками накопления контрастного препарата; МР-признаки аплазии матки и шейки матки (рисунок 1). С целью исключения остеопороза на фоне основного заболевания выполнена рентгеновская остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, по данным которой снижения минеральной плотности костей не выявлено.

Пациентка консультирована гинекологом, учитывая высокий риск малигнизации гонад рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке. Вопреки подробным обсуждениям возможного риска малигнизации гонад и пользы терапии эстрогенами в послеоперационном периоде, пациентка приняла решение воздержаться от хирургического

лечения. Единственным мотивом, лежащим в основе ее решения, было «положительное влияние» гормонов, вырабатываемых

в пользу проведения гонадэктомии. Превентивная гонадэктомия снижает риск развития рака и устраняет источник потенциальной злокачественной дегенерации.

В целом, в связи с высокими показателями выживаемости в случае ранней стадии герминогенных опухолей у пациентов с СТФ, соблюдение регулярного мониторинга и соблюдение гонадами, на внешние аспекты ее женского облика.

Выводы: Высокий риск возникновения герминогенных опухолей *in situ* у пациентов с СТФ является одним из основных аргументов рекомендаций врача могут помочь обеспечить наилучший исход лечения. Для определенной группы пациентов проведение регулярного скрининга вместо превентивной гонадэктомии может быть комфортным вариантом.

Ключевые слов: Андрогенной нечувствительности синдром; тестикулярной феминизации синдром; рецепторы андрогенов; половая дифференциация.

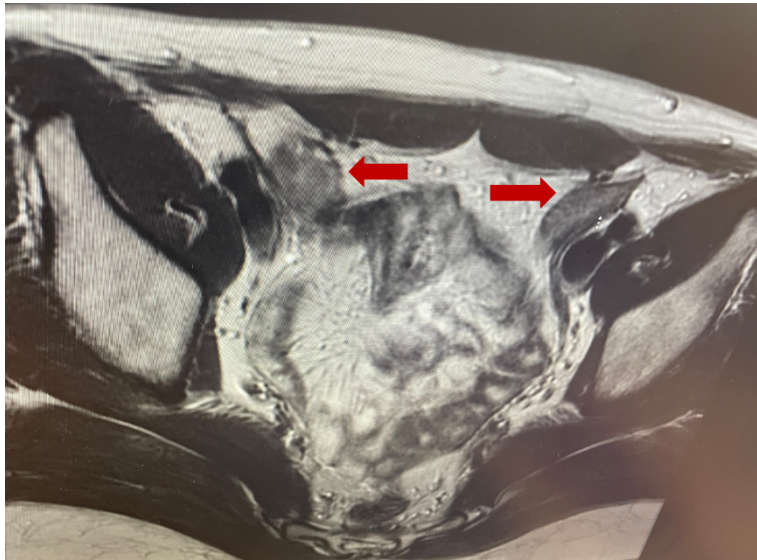


Рисунок 1. МРТ органов малого таза. Стрелки указывают на гонады (яички) в паховом канале.

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *ASAN*, ПРИВОДЯЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ СЕМЕЙНОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ.

М.В. Секинаева¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва

Введение. Мутации в гене *ACAN* являются второй по распространенности моногенной причиной идиопатической задержки роста после дефекта гена *SHOX*. Ген *ACAN* кодирует агрекан, являющийся основным протеогликановым компонентом хрящевого матрикса как в суставном хряще, так и в хряще ростовой пластинки. Пролиферация хондроцитов, гипертрофия хондроцитов и секреция хрящевой матрицы способствуют хондрогенезу и линейному росту.

Ключевые слова: ген *ACAN*, низкорослость.

Клинический случай 1.

Пациентка А., 17 лет. Кариотип 46XX. При рождении вес 3450 г (SDS:0.01), рост 51 см (SDS:0.62). Наследственность отягощена по низкорослости по отцовской линии – прабабушка-150 см, бабушка-155 см, отец и родной дядя-158 см; мама-164 см. Парциальный СТГ-дефицит диагностирован в 4,5 года на основании задержки роста (SDS:-2.6), низкого выброса СТГ 7,9 нг/мл и 8.8 нг/мл. Отмечалось опережение костного возраста (КВ). Терапию гормоном роста (рГР) получала с 4,7 до 14,4 лет. Конечный рост составил 150 см. Δ SDS роста: 0.65; Дроста: 59 см. В гене *ACAN* в 12 экзоне обнаружен ранее неописанный в литературе вариант (с.5626G>T) в гетерозиготном состоянии. В 16 лет выявлен юношеский хронический артрит. Младшая сестра пациентки А. При рождении вес 2970 г (SDS:-1.14), длина 50 см (SDS 0.06). Кариотип 46XX. В 3,3 года рост 86,5 см (SDS:-2.39), ИФР-1 84.64 нг/мл, КВ-4,5 г. Максимальный выброс СТГ составил 5,9 нг/мл и 4,66 нг/мл. Терапию рГР получала в течение 3,10 лет. В 7,11 месяцев рост 115,4 см (SDS:-1,64) Δ SDS роста:0.92; Дроста: 26.5 см. В 6,10 лет выявлена аналогичная мутация в гене *ACAN*. Учитывая прогрессирующее опережение КВ, прогнозируемый конечный рост 152 см, от продолжения терапии рГР решено воздержаться. Продолжается наблюдение. В 7 лет появились жалобы на боли в подколенных областях, данных за ревматологическое заболевание не получено.

Клинический случай 2.

Пациентка Б. Масса тела при рождении 2950 г (SDS:-1.19), длина тела 49 см (SDS:-0.51). С рождения низкие темпы роста. Кариотип 46XX. Наследственность по низкорослости отягощена: мать - 150 см, отец 172 см, старшая сестра 143 см (конечный рост).

В 5,8 лет рост 100 см (SDS -2.31). Фенотипически: уплощение переносицы. СТГ дефицит был исключен (max выброс СТГ 11,9 нг/мл). КВ 7,2 г. Учитывая опережение КВ, особенности фенотипа, заподозрен дефект гена *ACAN*. Позже, в гене *ACAN* в 6 экзоне обнаружен ранее неописанный в литературе вариант (с.799> T) в гетерозиготном состоянии. В 9,4 лет рост 116 см (SDS:-2,75), Таннер 2. На пробе с аналогом гнРГ-пубертатный выброс ЛГ. Учитывая неблагоприятный ростовой прогноз, рекомендована терапия гнРГ в сочетании с рГР. В 9,11 лет рост 119 см (SDS:-2.69), динамика за 7 месяцев +3см (Δ SDS роста:0.06), КВ без прогрессии. Продолжается наблюдение.

Молекулярно-генетические исследования проведены в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ по программе «Альфа-Эндо».

Заключение. Мутации в гене *ACAN* приводят к возникновению различных форм низкорослости, тяжесть состояния которых напрямую зависит от степени вовлеченности зоны роста. Гетерозиготные патогенные мутации в гене *ACAN* могут чаще встречаться при задержке роста с прогрессией КВ. Эффективность ростостимулирующей терапии рГР неоднозначна. Описаны случаи комбинированного лечения аналогами рГР и гнРГ, в

результате чего среднее значение SDS роста для пациентов ранее получавших рГР, составляло–2.5, в то время как у людей, не получавших лечения, составляло–3.0. Кроме того, пациенты, получавшие лечение рГР совместно с аналогом гнРГ, в течение двух лет с момента полового созревания набирают на 5–8 см больше в росте, по сравнению с членами своей семьи, с тем же полом и мутацией *ACAN*. Установить эффективность комбинированной терапии нашей пациентки на сегодняшний день не представляется возможным, поскольку на момент публикации пациентка не достигла конечного роста.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АВТОНОМИИ.

М.М. Гаджимурадова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Введение: Тиреотоксикоз — клинический синдром, возникающий вследствие избыточного содержания тиреоидных гормонов в крови. Ведущими причинами в структуре распространенности тиреотоксикоза являются болезнь Грейвса(БГ) и функциональная автономия(ФА). В отечественных и международных клинических рекомендациях закреплён четкий алгоритм дифференциальной диагностики различных форм тиреотоксикоза. Однако в клинической практике верификация диагноза в рамках выявленного синдрома и по сей день вызывает немалые трудности. Ни один из существующих методов исследования не является «золотым стандартом» дифференциальной диагностики тиреотоксикоза, окончательный диагноз всегда базируется на полноценном лабораторно-инструментальном обследовании.

Вашему вниманию представляем клинический случай, отражающий трудности дифференциальной диагностики описанных заболеваний.

Клинический случай:

Пациент Г., 47 лет, в 2023 г. обратился к врачу по месту жительства с жалобами на наличие пальпируемого образования на шее справа.

По результатам ультразвукового исследования щитовидной железы (УЗИ ЩЖ) выявлены признаки увеличения ее объема до 59.4 мл, в правой доле визуализировано образование р.7.1x4.8x3.2см (EU-TIRADS 4). При тонкоигольной аспирационной биопсии - цитологическая картина фолликулярной опухоли (Bethesda IV). По данным гормонального профиля впервые зафиксирован манифестный тиреотоксикоз: ТТГ 0.009 мМЕ/л (0.4-4.0), св. Т4 5.2 нг/мл (0.89-1.76), св. Т3 18 пг/мл (1.8-4.2). Эндокринологом по месту жительства установлен диагноз болезнь Грейвса, инициирована терапия тиамазолом в начальной суточной дозе 20 мг с последующим переходом на схему «блокируй и замещай».

В июле 2023 г. пациент обратился на прием к хирургу ГНЦ ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии». Уровень АТ-рТТГ на момент исследования составлял 0,99 МЕ/л, по данным сцинтиграфии ЩЖ с Тс-99м-пертехнетатом выявлены признаки повышенного накопления радиофармацевтического препарата(РФП) в обеих долях (6,0%, N>1.7), более выражено справа. Однако, учитывая гормональный статус пациента (ТТГ 12.948 мМЕ/л) и возможность эндогенной стимуляции «здоровой» ткани щитовидной железы ТТГ,

принято решение о необходимости проведения сцинтиграфии на фоне отмены тиреостатиков.

В августе 2023 г. при уровне ТТГ 0.05 мМЕ/л выполнена повторная сцинтиграфия. На полученных сцинтиграммах в правой доле определена зона повышенного захвата РФП узловым образованием с высокой функциональной активностью на фоне супрессии левой доли. Выставлен окончательный диагноз «функциональная автономия узла правой доли», принято решение о проведении оперативного вмешательства в объеме удаления правой доли.

Пациенту выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия. Согласно гистологическому исследованию особенности архитектоники послеоперационного материала соответствовали фолликулярной аденоме. По результатам динамического наблюдения на фоне отсутствия заместительной терапии левотироксином в гормональном анализе крови сохраняется эутиреоз.

Выводы:

Преждевременное назначение антитиреоидной терапии привело к неинформативности последующих исследований. Как известно, концентрация АТ-рТТГ в процессе терапии тиреостатиками уменьшается, поэтому полученный результат не представлял диагностической значимости. В литературе описаны работы по проведению сцинтиграфии на фоне приема тиреостатиков у пациентов с ФА. Важный клинический вывод этих работ, что почти у всех пациентов терапия тиреостатиками в течение более 2 месяцев в результате стимулирующего влияния ТТГ приводила к реактивации ранее супрессированной ткани ЩЖ и ее сцинтиграфической визуализации. Более того, у ряда пациентов захват РФП узловым образованием был гораздо меньше, чем тканью железы вне узла.

Неверно установленный нозологический диагноз мог привести к неправильной тактике лечения. Так, исходно пациенту была рекомендована тиреоидэктомия. Удовлетворительное состояние больного, отсутствие тяжелых коморбидных патологий и осложнений предоставило возможность использовать выжидательную тактику для дообследования и правильной постановки диагноза. Выбор целесообразного объема оперативного вмешательства позволил минимизировать риск осложнений и сохранить качество жизни пациента.

Таким образом, призываем практикующих врачей придерживаться правил и последовательности проведения диагностических исследований, закрепленных в клинических рекомендациях. Важно помнить, что пренебрежение хотя бы одним из этапов диагностического поиска и отсутствие глубокого понимания патогенетических аспектов может привести к ошибочной классификации заболевания в нозологической структуре синдрома тиреотоксикоза и неправильно подобранной тактике лечения.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, болезнь Грейвса, функциональная автономия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ 3 ПОКОЛЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ

Омарова Э.Б.¹, Калинин А.Л.¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение. Соматотропная недостаточность и ускоренное половое развитие являются частыми последствиями комплексного лечения опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) у детей. Сочетание этих состояний значительно снижает конечный рост пациентов. По данным зарубежной литературы, у таких пациентов показана эффективность применения ингибиторов ароматазы (ИА) 3 поколения («off-label»). Данная группа лекарственных препаратов селективно ингибирует действие ароматазы и синтез эстрогенов, что замедляет прогрессию созревания костей скелета. Это оказывает положительный эффект на ростовой прогноз. Проведенное нами исследование демонстрирует эффективность применения ингибиторов ароматазы 3 поколения у детей после комплексного лечения объемных образований ЗЧЯ с целью улучшения ростового прогноза.

Ключевые слова: опухоли задней черепной ямки у детей, комплексное лечение, ускоренное половое развитие, СТГ-дефицит, ингибиторы ароматазы 3 поколения, химиолучевая терапия.

Цель: исследование эффективности применения ингибиторов ароматазы 3 поколения с целью замедления прогрессии костного созревания и улучшения ростового прогноза у пациентов при ускоренном половом развитии с диагностированным СТГ-дефицитом после комплексного лечения образований задней черепной ямки.

Материалы и методы. За период с 2021 по 2023 год в отделении опухолей эндокринной системы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ обследовано 17 пациентов мужского пола в возрасте от 11 до 16 лет, получивших комплексное лечение по поводу опухолей ЗЧЯ, с диагностированными СТГ-дефицитом и ускоренным половым развитием. Все пациенты получали терапию рекомбинантным гормоном роста (рГР) и ингибитор ароматазы 3 поколения (летрозол) в дозе 2,5мг/сут. Всем пациентам проводилось измерение роста, оценка скорости роста, степени прогрессии полового развития и оценка «костного возраста» по Tanner-Whitehouse (TW20). Результаты представлены в виде медиан (Me) значений.

Результаты. На момент включения в исследование возраст составил 13,57 [11,78; 16,68] лет, рост 149,5 см [132,4; 166,5], SDS роста: -1,03 [-2,91; 1,09], «костный возраст» по TW20: 13,7 года [11,4; 15,7], прогнозируемый рост по TW20: 168,2 см [160,9; 179,3], SDS: -0,97 [-2,08; 0,69] и по Bayley-Pinneau (BP) 165,8 см [158,4; 185,2], SDS: -1,26 [-2,46; 1,19]. Прогнозируемая прибавка в росте на фоне монотерапии рГР по TW20 и по BP составила 19,4 [5,2; 28,3] и 20,7 см [5,3; 30,8] соответственно.

Длительность терапии – 1,07 год [0,65; 1,73].

По завершении исследования возраст составил – 14,75 [12,86; 17,7], рост– 155,5 см [143; 170,5], SDS роста: -0,98 [-2,69; 1,03], «костный возраст» по TW20 на 14,3 лет [12,4; 16,1], прогрессия «костного возраста» на фоне терапии: 0,3 года [0,1; 1,3], прогнозируемый рост по TW20 165,8 см [158,4; 185,2], SDS роста: -1,34 [-2,46; 1,58] и по BP 167,7 см [156,4; 186,5], SDS роста: -1,05 [-2,75; 1,77]. Прогнозируемая прибавка в росте на фоне комбинированной терапии Летрозолом и рГР по TW20 и по BP составляет 20,5 см [8,5; 32,7] и 21,8 см [5,7; 32,5] соответственно.

Выводы. По данным нашего исследования выраженной прогрессии костного возраста не получено, что указывает на роль антиэстрогенного эффекта ингибиторов ароматазы 3 поколения в улучшении ростового прогноза из-за отсутствия ускорения костного

созревания у мальчиков с СТГ-дефицитом, получающих гормон роста, после проведенного комплексного лечения опухолей задней черепной ямки. Для более подробного изучения необходимо длительное наблюдение данных пациентов и в последующем проведение более обширного исследования. Важно отметить, что лечение все еще находится в стадии исследований и еще не одобрено для рутинного применения.

ФОСФОПЕНИЧЕСКАЯ ОСТЕОМАЛЯЦИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ

Х.В. Багирова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение: Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является одной из причин вторичного остеопороза и снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), однако точный механизм возникновения костных нарушений у пациентов с ВИЧ остается предметом исследований. Приоритетным методом лечения ВИЧ-инфекции остается пожизненная этиотропная антиретровирусная терапия (АРТ). Длительное использование тенофовира, нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ, может способствовать развитию остеомалиции. В литературе описано несколько случаев применения АРТ, осложненных нефротоксичностью, наиболее вероятно вследствие нарушений функции ДНК-полимеразы гамма, необходимой для репликации митохондриальной ДНК в проксимальных клубочках почек. Мы приводим описание клинического случая редкого состояния – фосфопенической остеомалиции у ВИЧ-инфицированной женщины, получающей АРТ тенофовиром.

Клинический случай: Пациентка А., 49 лет, обратилась в НМИЦ эндокринологии в сентябре 2022 г. с 10-месячной историей прогрессирующей, иммобилизующей боли в спине, тазобедренных и голеностопных суставах, которая усиливалась при физической нагрузке. 7 лет назад у пациентки была диагностирована ВИЧ-инфекция, инициирована трехкомпонентная АРТ: тенофовир, ламивудин и долутегравир.

Лабораторно неоднократно фиксировалась гипофосфатемия и гиперфосфатазия, однако уровень 25(ОН)витамина D и паратгормона находился в пределах референсных значений. В июне 2022 г. впервые отмечалось повышение креатинина – 138 мкмоль/л, р. СКФ по СКД-ЕР1 – 39 мл/мин/1,73 м² (ХБП С3б). Тубулярный индекс реабсорбции фосфатов – 93%. При рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции были выявлены признаки компрессионных переломов тел L₂₋₃ (27-29%) и начальные компрессии тел Th_{6-8,12} позвонков. Согласно рентгеновской денситометрии (DXA) МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной и лучевой костях соответствовала остеопорозу: -2,6 SD, -3,6 SD и -3,4 SD, соответственно. Таким образом, у пациентки была диагностирована фосфопеническая остеомалиция вследствие АРТ.

В сентябре 2022 г. тенофовир был заменен на абакавир, инициировалась терапия альфакальцидолом и колекальциферолом с регрессией костной боли, через 3 месяца пациентка стала способна к самостоятельному передвижению. Кроме того, нормализовалась концентрация фосфора и щелочной фосфатазы сыворотки крови, улучшилась фильтрационная функция почек. При DXA через год после отмены ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ достигнута значительная положительная динамика по приросту МПК: в поясничном отделе позвоночника и в бедренной кости до остеопении: -1,2 (при сравнении с 2022 г. +18,5%), -1,0 SD (+57,5%), соответственно.

Динамика лабораторных показателей:

	21.06.2022	19.08.2022	19.09.2022	21.09.2022 (отмена тенофовира)	27.04.2023	11.08.2023
Р, ммоль/л		0,66	0,76	0,83	1,05	1,11
Са скорр. ммоль/л		2,21	2,33		2,35	2,462
ЩФ, Ед/л	306,0	340	384		124	76
Креатинин, мкмоль/л	138	148	161,2		105,0	98
К, ммоль/л			4,33			4,68
Суточная фосфатурия, ммоль/л		12,7	18,75			25,17
25(ОН)витамин D, нг/мл		68,4				

Выводы: Длительная терапия тенофовиром, являющегося препаратом первой линии у ВИЧ-инфицированных пациентов, может значительно усугубить осложнения со стороны костной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Клинический случай демонстрирует необходимость ранней диагностики осложнений АРТ, а также акцентирует внимание специалистов на таком редком побочном эффекте тенофовира как фосфопеническая остеомалация. Предполагаем, что истинная распространенность осложнения может быть значительно выше ввиду широкого применения тенофовира.

Ключевые слова: фосфопеническая остеомалация, ВИЧ-инфекция, тенофовир, гипофосфатемия.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ КАРЦИНОМ ОЩЖ: ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

О.Ю. Спасская¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение: Рак околощитовидных желез (ОЩЖ) - одно из самых редких злокачественных эндокринных новообразований (0.005% всех онкологических заболеваний) [1]. Карцинома ОЩЖ рецидивирует в 40-60% случаев [2-3]. Хирургический метод лечения остается золотым стандартом лечения как первичной опухоли, так и отдаленных метастазов, однако в случае нерезектабельных очагов актуальным представляется поиск альтернативных методов лечения.

Считалось, что рак ОЩЖ достаточно радиорезистентен, однако в литературе описаны серии случаев, свидетельствующие о потенциальной роли лучевой терапии как адъювантной после хирургического лечения, так и в качестве эффективного метода лечения неоперабельных форм рака ОЩЖ.

Клинический случай №1:

Пациентка С. 73 лет с рецидивом рака ОЩЖ через 6 месяцев после хирургического лечения поступила с симптомами гиперкальциемии. При лабораторном исследовании на фоне приема 30 мг цинакальцета отмечалось повышение паратгормона (ПТГ) до 436.6 пг/мл при гиперкальциемии по альбумин-скорректированному Са (Са скорр.) 3.28 ммоль/л, в связи с

чем доза была цинакальцета увеличена до 60 мг, однако в связи с неудовлетворительной переносимостью проведена инъекция деносумаба 60 мг с положительным эффектом. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) - признаки продолженного роста опухоли (до 2,5 см), при МСКТ легких признаков метастатического поражения не выявлено. В специализированном онкологическом учреждении проведена *en bloc* резекция опухоли, по данным гистологии - рецидив карциномы ОЩЖ. В послеоперационном периоде уровень ПТГ 186 пг/мл, Са скорр. 2 ммоль/л. Проведен курс лучевой терапии (ЛТ) в течение 7 недель (суммарная доза 54 Гр на лимфатические узлы (л/у) II-VII уровней шеи слева; 60 Гр на ложе удаленной опухоли и л/у лимфатические узлы II-VII уровней шеи справа). В связи с тенденцией к гипокальциемии (Са скорр. 2,1 ммоль/л) при повышенном уровне ПТГ (98-184 пг/мл) инициирована терапия альфакальцидолом 025 мкг/сут. в последующей титрацией до 1 мкг, карбонатом кальция 1000 мг в сутки с положительным эффектом - достижение нормокальциемии (Са скорр. 2.3 ммоль/л), снижение ПТГ до 115 пг/мл. По данным топических методов диагностики (УЗИ, МСКТ) через 6 месяцев после ЛТ: данных за структурный рецидив не получено.

Клинический случай № 2

У пациентки А. манифестация первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в 6 лет с жалоб на слабость, нарушение походки, боли в конечностях, X-образное искривление нижних конечностей, лабораторно: ПТГ 208 пмоль/л, фосфор 0,8 ммоль/л, ионизированный кальций 1,76 ммоль/л, щелочная фосфатаза 4779 Ед/л. По данным УЗИ выявлен узел р. 29x17x17 мм вблизи левой доли щитовидной железы (ЩЖ). В 13 лет проведена селективная паратиреоидэктомия, по данным гистологии - карцинома ОЩЖ. По результатам генетического исследования выявлена гетерозиготная зародышевая мутация с.70 G>T, р. Glu24Ter в экзоне 1 гена *CDC73*. В 15 лет - местный рецидив ПГПТ (ПТГ 527 пг/мл, кальций ионизированный 1,4 ммоль/л, кальций общий 3,05 ммоль/л). По данным УЗИ и сцинтиграфии с ОФЭКТ-КТ - выявлено гипеохогенное образование р.8x4x6 мм в проекции удаленной карциномы ОЩЖ. Выполнена резекция *en bloc* верхней левой ОЩЖ с последующей левосторонней гемитиреоидэктомией с ипсилатеральной лимфаденэктомией через год в связи с очередным структурным рецидивом. В связи с сохраняющейся персистенцией ПГПТ (ПТГ 149 пг/мл, кальций общий 2,7 ммоль/л на фоне приема цинакальцета 90 мг) выполнена окончательная тиреоидэктомия с центральной и боковой лимфаденэктомией. В послеоперационном периоде по данным УЗИ и сцинтиграфии с ^{99m}Tc - увеличение шейного л/у справа до 12x10x10 мм с накоплением радиофармпрепарата. Учитывая неэффективность повторных хирургических вмешательств, пациентке была проведена дистанционная ЛТ на область шеи (суммарная доза 50 Гр) с последующим прицельным облучением метастатического очага (разовая очаговая доза 10 Гр). Через 3 года после ЛТ на фоне приема цинакальцета 30 мг удалось достигнуть нормокальциемии (Са скорр. 2,48 ммоль/л), ПТГ 92 пг/мл; по данным топических методов диагностики (УЗИ, МСКТ) отмечается уменьшение пораженного л/у в подкожно-жировой клетчатке шеи до 6,5x7x5,5 мм.

Заключение: Дистанционная ЛТ может быть рассмотрена в качестве альтернативного способа лечения в составе комбинированной терапии карциномы ОЩЖ в случаях, когда повторные хирургические вмешательства неэффективны, а также в качестве адьювантной терапии.

ОСОБЕННОСТИ ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКТОПИРОВАННЫХ ПАРАТИРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ КОСТНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т.С. Кокорина¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Актуальность

Фиброзно-кистозный остеоит (ФКО) – заболевание скелета, обусловленное гиперфункцией окощитовидных желез (ОЩЖ) и длительным воздействием избытка паратгормона (ПТГ) на костную ткань. За последние десятилетия распространенность ФКО значительно снизилась в связи с ранней диагностикой первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Хирургическое удаление измененных ОЩЖ является основным методом лечения манифестного ПГПТ, однако вариабельность топографии ОЩЖ затрудняет диагностику заболевания.

Описание клинического случая

Пациентка Т., 67 лет, обратилась с жалобами на снижение веса на 10 кг за полгода, общую слабость и головные боли. Полгода назад у нее был низкотравматичный перелом левой лучевой кости. Лабораторно верифицирована железодефицитная анемия (гемоглобин 82 г/л, сывороточное железо 4.1 мкмоль/л), уровень кальция не определялся. Комплексное обследование не выявило патологии в органах малого таза, желудочно-кишечном тракте, молочных железах, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек показало признаки хронического пиелонефрита и поликистоза. По УЗИ щитовидной железы (ЩЖ) – левосторонний узловый зоб: общий объем ЩЖ 39.5 мл, объем левой доли 33.6 мл. По результатам компьютерной томографии (КТ) верифицированы множественные очаги остеодеструкции костей скелета, мягкотканное образование переднего средостения размером 37x35 мм, конкремент левой почки, подтверждено образование левой доли ЩЖ размером 42x42 мм, распространяющееся в заднее верхнее-средостение, смещающее пищевод и трахею вправо. Проведена пункция узла ЩЖ – II диагностическая категория по Bethesda, кальцитонин 1.8 пг/мл.

Учитывая костные поражения и образование в переднем средостении, дифференциальной диагноз проводился между множественной миеломой и метастатическим поражением из неизвестного первичного очага. Проведено определение бета-2-микроглобулина, свободных легких цепей крови, сывороточных иммуноглобулинов, электрофорез и иммунофиксация белков крови и мочи - данных за множественную миелому не получено.

В связи с наличием узлового зоба пациентка обратилась к эндокринологу, проведено дообследование: ПТГ 2480 пг/мл, кальций, скорректированный на альбумин 3.23 ммоль/л, суточная кальциурия 3.74 ммоль/сут (2.5-8), фосфор 0.89 ммоль/л (0.81-1.45), креатинин 176.6 мкмоль/л, 25(ОН)витамин D 67.34 нмоль/л. Диагностирован первичный гиперпаратиреоз. В рамках скрининга осложнений ПГПТ верифицирован тяжелый остеопороз, множественные компрессионные переломы тел позвонков.

По данным сцинтиграфии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с Tc-99m - Технетрилом (MIBI), в образовании в переднем средостении - интенсивное накопление радиофармпрепарата (РФП), в образовании по задней поверхности нижней трети левой доли ЩЖ - признаки неоднородного накопления РФП. В

зонах деструкции костной ткани (ребер, лопаток, плечевых костей) также отмечено повышенное накопление РФП. Остеолитические поражения у данной пациентки – это проявления тяжелого костного осложнения ПГПТ: ФКО с образованием «бурых опухолей».

Выраженное повышение ПТГ, гиперкальциемия более 3 ммоль/л, размер образования более 3 см свидетельствуют о возможном злокачественном поражении. Образование, расположенное по задней поверхности левой доли ЩЖ, распространяющееся в средостение, расценено как первичный очаг (карцинома ОЩЖ), а образование в переднем средостении – метастаз. Первым этапом была проведена гемитиреоидэктомия с левосторонней парааденомэктомией. Уровень ПТГ до- и сразу после удаления образования – без динамики (2345 пг/мл и 2640 пг/мл). По результатам гистологического исследования - узелковая гиперплазия левой доли ЩЖ (узловой зоб).

В связи с отсутствием снижения ПТГ после операции пациентка направлена в отделение торакальной хирургии для удаления образования переднего средостения размером 50x40x25 мм (опухоль ОЩЖ внутригрудного расположения) торакоскопическим доступом. После операции отмечено снижение ПТГ до 213 пг/мл и развитие синдрома «голодных костей» с гипокальциемией (кальций скорр. 1.856 ммоль/л) и гипофосфатемией (0.55 ммоль/л).

По результатам гистологического исследования образование переднего средостения - карцинома ОЩЖ низкой степени злокачественности, однако при иммуногистохимическом исследовании обнаружена экспрессия хромогранина А, ПТГ и парафибромина без сосудистой и лимфатической инвазии, что характерно для атипичной аденомы ОЩЖ.

Выводы

При дифференциальной диагностике метаболических заболеваний костей важно определить уровень ПТГ для исключения гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

При топической диагностике ПГПТ следует учитывать возможную эктопию околощитовидных желез, в том числе в средостение.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, атипичная аденома околощитовидной железы, фиброзно-кистозный остеоит, ПТГ, парааденомэктомия

ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИ АДЕНОМАХ ГИПОФИЗА

Л.Г. Эбаноидзе¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение. Акромегалия – редкое заболевание, вызванное гиперсекрецией гормона роста, приводящее к разрастанию нижней челюсти, расширению верхней челюсти, увеличению промежутков между зубами и, как следствие, нарушению правильного прикуса. Таким образом, изменения челюстно-лицевой системы (ЧЛС) вследствие акромегалии являются не только эстетической проблемой.

Цель. Оценить распространенность различных функциональных нарушений вследствие челюстно-лицевых изменений при акромегалии и их вклад в параметры жизнедеятельности человека.

Материалы и методы. Проведено одномоментное контролируемое исследование методом анкетирования (специально разработанная анкета, состоящая из 24 вопросов), в которое включено 30 пациентов с акромегалией (медиана возраста 47 лет [39; 54], 43,3% мужчин) и 18 пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза (медиана возраста 47 лет [38,57], 22,2 % мужчин). Все пациенты проходили обследование в отделении нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты. Группы пациентов различались по наличию визуальных изменений со стороны ЧЛС – 1 [0;2] vs 0 [0;0] ($p=0,004$), с изменением дикции и речи – 0 [0;1] vs 0 [0;0] ($p=0,02$) и чувством подавленности вследствие ЧЛС – 0 [0;1] vs 0 [0;0] ($p=0,04$), в группах акромегалии и НАГ соответственно. В группе акромегалии пациенты отмечали отрицательную зависимость дикции и речи от проведения медикаментозной терапии ($r = 0,37$), а также состояние здоровья за последний год ($r = 0,46$ и $r = 0,44$), качество жизни в течение последнего года достигнутого ИФР-1 ($r = 0,51$ и $r = 0,49$) от длительности заболевания и продолжительности его декомпенсированного состояния соответственно. Данные параметры не зависели от возраста, количества оперативных вмешательств и уровня достигнутого ИФР-1.

Выводы. Акромегалия связана с высокой частотой развития патологии ЧЛС, которая существенно и отрицательно влияет на уровень ощущаемого пациентом здоровья и качества жизни. Своевременная диагностика заболевания, быстрое достижение нормальных значений ИФР-1, а также разработка методов коррекции акромегалоидных изменений ЧЛС необходимы для достижения лучших показателей качества жизни пациентов с акромегалией.

Ключевые слова: акромегалия, гормонально-неактивные аденомы гипофиза; Челюстно-лицевые проблемы

АГРЕССИВНАЯ СОМАТОТРОПИНОМА У ПАЦИЕНТА С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Анкина В.Д.¹, Перепелова М.А.¹, Пигарова Е.А.¹, Пржиялковская Е.Г.¹, Григорьев А.Ю.¹, Лапшина А.М.¹, Шутова А.С.¹, Дзеранова Л.К.¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Введение. За последние годы лечение акромегалии значительно улучшилось, но все ещё сохраняется проблема тактики ведения агрессивных макроаденом гипофиза. Невозможность радикального удаления опухоли, неэффективность лучевой терапии и резистентность к многокомпонентной медикаментозной терапии заставляют рассматривать альтернативные методы лечения. Аденомы гипофиза являются доброкачественными новообразованиями, а их злокачественный потенциал подтверждается лишь способностью к метастазированию. По данным иммуногистохимического исследования агрессивные соматотропиномы представляют собой редкогранулированные аденомы с низкой экспрессией рецептора соматостатина типа 2, высоким индексом Ki-67. Соматические мутации гена TP53 являются характерными для большинства злокачественных опухолей, герминативные изменения в этом гене, способствуют развитию разнообразных

онкологических заболеваний в молодом возрасте. Наиболее изучены мутации в 5-8 интронах гена, способствующие агрессивному росту АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза, в случае соматотропином данная мутация в изученной нами литературе описана не была. Считается, что наличие мутации в гене TP53 может быть расценена как показание к адъювантной химиотерапии. Представляем клинический случай пациента с акромегалией, макроаденомой гипофиза и мутацией в гене TP53, резистентного к стандартной терапии.

Ключевые слова: акромегалия, ген TP53, соматотропинома, Ki-67

Материалы и методы. Пациент З., 40 лет, с детства отличался высокорослостью, к 20 годам рост - 207 см. В 2019 г. (35 лет) была диагностирована акромегалия по результатам лабораторных данных - ИФР-1 1000 нг/мл (63-223), СТГ 36.2 нг/мл (0,06-5,0). На магнитно-резонансной томографии обнаружено солидное объемное образование размерами 24 x 37 x 28 мм с супра-, инфра-, пара(D) селлярным распространением (Knosp IV).

В 2019 г. выполнено оперативное вмешательство, по результатам иммуногистохимического исследования индекс метки Ki-67=17,0%, экспрессия рецепторов соматостатина 2 подтипа не определялась (0 баллов по IRS), обнаружена слабая экспрессия рецепторов соматостатина 5 подтипа на мембране единичных опухолевых клеток (1 балл по IRS) - редкогранулированная соматотропинома. В связи с отсутствием ремиссии акромегалии инициирована терапия аналогами соматостатина, в последующем, с учетом отсутствия ожидаемого эффекта добавлен антагонист рецептора гормона роста - пэгвисомант.

В 2021 г. выполнено повторное оперативное вмешательство, через полгода ремиссия не достигнута, пациенту проведен курс лучевой терапии.

Учитывая высокорослость ближайших родственников (дед 190 см, прадед и 3 его брата выше 200 см), выполнено секвенирование панели "Аденомы гипофиза" (14 генов) с глубиной покрытия 247x (rs1054907742), по результатам которой в гене TP53 (NM 000546.6) в 9 интроне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант мутации (HG38, chr17:7673368G>A, c.993+167C>T) в гетерозиготном состоянии. Гетерозиготные мутации в гене TP53 ассоциированы с развитием аутосомно-доминантных заболеваний (OMIM:191170). По совокупности сведений, найденная замена расценивается как вариант с неопределенной клинической значимостью.

По данным магнитно-резонансной томографии от марта 2024 г. отмечается продолженный рост опухоли из правого кавернозного синуса, увеличение продольного размера образования на 10 мм, по результатам лабораторных анализов ИФР-1 427,3 нг/мл (62-230). С учетом отягощенной наследственности, объема предшествующей терапии, агрессивного роста соматотропиномы, топографических особенностей, проведен совместный консилиум с онкологами, принято решение о проведении химиотерапии темозоломидом.

Выводы: Пациенты с редкогранулированной соматотропиномой, низкой экспрессией рецептора соматостатина типа 2, высоким индексом Ki-67, мутацией в гене TP53, агрессивным ростом аденомы гипофиза являются кандидатами на проведение химиотерапии, курировать их должен не только эндокринолог, но и онколог.