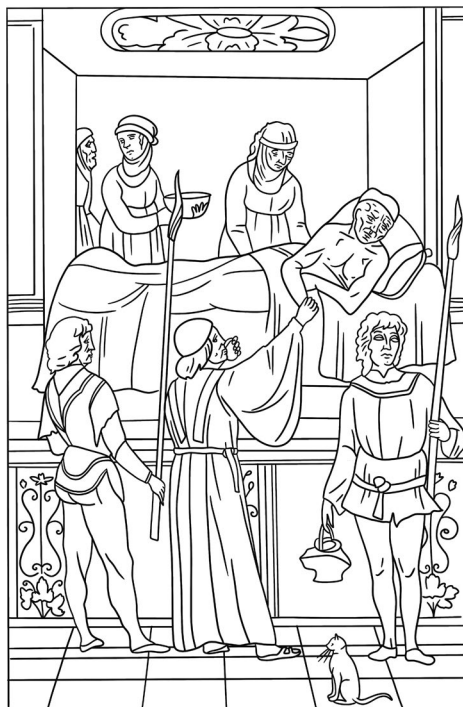


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—
10.2025

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основен в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-
кации принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 27.10.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 8 600 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

10.2025

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы эндокринологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.В. СТАРОДУБОВА, д.м.н., доц.
О.Ю. ТРУШИНА, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
В.В. ФОМИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), К.А. ЗЫКОВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),
Р.А. ХАЛЬФИН (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва),
В.О. ЩЕПИН (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),
R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),
K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.
Published 12 times a year.
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation
Index, Web of Science (Current Contents Connect,
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –
RSCI), Web of Science Core Collection (Science
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index
Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission
of the Russian Ministry of Education and Science the
Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) includ-
ed in the List of Leading Peer-reviewed Scientific
Journals published in the Russian Federation in which
publishing the main results of dissertation research
for scientific degrees of Candidate of Sciences and
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher's address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising materials. The author's point of view may not
coincide with the opinion of the editorial board. Only
articles prepared in accordance with the rules for au-
thors are accepted for publication. By sending an article
to the editor, the authors accept the terms of the public
offer agreement. The rules for authors and the public of-
fer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru.
Full or partial reproduction of materials published in the
Journal is allowed only with the written permission of
the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”
43069 for individual subscribers

Signed to print: 27.10.2025
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 8 600 copies.
Free price

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

10.2025

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of endocrinology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.V. STARODUBOVA, M.D., Ph.D.
O.Iu. TRUSHINA, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), K.A. ZYKOV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
E.A. TROSHINA (Moscow), A.S. TRUKHMANOV (Moscow),
R.A. HALFIN (Moscow), E.I. SHMELEV (Moscow),
V.O. SHEPIN (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),
R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),
K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL ARTICLE

М.В. Шестакова, Р.О. Башлыкова

Перспективы лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения: настоящее и будущее инкретинотерапии

823 Marina V. Shestakova, Roza O. Bashlykova

The perspectives in obesity and type 2 diabetes therapy: the present and future of incretin therapy

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

К.И. Баирова, А.М. Мкртумян, С.А. Прилепа, Е.В. Медведева

Висцеральное ожирение как фактор риска развития рака молочной железы

830 Kermen I. Bairova, Ashot M. Mkrtumyan, Svetlana A. Prilepa, Elena V. Medvedeva

Visceral obesity as a risk factor for breast cancer

Т.С. Паневин, Л.П. Ананьева, Е.Г. Зоткин, С.И. Глухова, М.А. Диатроптова, Е.Ю. Самаркина

Частота гипогонадизма и клинические особенности системной склеродермии и идиопатических воспалительных миопатий у мужчин в зависимости от уровня тестостерона

836 Taras S. Panevin, Lidia P. Ananyeva, Evgeniy G. Zotkin, Svetlana I. Glukhova, Marina A. Diatroptova, Elena Yu. Samarkina

Frequency of hypogonadism and clinical features of systemic sclerosis and idiopathic inflammatory myopathies in men depending on testosterone levels

Н.В. Тарбаева, А.В. Манаев, А. Шевз, Д.Г. Бельцевич, Л.С. Урусова, А.К. Эбзеева, А.А. Рослякова, Г.А. Мельниченко, Н.Г. Мокрышева

Современные возможности текстурного анализа КТ-изображений в диагностике феохромоцитом: связь с клинико-лабораторными и патоморфологическими данными

844 Natalia V. Tarbaeva, Almaz V. Manaev, Anastassia Chevais, Dmitry G. Beltsevich, Liliya S. Urusova, Aminat K. Ebzeeva, Anna A. Roslyakova, Galina A. Mel'nichenko, Natalia G. Mokrysheva

Contemporary capabilities of CT texture analysis in the diagnosis of pheochromocytoma: associations with clinical, laboratory, and pathomorphological findings

Е.А. Шестакова, А.В. Носова, Ф.Х. Дзгоева, С.А. Нурмамедова, Н.В. Фролкова, Е.Е. Мишина, М.В. Шестакова

Эффективность пробиотика AntiAGE-Biom в коррекции метаболических нарушений у лиц с сахарным диабетом 2-го типа

859 Ekaterina A. Shestakova, Anastasiia V. Nosova, Fatima Kh. Dzgoeva, Sabina A. Nurmamedova, Nadezhda V. Frolkova, Ekaterina E. Mishina, Marina V. Shestakova

The effect of AntiAGE-Biom probiotic on metabolic features in individuals with type 2 diabetes

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

CASE REPORT

М.В. Кац, А.Ю. Луговская, И.В. Комердус, Т.А. Бритвин, Л.Е. Гуревич, И.А. Иловайская

Агрессивное течение АКТГ-эктопического синдрома вследствие гиперплазии мозгового вещества надпочечников: клинический случай

867 Maria V. Kats, Anna Yu. Lugovskaya, Irina V. Komerdu, Timur A. Britvin, Larisa E. Gurevich, Irena A. Ilovayskaya

Aggressive course of ectopic ACTH syndrome due to adrenal medulla hyperplasia. Case report

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

Сахарный диабет 2-го типа при ревматоидном артрите и системной красной волчанке

875 Liubov V. Kondratyeva, Tatiana V. Popkova, Evgeny L. Nasonov

Type 2 diabetes mellitus in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия: превосходство в лечении сахарного диабета 1-го и 2-го типа

883 Tatiana Yu. Demidova, Victoria V. Titova

Ultra-fast acting insulin analogs: superiority in the treatment of diabetes type 1 and type 2

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

HISTORY OF MEDICINE

Н.Г. Мокрышева, Р.Х. Салимханов, А.К. Еремкина, И.В. Ким, Е.Е. Бибик, Е.В. Ковалева, А.М. Горбачева, Е.И. Ким, О.К. Викулова, Г.А. Мельниченко

Патология околощитовидных желез – от Реклингхаузена до наших дней: опыт одного центра

890 Natalia G. Mokrysheva, Rustam Kh. Salimkhanov, Anna K. Eremkina, Ilya V. Kim, Ekaterina E. Bibik, Elena V. Kovaleva, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina I. Kim, Olga K. Vikulova, Galina A. Mel'nichenko

The single centre experience – from Recklinghausen to the present

Перспективы лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения: настоящее и будущее инкретинотерапии

М.В. Шестакова[✉], Р.О. Башлыкова

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Темпы прироста заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ожирением в мире неуклонно растут и превышают даже самые пессимистичные прогнозы, что вынуждает специалистов искать, разрабатывать и внедрять все более эффективные методы терапевтического воздействия на эти две взаимосвязанные неинфекционные пандемии. В статье рассматриваются перспективные направления в фармакотерапии ожирения и СД 2 с акцентом на разработку класса агонистов рецепторов инкретиновых гормонов. Обсуждаются как уже вошедшие в широкую практику врачей моноагонисты (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) и двойные агонисты инкретиновых рецепторов (тирзепатид), так и разрабатываемые в настоящее время три- и тетра-агонисты гормонов желудочно-кишечного тракта, которые, предположительно, будут еще более эффективными в комплексном лечении СД 2 и ожирения.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, фармакотерапия, мультиагонист, глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, глюкагон, инкретин, масса тела, метаболический процесс, гликемический контроль

Для цитирования: Шестакова М.В., Башлыкова Р.О. Перспективы лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения: настоящее и будущее инкретинотерапии. Терапевтический архив. 2025;97(10):823–829. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203366

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

The perspectives in obesity and type 2 diabetes therapy: the present and future of incretin therapy

Marina V. Shestakova[✉], Roza O. Bashlykova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

The rates of increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity in the world are steadily increasing and exceed even the wildest forecasts, which forces specialists to seek, develop and implement more effective therapeutic methods for these two interrelated non-communicable pandemics. This article discusses promising areas in the pharmacotherapy of obesity and T2DM with an emphasis on the development of a class of incretin hormone receptor agonists. Monoagonists (liraglutide, dulaglutide, semaglutide) and dual incretin receptor agonists (tirzepatide), as well as triple- and tetra-agonists of gastrointestinal hormones currently under development, which are expected to be even more effective in the complex treatment of both type T2DM and obesity, are being discussed.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, pharmacotherapy, multiagonists, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon, incretins, weight, metabolic process, glycemic control

For citation: Shestakova MV, Bashlykova RO. The perspectives in obesity and type 2 diabetes therapy: the present and future of incretin therapy. *Tерапевтический архив* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):823–829. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203366

Введение

Ожирение представляет собой гетерогенное, хроническое заболевание, которое отличается высокой распространенностью и признано одной из наиболее значимых угроз в XXI в. для общественного здравоохранения, здоровья и благополучия человека [1, 2]. Несмотря на то что модификация образа жизни представляет собой фундаментальную стратегию в лечении ожирения [3], устойчивое сохранение достигнутой нормализации массы тела (МТ) в долгосрочной перспективе сопряжено со значительными трудностями и является предметом непрерывных научных исследований [4].

До недавнего времени бариатрическая хирургия представляла собой наиболее эффективную стратегию в тера-

пии морбидного ожирения, обеспечивая устойчивое снижение МТ на $\geq 30\%$ с сохранением достигнутых результатов в относительно долгосрочной перспективе [5]. Однако текущий прогресс в фармакотерапии ожирения открывает новые перспективы, инициируя пересмотр сложившейся парадигмы [6]. В частности, результаты последних клинических исследований, посвященных оценке передовых фармацевтических кандидатов, таких как агонисты инкретиновых гормонов: глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [7–9], глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагон [7], свидетельствуют о постепенном сокращении разрыва в эффективности между бариатрической хирургией и фармакологическими интервенциями в отношении устойчивой потери МТ [5, 10–12].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-эндокринолог, дир. Института диабета, зам. дир. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: shestakova.mv@gmail.com

Башлыкова Роза Олеговна – ординатор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

[✉]Marina V. Shestakova. E-mail: shestakova.mv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5057-127X

Roza O. Bashlykova. ORCID: 0009-0006-0444-3732

Открытие агонистов инкретиновых рецепторов длительного действия представляет собой важный шаг вперед в борьбе с двойной эпидемией ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [13–17].

Инкретины

Инкретины – это гормоны, выделяемые желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) в ответ на потребление пищи [7].

ГПП-1 – это инкретиновый гормон, вырабатываемый L-клетками подвздошной кишки в ответ на поступление пищи в ЖКТ. ГПП-1 взаимодействует со своими рецепторами, находящимися в различных тканях организма, и оказывает целую палитру физиологических эффектов. Эти рецепторы находятся в основном в поджелудочной железе (ПЖ), ЖКТ, а также в головном мозге, сосудистой системе, сердце и почках. ГПП-1 регулирует уровень глюкозы глюкозозависимым путем, активируя высвобождение инсулина из β -клеток и блокируя высвобождение глюкагона из α -клеток ПЖ, задерживая опорожнение желудка, уменьшая аппетит и способствуя снижению МТ [8].

ГИП – это инкретиновый гормон, вырабатываемый K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки в ответ на поступление пищи. Изначально его называли желудочным ингибиторным пептидом, поскольку обнаружено, что он снижает секрецию желудочного сока [9]. Позднее выявлено, что введение ГИП стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина. ГИП, как и ГПП-1, способствует сохранению массы β -клеток в эксперименте, активируя пролиферацию и снижая апоптоз β -клеток ПЖ, но, в отличие от ГПП-1, он стимулирует секрецию глюкагона [9].

ГПП-1 оценен исследователями как наиболее перспективный из гормонов инкретинового ряда для лечения СД 2, однако нативный ГПП-1 подвержен быстрой деградации и инактивации таким ферментом, как ди-пептидилпептидаза 4-го типа (ДПП-4), что приводит к чрезвычайно короткому периоду полужизни, равному 2 мин [18, 19]. Для продления действия ГПП-1 применяют препараты – ингибиторы фермента ДПП-4, которые эффективно используют для лечения СД 2, однако они нейтральны к МТ. Синтезированные генно-инженерным способом пептидные цепочки ГПП-1, устойчивые к действию фермента ДПП-4, оказались существенно более эффективными в контроле как уровня гликемии при СД 2, так и МТ [20].

Моно-арГПП-1

Моноагонисты рецепторов ГПП-1 (моно-арГПП-1) за последние десятилетия стали ключевыми средствами в терапии СД 2 и ожирения, демонстрируя способность не только контролировать гликемию и снижать МТ, но и оказывать мощное профилактическое воздействие на развитие сердечно-сосудистых исходов (МАСЕ), включающих нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин.

Эксенатид – препарат, ставший первым в классе арГПП-1, на 50% гомологичный ГПП-1 человека, эффективно снижавший без рисков развития гипогликемии не только гликированный гемоглобин – HbA_{1c} (на 0,5–0,8%), но и МТ (на 2–5%) при режиме двукратных подкожных введений в течение суток [17]. Чуть позже синтезирован пролонгированный эксенатид-лонг для введения 1 раз в неделю. Хотя этот препарат стал важной ступенью в терапии, его эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых событий в рандомизированном клиническом исследовании EXCEL не подтвердилась [21].

Ликсисенатид является арГПП-1 короткого действия с периодом полувыведения 3 ч, подобно эксенатиду. Несмотря на относительно короткий период полувыведения, ликсисенатид (20 мкг) вводится только 1 раз в сутки, при этом обеспечивает гликемический контроль (ГК), аналогичный эксенатиду с режимом введения 2 раза в день.

Лираглутид – арГПП-1, на 97% гомологичный человеческому пептиду. Препарат выпускается в дозах до 1,8 мг (для лечения СД 2) и 3 мг (для лечения ожирения). Препарат вводится подкожно 1 раз в сутки, снижает HbA_{1c} в среднем на 1,2–1,5%. Степень снижения МТ зависит от дозы препарата и составляет от 3–5% при использовании дозы 1,8 мг/сут (исследование LEADER) до 8% при введении дозы 3 мг/сут (исследование SCALE) [3, 7], что позволило зарегистрировать лираглутид в дозе 3 мг как самостоятельный препарат для лечения ожирения даже без СД 2. Лираглутид стал первым препаратом в истории арГПП-1, который показал не только высокую антидиабетическую активность, но и кардиопротективное действие. В исследовании LEADER у лиц с СД 2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе продемонстрировано значимое снижение МАСЕ на 13% и смертности от сердечно-сосудистых причин на 22% при приеме лираглутида 1,8 мг/сут в течение 3,8 года [7].

Дулаглутид – препарат, на 90% гомологичный ГПП-1 человека, который обладает пролонгированным действием, что позволяет вводить его 1 раз в неделю. Эффективность препарата подтверждается снижением уровня HbA_{1c} в среднем на 1,0–1,4% и потерей МТ до 6–8%. В исследовании REWIND по изучению сердечно-сосудистой безопасности препарата дулаглутид, длившемся 5,4 года, показано значимое снижение МАСЕ суммарно на 12% в смешанной когорте пациентов (как с перенесенными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и без них). При этом наибольший эффект отмечен в отношении снижения рисков повторных нефатальных инсультов (на 24%). Показан ренопротективный эффект – снижение темпов удвоения креатинина и потребности в заместительной почечной терапии на 15%, макроальбуминурии – на 23% [22].

Семаглутид – препарат, в настоящее время занимающий особое место среди моно-арГПП-1. Имеет гомологичность с ГПП-1 человека на 94% и длительность действия 7 дней. Препарат снижает уровень HbA_{1c} в среднем на 1,5%. Интенсивность снижения МТ при лечении семаглутидом зависит от дозы препарата, составляя от 12% при дозе 1 мг/нед в течение 40 нед (серия исследований SUSTAIN) до 15% при дозе 2,4 мг/нед в течение 68 нед (серия исследований STEP), что позволило зарегистрировать высокую дозу семаглутида 2,4 мг для лечения пациентов с ожирением даже без СД 2 [8, 9].

Препарат семаглутид активно ворвался в историю мощных кардио- и нефропротективных препаратов по результатам исследований SUSTAIN-6 [23] и SELECT [24]. В исследовании SUSTAIN-6 применение семаглутида в дозе 1 мг/нед в течение 3 лет значимо снизило МАСЕ на 26%, нефатальный инсульт – на 39%, почечные исходы (удвоение креатинина, потребность в гемодиализе) – на 36%, макроальбуминурию – на 46%. В исследовании SELECT доказано, что семаглутид в дозе 2,4 мг/нед в течение всего лишь 1,7 года у людей с ожирением даже при отсутствии СД 2 обеспечивает снижение риска МАСЕ на 20%. При этом риски развития СД 2 снижались на 73% [24].

Семаглутид пероральный – единственный арГПП-1, который доступен для приема внутрь. Представлен в 3-х дозировках – 3, 7 и 14 мг. В рамках серии исследова-

ний PIONEER 1-8 по изучению эффектов перорального семаглутида показано, что в максимальной дозе 14 мг пероральный семаглутид снижал уровень HbA_{1c} на 1,4%, а МТ – до 5 кг от исходных значений [25]. По результатам изучения MACE у больных СД 2 в исследовании PIONEER-6 пероральный семаглутид в дозе 14 мг безопасен и численно снижает риск крупных сердечно-сосудистых катастроф на 21%, однако этот результат не достигает статистической значимости [26].

В настоящее время продолжается поиск новых пероральных форм арГПП-1, в том числе непептидных. Далее представлены некоторые из таких кандидатов.

Орфоглипрон – пероральный, непептидный, низкомолекулярный арГПП-1. В апреле 2025 г. завершилась III фаза клинических исследований препарата у лиц с СД 2, где за 40 нед показано снижение HbA_{1c} на 1,5% и МТ на 8% от исходного [27].

Дануглипрон – пероральный непептидный арГПП-1, прошедший I и II фазы клинических исследований для больных СД 2 и ожирением. Однако препарат снят с дальнейших испытаний в 2025 г. в связи с развитием непредсказуемой гепатотоксичности.

Двойные агонисты инкретиновых рецепторов (твинкретины)

Разработка двойных агонистов инкретина, воздействующих одновременно на несколько рецепторов, представляет собой перспективный подход, направленный на достижение более выраженного терапевтического эффекта.

Тирзепатид – двойной арГПП-1 и ГИП, который является первым в классе двойных коагонистов инкретиновых рецепторов, зарегистрированных для лечения СД 2 и ожирения в ряде стран. Данный двойной механизм действия приводит к более выраженному снижению МТ и улучшению ГК по сравнению с моноагонистами ГПП-1 [6, 28–30].

Ключевые клинические исследования тирзепатида включают программы SURPASS (у пациентов с ожирением и СД 2) и SURMOUNT (у лиц с ожирением без СД 2).

SURPASS-1. Оценивали эффективность и безопасность тирзепатида в дозах 5–15 мг/нед в течение 40 нед в качестве монотерапии у пациентов с СД 2. Результаты показали, что тирзепатид значительно снижает уровень HbA_{1c} по сравнению с плацебо (на 1,8–2,0%), при этом снижение МТ составило 7–9,5 кг [31].

SURPASS-2. Сравнивали тирзепатид с семаглутидом у пациентов с СД 2, получавших метформин. Тирзепатид продемонстрировал превосходство в снижении HbA_{1c} и МТ по сравнению с семаглутидом. Преимущество по снижению уровня HbA_{1c} в группах, принимавших тирзепатид в дозах 5, 10 и 15 мг/нед, и в группе, принимавшей семаглутид в дозе 1 мг/нед, составило -0,15, -0,39 и -0,45% соответственно [32].

SURPASS-3. Оценивали тирзепатид по сравнению с инсулином деглудек у пациентов с СД 2, получавших метформин в течение 52 нед. Тирзепатид показал лучшие результаты в снижении HbA_{1c} , при этом МТ увеличилась на инсулине на 2,3 кг и снизилась на тирзепатиде на 10–15 кг [33].

SURPASS-4. Оценивали тирзепатид по сравнению с инсулином гларгин у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Результаты продемонстрировали преимущества тирзепатида и по контролю HbA_{1c} , и по снижению МТ [34].

SURMOUNT-1. Оценивали эффективность и безопасность тирзепатида 5, 10 и 15 мг/нед по сравнению с плацебо

в качестве дополнения к диете с уменьшенной калорийностью и к повышенной физической активности у взрослых с ожирением или избыточной МТ без СД 2. Средние проценты изменения МТ в конце исследования составили -15,0, -19,5 и -20,9 при приеме тирзепатида 5, 10 и 15 мг соответственно и -3,1 при приеме плацебо [30]. Доля участников, у которых наблюдалось снижение МТ на 5% или более, составила 85, 89 и 91% при приеме тирзепатида 5, 10 и 15 мг соответственно. При этом уменьшение окружности талии в группе тирзепатида составило 14, 17,7 и 18,5 см соответственно [30]. Согласно результатам данного исследования тирзепатид в больших дозах по эффективности снижения МТ может составить конкуренцию бариатрическим вмешательствам!

Столь впечатляющие результаты исследований позволили в 2022 г. зарегистрировать препарат тирзепатид для лечения как СД 2, так и ожирения без СД в США и Европе.

В настоящее время завершилось масштабное рандомизированное клиническое исследование SURPASS-CVOT по оценке MACE у больных СД 2, получающих тирзепатид, в сравнении с дулаглутидом. В исследование включены более 13 тыс. пациентов, длительность наблюдения составила 4,5 года. Результаты будут представлены на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) в сентябре 2025 г. и будут опубликованы.

Новые разработки твинкретинов

Помимо тирзепатида, в разработке и клинических исследованиях находятся несколько других двойных агонистов инкретинов, которые представляют собой комбинации агонистов рецепторов ГПП-1 и рецепторов ГИП, или глюкагона, или амилина.

Сурвудутид (Survodutide) – двойной арГПП-1 и глюкагона для подкожного введения 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед. Рассматривается для лечения СД 2, ожирения и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП). Проходит II фазу клинических исследований. Предварительно демонстрирует снижение МТ на 15% за 46 нед лечения у лиц без СД 2 и до 10% у пациентов с СД 2 [35, 36].

Маздудутид (Mazdutide) – двойной арГПП-1 и глюкагона для подкожного введения 1 раз в неделю. Проходит II фазу клинических исследований для пациентов с СД 2 и/или ожирением [37, 38].

Каргилинтид/Семаглутид (CargiSema) – двойной арГПП-1 (семаглутид) и каргилинтида (агониста рецепторов амилина). Проходит III фазу клинических исследований для СД 2, МАЗБП и хронической болезни почек [39].

Маридебарт (Maridabart)/Кафраглютид (Cagrilintide) [МариТайд] – молекула, сочетающая арГПП-1 и антагонист рецепторов ГИП. Проходит II–III фазы клинических исследований для СД 2 и/или ожирения. Предварительно за 12 нед лечения происходит снижение МТ на 14% [40, 41].

Таким образом, двойные агонисты инкретинов представляют собой быстро развивающийся класс препаратов с доказанной эффективностью в снижении HbA_{1c} и МТ. Их дальнейшее внедрение в клиническую практику ожидается с учетом результатов продолжающихся исследований, направленных на оценку долгосрочной безопасности и влияния на MACE.

Тройные агонисты инкретиновых рецепторов

Тройные агонисты – следующий этап разработок в области инкретинотерапии СД 2, ожирения и МАЗБП.

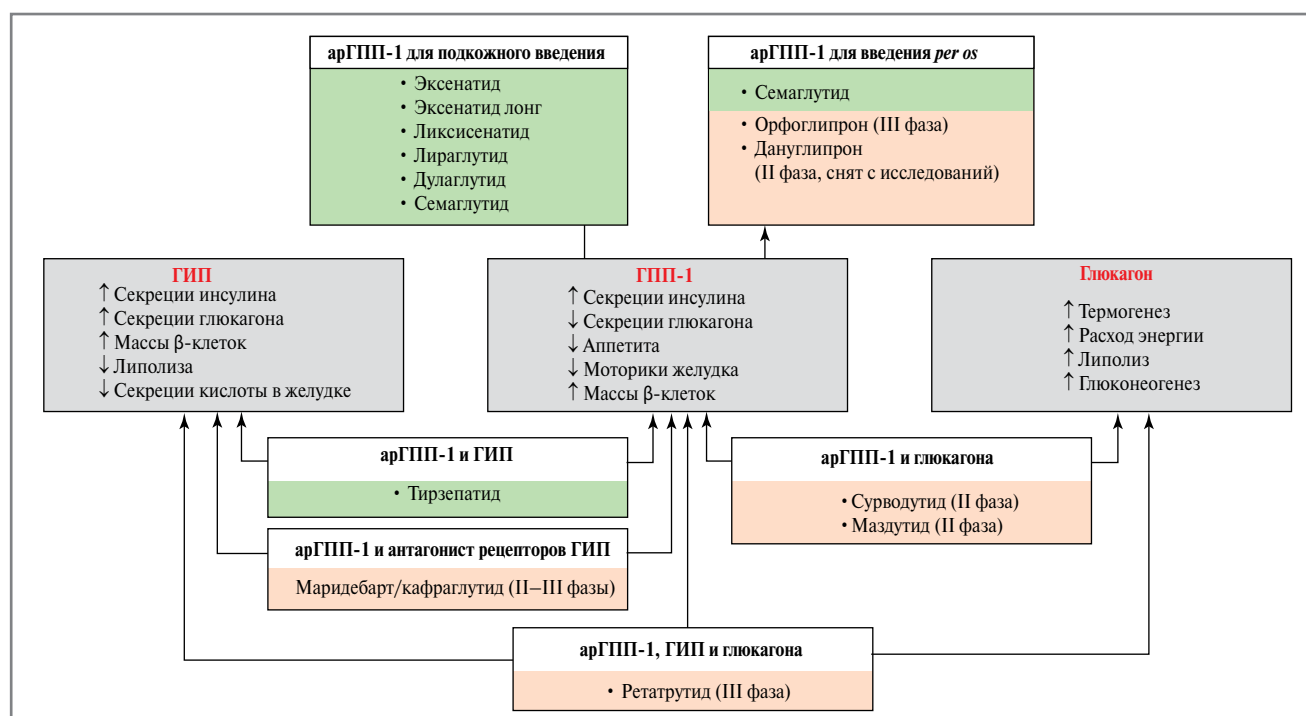


Рис. 1. Препараты для лечения СД 2 и/или ожирения, основанные на моно- или комбинациях агонистов/антагонистов рецепторов инкретиновых гормонов ГПП-1, ГИП, глюкагона. Зеленый цвет – зарегистрированные в США, Евросоюзе, России; розовый цвет – перспективные, находящиеся в процессе клинических исследований.

Fig. 1. Drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus and/or obesity, based on agonists/antagonists of incretin hormone receptors of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP), glucagon, or combinations thereof. Green color – approved in the USA, the European Union, and Russia; pink color – promising, clinical trials are ongoing.

Данные препараты одновременно нацелены на 3 разных рецептора: ГПП-1, ГИП и глюкагон, которые выполняют независимые, но взаимодополняющие функции в лечении СД и ожирения [42]. Рецепторы ГПП-1 и ГИП усиливают секрецию инсулина и улучшают усвоение глюкозы, при этом ГПП-1 дополнительно снижает аппетит и замедляет опорожнение желудка. Рецептор глюкагона регулирует энергетический обмен, стимулируя расход калорий и предотвращая чрезмерное накопление глюкозы. Такое комплексное воздействие способствует значительному снижению МТ и улучшению ГК при СД 2 и ожирении [42].

В настоящее время тройные агонисты, основанные на активации инкретиновых рецепторов, в основном находятся на стадии разработки и еще не получили широкого одобрения для клинического применения. Несмотря на то что они пока не доступны на рынке, исследования показывают их многообещающий потенциал [30]. Наиболее перспективным препаратом из этой группы является ретатрутид.

Ретатрутид – тройной арГПП-1, ГИП и глюкагона. В исследовании II фазы, посвященном эффективности лечения ожирения, после 48 нед терапии ретатрутидом отмечено снижение МТ на 15% у 60, 75 и 83% участников, получавших дозировки 4, 8 и 12 мг соответственно [30]. Максимальное снижение МТ на 24% получено на максимальной дозе ретатрутида (12 мг) через 48 нед. При этом потерю МТ наблюдали на протяжении всего периода лечения, которая не достигла плато. Кроме того, к 48-й неделе лечения 72% участников, начавших исследование с предиабетом, вернулись к нормогликемии [30].

В настоящее время завершается III фаза клинических исследований ретатрутида. Подача препарата на одобрение и регистрацию в Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) ожидается в начале 2026 г.

Препараты инкретинового ряда, доступные для клинической практики, а также перспективные моно- и комбинированные агонисты инкретиновых гормонов, проходящие фазы клинических исследований для лечения СД 2 и/или ожирения, отражены на **рис. 1**.

Тетра-агонисты инкретиновых рецепторов

Перспективные разработки касаются создания еще более комплексных препаратов, воздействующих сразу на 4 мишени-рецептора инкретиновых гормонов, так называемые тетра-агонисты, или квадроагонисты. Этот подход может привести к синергическому или аддитивному эффекту, превосходящему эффект от изолированной активации отдельных рецепторов.

Конкретные примеры квадроагонистов, достигших поздних стадий клинической разработки, пока ограничены [43]. Тем не менее выделяется несколько перспективных целей – рецепторов, активация которых может лечь в основу новых мультирецепторных препаратов.

1. **Рецептор фактора роста фибробластов 21 (FGFR21)**, который является гормоном, регулирующим энергетический баланс, чувствительность к инсулину и липидный обмен. Активация FGFR21 может способствовать снижению МТ, улучшению ГК и уменьшению стеатоза печени [44].

2. *Рецептор кальцитонина (CTR)*. Кальцитонин – гормон, в основном известный своей ролью в регуляции обмена кальция. Однако исследования показывают, что CTR также участвует в регуляции энергетического баланса, аппетита и метаболизма жиров [15]. Активация CTR может способствовать увеличению расхода энергии и снижению потребления пищи.
3. *Рецептор амилина (AMYR)*. Амилин – гормон, секретируемый β -клетками ПЖ вместе с инсулином. Амилин играет важную роль в регуляции гликемии, замедляя опорожнение желудка, подавляя секрецию глюкагона и снижая аппетит. Активация AMYR может усиливать эффекты инсулина и способствовать снижению МТ [15, 16].

Включение CTR и AMYR в препараты-квадрагонисты может усилить их терапевтическую эффективность в лечении ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [44]. Например, квадрагонист, активирующий рецепторы ГПП-1, ГИП, глюкагона (GCGR) и CTR, может обеспечить синергическое воздействие на ГК, аппетит и расход энергии [13, 28]. Аналогично квадрагонист, активирующий рецепторы ГПП-1, ГИП, AMYR и FGFR21, может улучшить чувствительность к инсулину, замедлить опорожнение желудка и снизить уровень глюкагона, оказывая комплексное воздействие на гликемию и МТ [45].

До недавнего времени квадрагонисты, включающие рецепторы кальцитонина (CTR) и амилина (AMYR), редко достигали поздних стадий клинических исследований. Поиск и разработка новых препаратов продолжаются.

Разработки отечественной фарминдустрии в лечении СД 2 и ожирения

С 2023 г. западные компании-производители наиболее эффективных препаратов для лечения ожирения и СД 2, таких как лираглутид 1,8 мг, лираглутид 3 мг, семаглутид 1 мг и семаглутид пероральный, ранее зарегистрированных на территории Российской Федерации, постепенно прекратили их поставки для российских потребителей. Кроме того, эти компании не планировали регистрацию новых поколений препаратов, предназначенных для лиц с СД 2 и/или ожирением, таких как семаглутид (2,4 мг) и тирзепатид. Учитывая, что перечисленные препараты относятся к жизненно необходимым средствам, не только снижающим уровни гликемии и МТ, но и обладающим органопротективным действием, продлевающим жизнь пациентов, российским фармпроизводителям согласно российскому законодательству (см. ст. 1362 Гражданского кодекса о принудительной лицензии) дано право на воспроизводство необходимых препаратов даже до истечения срока их патентной защиты.

Чрезвычайно оперативно, уже в сентябре–октябре 2023 г., Минздрав России одобрил первые препараты инкретинового ряда для подкожного введения отечественных производителей: лираглутид в дозе 1,8 мг/сут (Квинлиро) и 3,0 мг/сут (Энлигрин), компания «Промомед», и семаглутид 0,25–1,0 мг 1 раз в неделю (Семавик, компания «Герофарм»; Квинсента, компания «Промомед»), что стало мощным прорывом отечественной фарминдустрии, не позволившим оставить без эффективной медикаментозной помощи российских пациентов с СД 2 и/или ожирением. В 2024 г. эти же компании произвели и получили одобрение Минздрава России на препарат семаглутид в высоких дозировках (до 2,4 мг) для лечения ожирения: Семавик Некст (компания «Герофарм») и Велгия (компания «Промомед»). В самом начале 2025 г. эти же компании осуществили про-

рыв в синтезе и производстве препарата тирзепатид в дозировке 2,5–15 мг: Седжаро (компания «Герофарм») и Тирзетта (компания «Промомед»).

Для воспроизводства препаратов семаглутид и тирзепатид компания «Герофарм» применила метод химического синтеза, который одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для всех пептидов с длиной цепочки менее 40 аминокислот. Для подтверждения идентичности структуры и активности препарата Седжаро® (тирзепатид, производитель – компания «Герофарм») его оригинальному аналогу Мунджаро® (тирзепатид, производитель – Eli Lilly) отечественная компания провела целую серию исследований с использованием передовых аналитических методов химического анализа и биологической активности, которые подтвердили полную химическую идентичность и функциональную эквивалентность препаратов [46]. Это позволило оперативно ввести данные препараты в клиническую практику на территории Российской Федерации. Планируются пострегистрационные исследования препаратов с широким охватом целевых пациентов.

Справочно. На апрель 2025 г. в России зарегистрировано 8 препаратов, содержащих семаглутид отечественных компаний-производителей: Семавик и Семавик Некст (ООО «Герофарм»), Квинсента, Велгия и Велгия эго (ООО «Промомед»), Инсудайв (ООО «ПСК Фарма»), Семуглин (АО «Фармасинтез Норд»), Сеглурин (АО «Р-Фарм»); зарегистрировано 2 препарата, содержащих тирзепатид: Седжаро (ООО «Герофарм»), Тирзетта (ООО «Промомед»).

Заключение

В области разработки лекарственных препаратов для борьбы с растущей пандемией ожирения и сопутствующих ему метаболических заболеваний достигнуты значительные успехи. Вслед за терапией, основанной на ГПП-1, появились последние достижения в области биологии гормонов кишечника, которые способствовали разработке фармакотерапии СД и ожирения нового поколения, – мультиагонисты. Некоторые из мультиагонистов в настоящее время проходят клинические исследования. Каждое новое поколение этих препаратов приобретает большую эффективность в сравнении с предыдущим, однако требует не менее внимательного контроля безопасности и переносимости. Бесспорно, комбинированная терапия агонистами инкретинов является будущим лечения ожирения и, возможно, позволит остановить эпидемию СД 2, неразрывно связанную с ожирением.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.В. Шестакова – концепция, дизайн статьи, написание и редактирование текста рукописи; Р.О. Башлыкова – анализ научной литературы, написание текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.V. Shestakova – concept, design of the article, writing and editing of the manuscript; R.O. Bashlykova – analysis of scientific literature, writing of the article. All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper investigation and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Источник финансирования. Материал статьи подготовлен в рамках выполнения научных работ по гранту Российского научного фонда №22-15-00365-П (продление на 2025–2026 гг.).

Funding source. The material of the article was prepared as part of the scientific work carried out under the grant of the Russian Science Foundation No. 22-15-00365-P (extended for 2025–2026).

Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
ГК – гликемический контроль
ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
МТ – масса тела

ПЖ – поджелудочная железа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
AMYR – рецептор амилина
CTR – рецептор кальцитонина
FGFR21 – рецептор фактора роста фибробластов 21
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
МАСЕ – сердечно-сосудистые исходы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(3):201-23. DOI:10.1038/s41573-021-00337-8
- Gudzune KA, Kushner RF. Medications for Obesity: A Review. *JAMA.* 2024;332(7):571-84. DOI:10.1001/jama.2024.10816
- Papamargaritis D, le Roux CW, Holst JJ, Davies MJ. New therapies for obesity. *Cardiovasc Res.* 2024;119(18):2825-82. DOI:10.1093/cvr/cvac176
- Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides.* 2023;161. DOI:10.1016/j.peptides.2023.170939
- Frezza EE. Are we closer to finding the treatment for type 2 diabetes mellitus in morbid obesity? Are the incretins the key to success? *Obes Surg.* 2004;14(7):999-1005. DOI:10.1381/0960892041719699
- Alhomoud IS, Talasaz AH, Chandrasekaran P, et al. Incretin hormone agonists: Current and emerging pharmacotherapy for obesity management. *Pharmacotherapy.* 2024;44(9):738-52. DOI:10.1002/phar.4607
- Gong B, Yao Z, Zhou C, et al. Glucagon-like peptide-1 analogs: Miracle drugs are blooming? *Eur J Med Chem.* 2024;269. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.116342
- Bu T, Sun Z, Pan Y, et al. Glucagon-Like Peptide-1: New Regulator in Lipid Metabolism. *Diabetes Metab J.* 2024;48(3):354-72. DOI:10.4093/dmj.2023.0277
- Cong Z, Zhao F, Li Y, et al. Molecular features of the ligand-free GLP-1R, GCGR and GIPR in complex with Gs proteins. *Cell Discov.* 2024;10(1):18. DOI:10.1038/s41421-024-00649-0
- Sood A, Kaur P, Syed O, et al. Revolutionizing diabetes care: unveiling tirzepatide's potential in glycemic control and beyond. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2024;17(3):235-46. DOI:10.1080/17512433.2024.2310070
- Ibrahim SS, Ibrahim RS, Arabi B, et al. The effect of GLP-1R agonists on the medical triad of obesity, diabetes, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2024;43(4):1297-314. DOI:10.1007/s10555-024-10192-9
- Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. Recent advances in peptide-based therapies for obesity and type 2 diabetes. *Peptides.* 2024;173:171149. DOI:10.1016/j.peptides.2024.171149
- Ahrén B. The future of incretin-based therapy: novel avenues – novel targets. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(Suppl. 1):158-66. DOI:10.1111/j.1463-1326.2011.01457.x
- Meier JJ. The role of incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes mellitus: perspectives on the past, present and future. *Diabetes Mellitus.* 2020;22(5):461-6. DOI:10.14341/dm11493
- Garber AJ. Incretin therapy – present and future. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(3):307-22. DOI:10.1900/RDS.2011.8.307
- Abdel-Malek M, Yang L, Miras AD. Pharmacotherapy for chronic obesity management: a look into the future. *Intern Emerg Med.* 2023;18(4):1019-30. DOI:10.1007/s11739-023-03237-4
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22. DOI:10.1056/NEJMoa1603827
- Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525-36. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00482-9
- Zheng Z, Zong Y, Ma Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):234. DOI:10.1038/s41392-024-01931-z
- Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2024;384:e076410. DOI:10.1136/bmj-2023-076410
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-9. DOI:10.1056/NEJMoa1612917
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):131-3. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31150-X
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44. DOI:10.1056/NEJMoa1607141
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2. DOI:10.1056/NEJMoa2307563
- Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(8):1263-77. DOI:10.1111/dom.14054
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51. DOI:10.1056/NEJMoa1901118
- Wharton S, Rosenstock J, Konige M, et al. Treatment with orforglipron, an oral glucagon like peptide-1 receptor agonist, is associated with improvements of CV risk biomarkers in participants with type 2 diabetes or obesity without diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):240. DOI:10.1186/s12933-025-02781-x
- Andreasen CR, Andersen A, Vilsbøll T. The future of incretins in the treatment of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2023;66(10):1846-88. DOI:10.1007/s00125-023-05966-9

29. Ma J, Hu X, Zhang W, et al. Comparison of the effects of Liraglutide, Tirzepatide, and Retatrutide on diabetic kidney disease in db/db mice. *Endocrine*. 2025;87(1):159-69. DOI:10.1007/s12020-024-03998-8
30. Gutgesell RM, Nogueiras R, Tschöp MH, Müller TD. Dual and Triple Incretin-Based Co-agonists: Novel Therapeutics for Obesity and Diabetes. *Diabetes Ther*. 2024;15(5):1069-84. DOI:10.1007/s13300-024-01566-x
31. Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-55. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01324-6
32. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15. DOI:10.1056/NEJMoa2107519
33. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-98. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01443-4
34. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-84. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02188-7
35. Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled and active comparator controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10160):2180-93. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32260-8
36. Nasser M, Soma W. Survodutide, a promising agent with novel mechanism of action for treatment of obesity and type 2 diabetes. *J Endocrinology and Disorders*. 2024;8(3):01-4. DOI:10.31579/2640-1045/184
37. Evans M, Chubb B, Malkin SJP, et al. Once-weekly semaglutide versus insulin aspart for the treatment of type 2 diabetes in the UK: A long-term cost-effectiveness analysis based on SUSTAIN 11. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(2):491-500. DOI:10.1111/dom.14892
38. Zhang B, Cheng Z, Chen J, et al. Efficacy and Safety of Mazdutide in Chinese Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *Diabetes Care*. 2024;47(1):160-8. DOI:10.2337/dc23-1287
39. Frias JP, Deenadayalan S, Erichsen L, et al. Efficacy and safety of co-administered once-weekly cagrilintide 2.4 mg with once-weekly semaglutide 2.4 mg in type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2023;402(10403):720-30. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01163-7
40. Davies MJ, Bajaj HS, Broholm C, et al. REDEFINE 2 Study Group. Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;393(7):648-59. DOI:10.1056/NEJMoa2502082
41. Kinsey EW, Widen EM, Quinn JW, et al. Neighborhood walkability and poverty predict excessive gestational weight gain: A cross-sectional study in New York City. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(2):503-14. DOI:10.1002/oby.23339
42. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity – A Phase 2 Trial. *N Engl J Med*. 2023;389(6):514-26. DOI:10.1056/NEJMoa2301972
43. Bossart M, Wagner M, Elvert R, et al. Effects on weight loss and glycemic control with SAR441255, a potent unimolecular peptide GLP-1/GIP/GCG receptor triagonist. *Cell Metab*. 2022;34(1):59-74.e10. DOI:10.1016/j.cmet.2021.12.005
44. Power Guerra N, Leyens K, Müller L, et al. The effect of different weight loss strategies to treat non-alcoholic fatty liver disease focusing on fibroblast growth factor 21. *Front Nutr*. 2022;9:935805. DOI:10.3389/fnut.2022.935805
45. Ray A. Retatrutide: a triple incretin receptor agonist for obesity management. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32(11):1003-8. DOI:10.1080/13543784.2023.2276754
46. Луговик И.А., Бабина А.В., Арутюнян С.С., и др. Первый дженерик тирзепатида GP30931: физико-химическое и биологическое сходство с референтным лекарственным средством. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(2):52-74 [Lugovik IA, Babina AV, Arutyunyan SS, et al. The first generic tirzepatide GP30931: physicochemical and biological similarity to the reference drug. *Drug Development & Registration*. 2025;14(2):54-74 (in Russian)]. DOI:10.33380/2305-2066-2025-14-2-2084

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Висцеральное ожирение как фактор риска развития рака молочной железы

К.И. Баирова^{✉1}, А.М. Мкртумян², С.А. Прилепа³, Е.В. Медведева³

¹ГБУЗ «Городская поликлиника №195» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия

Аннотация

Введение. Имеются доказательства взаимосвязи ожирения с некоторыми видами рака, в том числе рака молочной железы (РМЖ). Исследования взаимосвязи характера распределения жировой ткани, висцерального ожирения (ВО) и инсулинорезистентности (ИР) с развитием РМЖ практически отсутствуют. Наше исследование посвящено влиянию ВО и ИР на развитие РМЖ.

Цель. Оценить частоту ВО и ИР у пациенток с впервые выявленным РМЖ в амбулаторном звене.

Материалы и методы. Проведено наблюдательное ретроспективное исследование, включающее 160 электронных медицинских карт женщин с подозрением на рак. Группа контроля ($n=103$) включала женщин с негативным гистологическим исследованием. Исследуемую группу составили пациентки, у которых РМЖ подтвержден гистологически. Оценивали антропометрические данные, гликемию и липидный профиль. Статистическая обработка результатов выполнена методом описательной статистики и расчета коэффициента корреляции Спирмена с оценкой достоверности по t -критерию Стьюдента.

Результаты. Максимальная частота РМЖ наблюдается у женщин старше 60 лет (80%). Средний возраст в группе участниц с подтвержденным РМЖ составил $64,51 \pm 10,30$ года, в группе контроля – $55,81 \pm 12,20$ ($p < 0,0004$). Средний индекс массы тела у пациенток с РМЖ составил $30,50 \pm 4,98$, в группе контроля – $25,76 \pm 5,70$ ($p < 0,05$). Высокий уровень ВО отмечен у 82% пациенток с РМЖ. В группе пациенток с РМЖ частота встречаемости высоких значений общего холестерина – 72%, триглицеридов – 61%, липопротеинов низкой плотности – 68%, тогда как в группе пациенток с неподтвержденным РМЖ – соответственно 10, 33, 24%. При оценке косвенных признаков ИР у пациенток с РМЖ зафиксированы высокие значения показателей, что указывает на ее наличие: в группе контроля индекс ВО выше нормальных значений в 22% случаев, отношение триглицеридов к липопротеинам высокой плотности – в 12%, метаболический индекс – в 1%, индекс накопления липидов – в 14%.

Заключение. Результаты исследования подчеркивают значимость ВО и ИР в патогенезе РМЖ, что имеет важное значение для ранней диагностики и профилактики заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, инсулинорезистентность, висцеральное ожирение

Для цитирования: Баирова К.И., Мкртумян А.М., Прилепа С.А., Медведева Е.В. Висцеральное ожирение как фактор риска развития рака молочной железы. Терапевтический архив. 2025;97(10):830–835. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203363

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) – 2-я причина смертности населения во всем мире после болезней системы кровообращения [1]. По данным базы Международного агентства по изучению рака GLOBOCAN (IARC), ежегодно в мире выявляют около 18,1 млн новых случаев ЗНО, что составляет 49 574 случая рака в день; умирают от ЗНО около 9,9 млн человек в год. Прогнозируется, что к 2030 г. число онкологических больных увеличится в 3 раза, а смертность возрастет до 17 млн случаев в год [2, 3]. Согласно статистическим данным, также собранным в базе GLOBOCAN (IARC), рак молочной железы (РМЖ) находится на 1-м месте по количеству новых случаев ЗНО, и в 2020 г. заболеваемость РМЖ составила около 2,27 млн, или 11,72%. При этом количество случаев со смертельным исходом – около 685 тыс. (6,93%).

Показатели заболеваемости РМЖ значительно варьируют в разных странах и регионах и могут различаться более чем в 20 раз. Наибольшая заболеваемость в мире

наблюдается в Бельгии: в 2020 г. она составила 113,2 случая на 100 тыс. населения. Наименьший вклад в мировую заболеваемость вносит буддийское королевство Бутан, где заболеваемость составляет 5,0 на 100 тыс. населения [3]. Заболеваемость РМЖ в России в 2021 г. составляет $50,42 \pm 0,20$ на 100 тыс. женщин. С 2012 г. заболеваемость РМЖ увеличивается со среднегодовым темпом 1,72%, за 10 лет прирост составил около 19% («грубые» показатели – 1,96 и 22% соответственно) [4].

В отчетах экспертов Всемирного фонда исследования рака (World Cancer Research Fund – WCRF) указано, что избыток жира в организме увеличивает риск 12 видов рака различной локализации, в том числе и РМЖ [5].

Известно, что среди факторов риска развития ЗНО важная роль принадлежит нарушению равновесия в системе перекисного окисления липидов [6].

При изменении адекватного соотношения окислительных и антиоксидантных процессов происходит избыточное накопление свободных радикалов, приводящее к по-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Баирова Кермен Ивановна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по профилактике ГБУЗ «ГП №195». E-mail: bairova@list.ru

Мкртумян Ашот Мусаелович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», заслуженный врач РФ

Прилепа Светлана Александровна – доц. каф. внутренних болезней лечебного фак-та ФГБОУ ВО ТГУ

Медведева Елена Викторовна – ассистент каф. внутренних болезней лечебного фак-та ФГБОУ ВО ТГУ

✉ Kermen I. Bairova. E-mail: bairova@list.ru; ORCID: 0000-0002-9391-5175

Ashot M. Mkrtumyan. ORCID: 0000-0003-1316-5245

Svetlana A. Prilepa. ORCID: 0009-0000-4057-0903

Elena V. Medvedeva. ORCID: 0009-0009-7389-220X

Visceral obesity as a risk factor for breast cancer

Kermen I. Bairova^{✉1}, Ashot M. Mkrtumyan², Svetlana A. Prilepa³, Elena V. Medvedeva³

¹City Outpatient Clinic No. 195, Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Tula State University, Tula, Russia

Abstract

Background. Obesity is associated with some types of cancer including breast cancer (BC). But still there are not so much studies on the relationship between the adipose tissue distribution, visceral obesity (VO), and insulin resistance with the development of BC. This study is devoted to the effect of VO and insulin resistance on the development of BC.

Aim. To assess the frequency of VO and insulin resistance in patients with newly diagnosed BC in an outpatient setting.

Materials and methods. An observational retrospective study was conducted, including 160 electronic medical records of women with suspected cancer. The control group ($n=103$) consisted of women with negative histological results. The study group consisted of patients in whom BC was confirmed histologically. Anthropometric data, glycemia, and lipid profile were studied. Statistical processing of the results was performed using the method of descriptive statistics and calculation of the Spearman correlation coefficient with reliability assessment by the Student's t -test.

Results. The maximum frequency of BC is observed in women over 60 years old (80%). The average age in the group of participants with confirmed BC was 64.51 ± 10.30 , in the control group 55.81 ± 12.20 ($p < 0.0004\%$). The average Body Mass Index in patients in the group with BC was 30.50 ± 4.98 , in the control group 25.76 ± 5.70 ($p < 0.05$). The average Body Mass Index in the BC group was 30.50, in the control group – 25.76 ($p < 0.05$). A high level of VO was found in 82% of patients with BC. We have found that in the group of patients with BC the frequency of occurrence of high Total Cholesterol values is 72%, Triglycerides – 61%, Low-Density Lipoprotein – 68%, while in the group of patients with unconfirmed BC 10, 33, 24% respectively. When assessing indirect signs of insulin resistance in patients with BC high values of the indicators were recorded, which indicates the presence of insulin resistance. In the control group, Visceral Adiposity Index was detected in 22% of cases above normal values, the Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol index was detected above normal values in 12% of cases, Metabolic Index – 1%, Lipid Accumulation Product – 14%.

Conclusion. The results of the study emphasize the importance of VO and insulin resistance in the pathogenesis of breast cancer, which is important for early diagnosis and prevention of the disease.

Keywords: breast cancer, insulin resistance, visceral obesity

For citation: Bairova KI, Mkrtumyan AM, Prilepa SA, Medvedeva EV. Visceral obesity as a risk factor for breast cancer. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):830–835. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203363

вреждению нуклеиновых кислот, индукции хромосомных aberrаций, нарушениям регуляции клеточной пролиферации и апоптозу, играющим важную роль в злокачественной трансформации клеток и опухолевой прогрессии [7–9].

В большом количестве исследований установлено негативное влияние ожирения на риск развития РМЖ в постменопаузе [10–13]. В исследовании L. Sun и соавт. 5-летняя безрецидивная выживаемость для женщин с РМЖ в постменопаузе при однофакторном анализе составила 88,7, 77,3 и 73,4% для пациенток с нормальной массой тела, избыточной массой тела (ИЗМТ) и ожирением соответственно ($p=0,003$), а 5-летняя общая выживаемость – 93,7, 85,3 и 79,8% соответственно ($p=0,003$) [14].

Конституционные особенности женщин с ИЗМТ затрудняют первичную раннюю диагностику РМЖ в связи с меньшей пальпируемостью опухолевого узла и лимфатических узлов на фоне увеличенной молочной железы (МЖ) [10]. Учитывая тот факт, что до появления первых клинических симптомов РМЖ у пациенток с ожирением требуется большее время, трудно переоценить значимость скрининга у этой категории больных. Установлен факт снижения критического отношения к состоянию своего здоровья у полных женщин, что также приводит к запущенности РМЖ. Эти данные указывают на то, что, несмотря на снижение частоты маммографии, именно ожирение – независимый фактор риска развития РМЖ.

Сахарный диабет (СД), хоть и связан с ожирением, сам по себе считается независимым фактором риска развития РМЖ. В США около 18% больных РМЖ имеют СД, что почти в 2 раза превышает его частоту в остальной популяции (10%). При СД повышается плотность ткани МЖ, следовательно, снижается выявляемость РМЖ [15]. Чувствительность скрининговой маммографии у асимптомных пациенток снижается до 48% по сравнению с 78% у женщин с нормальной плотностью МЖ [16, 17]. Кроме

того, пациентки с СД имеют повышенный риск развития микрокальцинатов в МЖ, и последние присутствуют в 55% непальпируемых поражений и 85–95% протоковых карцином *in situ* [18].

В настоящее время причины и механизмы развития РМЖ у женщин постменопаузального возраста до конца не изучены, что препятствует их эффективной первичной и вторичной профилактике и делает проблему особенно актуальной для здравоохранения.

Исследования взаимосвязи характера распределения жировой ткани, висцерального ожирения (ВО) и инсулино-резистентности (ИР) с развитием РМЖ практически отсутствуют. Наше исследование посвящено поиску ответов на эти вопросы.

Цель исследования – оценка частоты ВО и ИР у пациенток с впервые выявленным РМЖ в амбулаторном звене.

Материалы и методы

В период с января по июнь 2023 г. в одной из городских поликлиник г. Москвы проведено обсервационное ретроспективное исследование. Проанализированы электронные медицинские карты 160 женщин с подозрением на ЗНО по результатам маммографии. У каждой третьей женщины, в 57 (36%) случаев, диагноз РМЖ подтвержден при гистологическом исследовании.

Критерии включения:

- женский пол;
- возраст 20–89 лет;
- подозрение на РМЖ по результатам маммографии.

Критерии не включения:

- пациентки моложе 20 лет;
- подозрение на рак другой локализации.

Группу контроля ($n=103$) формировали из списка пациенток, у которых диагноз ЗНО не подтвержден гистологическим исследованием.

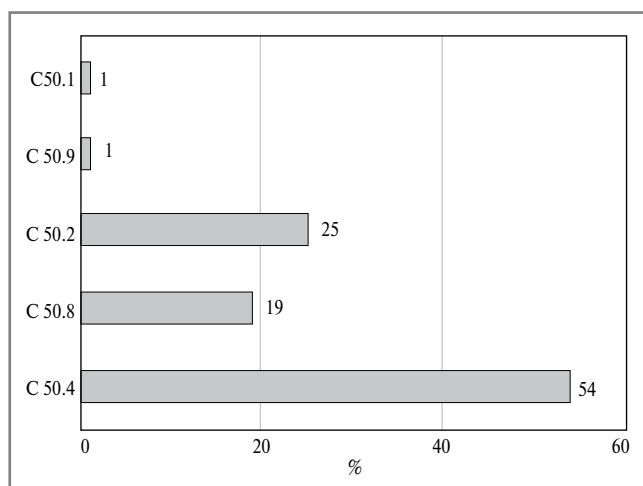


Рис. 1. Локализация РМЖ в исследуемой группе.

Примечание: Злокачественное новообразование молочной железы (C50): C50.1 – центральной части молочной железы; C50.9 – молочной железы неуточненной части; C50.2 – верхневнутреннего квадранта молочной железы; C50.8 – поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций; C50.4 – верхненаружного квадранта молочной железы.

Fig. 1. Localization of breast cancer in the study group.

Во всех электронных картах оценены антропометрические показатели [рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение ОТ к длине тела (ДТ) – $ОТ/ДТ$], уровень глюкозы натощак, липидный профиль, индекс висцерального ожирения (ИВО), косвенные индексы инсулинорезистентности: метаболический индекс (МИ), индекс накопления липидов (ИНЛ), отношение триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности (ТГ/ХС ЛПВП).

За референсные значения принимали: ИМТ 18,5–25 кг/м², ОТ ≤ 80 см, $ОТ/ДТ ≤ 0,5$, уровень глюкозы в крови натощак – 3,5–6,1 ммоль/л.

ИВО рассчитывали по формуле: $[ОТ/(36,58 + (1,89 \times ИМТ)) \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ХС ЛПВП)]$, где ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности. ИВО равен 1,0 у здоровых лиц – с нормальным распределением жировой ткани, нормальными уровнями ТГ и ХС ЛПВП. Повышение индекса более 1,0 свидетельствует о дисфункции жировой ткани и метаболическом риске пациента [19].

ИНЛ рассчитывали по формуле: $(ОТ - 58) \times ТГ$ [20].

Индекс ТГ/ХС ЛПВП рассчитывали по формуле: $ТГ (ммоль/л) / ХС ЛПВП (ммоль/л)$. Величины, превышающие пороговое значение соотношения (1,32 ммоль/л), считаются патологическими [21].

МИ рассчитывали по формуле: $[ТГ \text{ натощак (ммоль/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / [ХС ЛПВП (ммоль/л)]^2$. Наличие ИР определяли на основании МИ: по значению индекса, равному или более 7,0. Чем выше значение показателя МИ, тем более выражена ИР [22].

Прямые индексы ИР, такие как HOMA, Matsuda, CARO, не рассчитывали ввиду отсутствия у пациенток исследования на иммунореактивный инсулин.

Статистическая обработка результатов выполнена методом описательной статистики и расчета критерия корреляции Спирмена с оценкой достоверности по *t*-критерию Стьюдента.

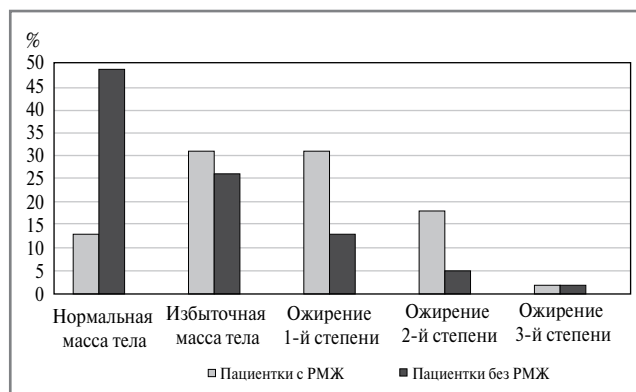


Рис. 2. Распределение пациентов исследуемых групп по ИМТ.

Fig. 2. Distribution of patients in the study groups by body mass index.

Результаты

Исследования демонстрируют, что максимальная частота развития РМЖ приходится на возраст старше 60 лет – 80% случаев. Средний возраст участниц в группе с подтвержденным РМЖ составил $64,51 \pm 10,30$ года, в группе контроля – $55,81 \pm 12,20$ ($p < 0,0004$).

СД 2-го типа чаще встречался в группе пациенток с РМЖ (в 16% случаев) в сравнении с группой контроля (2%); $p < 0,05$.

Наиболее типичная локализация РМЖ – верхненаружный квадрант: по данным маммографии, встречалась в 54% всех образований. Такая частота поражения этой области связана с большой концентрацией терминальных млечных протоков. Локализация ЗНО в других квадрантах выявлялась в следующем порядке: верхневнутренний квадрант – 25%; поражение МЖ, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций – 19%, РМЖ неуточненной части – 1%, рак центральной части МЖ – 1% (рис. 1).

У значительной части пациенток с РМЖ ИМТ повышен или соответствовал критериям ожирения. В группе с РМЖ пациентов с нормальным показателем ИМТ было 16%, с ИзМТ – 30%, с ожирением – 54%, в группе контроля – соответственно 51 ($p < 0,05$), 28 ($p > 0,05$) и 21% ($p < 0,005$); рис. 2. Средний ИМТ у пациенток группы с РМЖ составил $30,50 \pm 4,98$, в группе контроля – $25,76 \pm 5,70$ ($p < 0,05$). При анализе в исследуемой группе выявили стадии ЗНО: стадия Ia диагностирована в 29%, стадия IIa – в 15%, стадия IIb – в 10%. РМЖ IV стадии выявлен в группе пациенток старше 60 лет с ИМТ более 36, что соответствует ожирению 3-й степени (Всемирная организация здравоохранения, 1998 г.).

ИМТ используется для определения степени ожирения уже около 200 лет. Несмотря на наиболее частое применение в клинической практике именно этого показателя, ИМТ не дифференцирует подкожный и висцеральный компоненты жировой ткани [23].

Именно поэтому в практике врача в последнее время стали широко применять измерение ОТ, $ОТ/ДТ$ – для оценки объема висцеральной жировой ткани.

Считается, что ОТ – хороший маркер для оценки ВО, который метаболически активен [24]. Но главная проблема методики заключается в том, что ОТ отражает как количество висцерального жира абдоминальной области, так и толщину инертной подкожной жировой ткани, а при одинаковой величине ОТ соотношения подкожного и висцерального жира могут существенно отличаться.

В литературе соотношение $ОТ/ДТ$ предлагается в качестве антропометрического показателя для оценки ВО. Этот

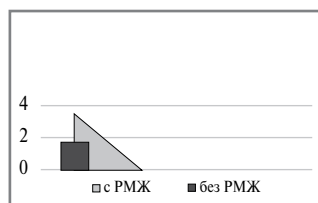


Рис. 3. ИВО в группах.

Fig. 3. Visceral adiposity index in study groups.

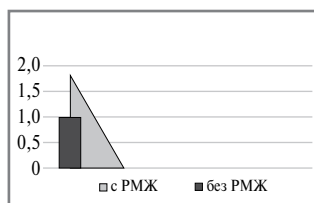


Рис. 4. Индекс ТГ/ХС ЛПВП в группах.

Fig. 4. Triglyceride/high density lipoproteins index in study groups.

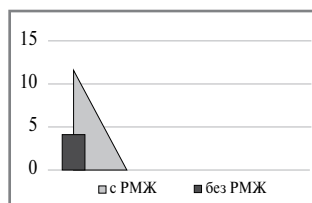


Рис. 5. МИ в группах.

Fig. 5. Metabolic index in study groups.

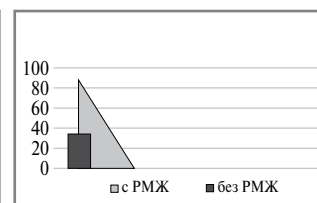


Рис. 6. ИНЛ в группах.

Fig. 6. Lipid accumulation index in study groups.

показатель тесно связан с метаболическими факторами риска и смертностью, независимо от массы тела [25]. В исследовании Н. Tutunchi и соавт. (2020 г.) [26] показано, что ОТ и отношение ОТ/ДТ обладают более высокой диагностической ценностью для оценки наличия ИзМТ и ожирения [площадь под ROC-кривой (AUC) 0,972 и 0,978 у женщин и 0,987 и 0,978 у мужчин соответственно], чем отношение ОТ/ОБ (AUC 0,79 и 0,84 у мужчин и женщин соответственно). Есть данные, что риск возникновения РМЖ возрастает по мере увеличения ДТ пациентов с ИзМТ [15, 16].

Анализ характера распределения жировой ткани в исследуемых группах показал, что у значительной части пациенток с РМЖ отложение жировой ткани соответствовало висцеральному типу: показатель ОТ>80 см определен у 82%, индекс ОТ/ДТ>0,5 – у 61%, в группе контроля такие значения показателей встречались в 33 и 14% соответственно ($p<0,05$). Средний показатель ОТ в группе с РМЖ составил $99,44\pm14,82$ см, индекс ОТ/ДТ – $0,61\pm0,10$, в то время как в группе контроля – $80,88\pm14,69$ ($p=0,001$) и $0,49\pm0,09$ ($p<0,05$) соответственно.

В группе с РМЖ при нормальном ИМТ повышенный показатель ОТ зафиксирован у 22%, при ИзМТ – у 82%, при ожирении – у 100%, при этом в контрольной группе у женщин с нормальной массой тела показатель был в норме ($p<0,05$), при ИзМТ ОТ>80 см отмечен у 42% ($p<0,05$), при ожирении – 89% ($p>0,05$).

В рамках лабораторных исследований пациентам определены показатели липидного спектра (табл. 1).

В группе пациенток с РМЖ частота встречаемости высоких значений общего холестерина (ОХС) – 72%, ТГ – 61%, липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 68%, тогда как в группе пациенток с неподтвержденным РМЖ – соответственно 10, 33, 24%. Средний уровень ОХС у пациенток исследуемой группы составил $5,75\pm1,23$, ТГ – $1,93\pm0,96$, ХС ЛПНП – $3,52\pm1,03$, тогда как в группе контроля средние показатели соответствовали нормальным значениям: $4,86\pm0,90$ ($p<0,001$), $1,26\pm0,59$ ($p<0,001$), $2,60\pm0,98$ ($p<0,001$) соответственно. При оценке среднего показателя ХС ЛПВП в обеих исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено.

При оценке среднего уровня гликемии отклонений от референсных значений ни у женщин с РМЖ ($5,91\pm1,26$), ни в группе контроля ($5,21\pm0,97$; $p<0,05$) не установлено.

В результате оценки косвенных индексов ИР выявлено, что у пациенток с подтвержденным диагнозом РМЖ зафиксированы следующие статистически значимые результаты (рис. 3–6):

1. ИВО в исследуемой группе составил $3,57\pm2,81$, в группе контроля – $1,73\pm1,03$ ($p<0,001$).
2. Индекс ТГ/ХС ЛПВП в исследуемой группе составил $1,78\pm1,33$, в группе контроля – $0,96\pm0,55$ ($p<0,003$).

Таблица 1. Значение биохимических показателей у пациентов, принявших участие в исследовании

Table 1. Blood chemistry parameters in participants of the study

Показатель	с РМЖ	без РМЖ	p
ОХС	$5,75\pm1,23$	$4,86\pm0,90$	$<0,001$
ТГ	$1,93\pm0,96$	$1,26\pm0,59$	$<0,001$
ХС ЛПНП	$3,52\pm1,03$	$2,60\pm0,98$	$<0,001$
ХС ЛПВП	$1,30\pm0,45$	$1,41\pm0,37$	$>0,5$

Таблица 2. Корреляции у пациенток группы с РМЖ

Table 2. Correlations in patients in the breast cancer group

Показатель	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	p^*
Стадия заболевания и ИМТ	0,117	0,578
Стадия заболевания и ИВО	0,502	0,000
ОТ и ИМТ	0,723	0,000
Стадия заболевания и возраст	0,130	0,449

* $p<0,05$, корреляция считается статистически значимой.

3. МИ в исследуемой группе составил $11,28\pm14,71$, в группе контроля – $4,10\pm3,78$ ($p<0,05$).

4. ИНЛ в исследуемой группе – $85,88\pm58,01$, в контрольной группе – $32,13\pm32,73$ ($p<0,001$).

Таким образом, при оценке косвенных признаков ИР у пациенток с РМЖ зафиксированы высокие значения данных показателей, что указывает на наличие ИР. В группе контроля ИВО выявлен выше нормальных значений в 22% случаев, индекс ТГ/ХС ЛПВП – в 12%, МИ – в 1%, ИНЛ – в 14%.

При проведении корреляционного анализа обнаружена достоверно значимая прямая корреляция между ИМТ и ОТ, стадией заболевания РМЖ и ИВО (табл. 2).

Обсуждение

Выполненные исследования демонстрируют, что максимальная частота развития РМЖ приходится на возраст старше 60 лет (80% случаев). Так, согласно литературным данным, риск РМЖ у женщин в постменопаузальном периоде возрастает [18, 27]. В исследовании М. Arnold и соавт. для РМЖ в постменопаузе на каждые 10 лет жизни риск манифестации ЗНО возрастает до 8% [28].

Распространенность онкозаболеваний в старшей возрастной группе объясняется накоплением с возрастом ге-

нетических мутаций в клетках, длительностью воздействия ультрафиолетового излучения, наличием канцерогенов в пище, табачном дыме, бытовых и производственных химических, выхлопных газах, а также вирусов. В 2016 г. в научном журнале Nature опубликована статья, в которой представлены данные о том, что количество соматических мутаций у каждого человека удваивается примерно каждые 8 лет [29].

Полученные в ходе исследования данные продемонстрировали возможную роль ВО и ИР в развитии РМЖ. Так, более 80% пациенток с РМЖ имели ИзМТ и ожирение разной степени. У большинства из них зарегистрирован висцеральный тип ожирения, на что указывают высокие значения ОТ (>80 см) – в 82% и ОТ/ДТ – в 61% случаев.

Дислипидемия так или иначе влияет на риск развития онкопатологии. Так, контрольная группа характеризовалась более благоприятным профилем липидного спектра по сравнению с пациентками с РМЖ.

В литературе отсутствуют исследования, посвященные изучению индексов ИР у пациенток с РМЖ. Оценка ИВО подтверждает ИР у большинства женщин с РМЖ: у 55% с ожирением, у 30% с ИзМТ. Косвенные индексы ИР (ИНЛ, ТГ/ХС ЛПВП, МИ) также повышены в группе с РМЖ в сравнении с контрольной группой, что подтверждает роль ИР в возникновении РМЖ.

Конституционные особенности женщин с ИзМТ затрудняют первичную раннюю диагностику РМЖ в связи с меньшей пальпируемостью опухолевого узла и лимфатических узлов на фоне увеличенной МЖ [30], что подтверждает в нашем исследовании выявление IV стадии у пациенток с ИМТ более 36. Учитывая тот факт, что до появления первых клинических симптомов РМЖ у пациенток с ожирением требуется большее время, трудно переоценить значимость скрининга у этой категории больных. В исследовании L. Sun и соавт. установлено, что у пациенток с РМЖ с ИзМТ или ожирением чаще выявлялись опухоли большего размера по сравнению с пациентками с нормальной массой тела [14].

Заключение

В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих причину возрастания частоты РМЖ при ожирении. В качестве основного фактора, способствующего канцерогенезу, долгое время рассматривалась характерная для полных женщин гиперэстрогемия. Вторым по важности считается гиперинсулинемия и, как следствие, повышение концентрации инсулиноподобного ростового фактора I,

которые считаются факторами роста для железистого эпителия МЖ и стимулируют пролиферацию и неопластическую трансформацию клеток. В основе третьей гипотезы лежит представление о том, что адипоциты и их аутокринные, паракринные и эндокринные взаимодействия играют основную роль в развитии РМЖ [31].

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты, а также данные литературы указывают на важную роль ВО и ИР в формировании РМЖ, что согласуется с литературными данными [16, 18, 28, 29]. У людей с ВО и ИР доказана активация митогенных эффектов инсулина.

Учитывая пугающие масштабы распространения ожирения и РМЖ, врачам всех специальностей важно иметь онкологическую настороженность и тщательно следить за выполнением профилактических мероприятий.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ВО – висцеральное ожирение
ДТ – длина тела
ЗНО – злокачественное новообразование
ИВО – индекс висцерального ожирения
ИзМТ – избыточная масса тела
ИМТ – индекс массы тела
ИНЛ – индекс накопления липидов
ИР – инсулинорезистентность
МЖ – молочная железа

МИ – метаболический индекс
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
РМЖ – рак молочной железы
СД – сахарный диабет
ТГ – триглицериды
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/home> Accessed: September 20, 2024.
- Henley S, Ward E, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020;126(10):2225-49. DOI:10.1002/cncr.32802
- World Health Organization. Global cancer observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed: September 20, 2024.
- Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2022. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf. Ссылка активна

- на 20.09.2024 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi M.: Moskovskii nauchno-issledovatel'skii onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena – filial FGBU «Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g-zabolevaemost-i-smertnost.pdf>. Accessed: 20.09.2024 (in Russian)].
5. Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2019;(4):94-102 [Salukhov VV, Kadin DV. Obesity as a cancer risk factor. Literature review. *Meditsinsky sovet*. 2019;(4):94-102 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-4-94-102
 6. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;29:77-89. DOI:10.1016/j.coph.2016.07.005
 7. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4270-6. DOI:10.1200/JCO.2016.67.4283
 8. Glenny EM, Coleman MF, Giles ED, et al. Designing Relevant Preclinical Rodent Models for Studying Links Between Nutrition, Obesity, Metabolism, and Cancer. *Annu Rev Nutr*. 2021;41:253-82. DOI:10.1146/annurev-nutr-120420-032437
 9. Carter P, Vithayathil M, Kar S, et al. Predicting the effect of statins on cancer risk using genetic variants from a Mendelian randomization study in the UK Biobank. *Elife*. 2020;9:e57191. DOI:10.7554/eLife.57191
 10. White AJ, Nichols HB, Bradshaw PT, Sandler DP. Overall and central adiposity and breast cancer risk in the Sister Study. *Cancer*. 2015;121(20):3700-8. DOI:10.1002/cncr.29552
 11. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152(6):514-27. DOI:10.1093/aje/152.6.514
 12. Sebastiani F, Cortesi L, Sant M, et al. Increased incidence of breast cancer in postmenopausal women with high body mass index at the Modena Screening Program. *J Breast Cancer*. 2016;19(3):283-91. DOI:10.4048/jbc.2016.19.3.283
 13. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014;384(9945):755-65. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60892-8
 14. Sun L, Zhu Y, Qian Q, et al. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11220. DOI:10.1097/md.00000000000011220
 15. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60269-X
 16. World Cancer Research Fund. Worldwide Cancer Data. Available at: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. Accessed: September 21, 2024.
 17. Wanders JOP, Holland K, Veldhuis WB, et al. Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(1):95-103. DOI:10.1007/s10549-016-4090-7
 18. Chen HL, Ding A, Wang ML. Impact of central obesity on prognostic outcome of triple negative breast cancer in Chinese women. *SpringerPlus*. 2016;5:594. DOI:10.1186/s40064-016-2200-y
 19. Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(9):48-53 [Libis RA, Isaeva EN. Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2014;19(9):48-53 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-9-48-53
 20. Ebrahimi M, Seyedi SA, Nabipoorashrafi SA, et al. Lipid accumulation product (LAP) index for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):41. DOI:10.1186/s12944-023-01802-6
 21. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2005;96(3):399-404. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.03.085
 22. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., и др. Возможность применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *РФК*. 2014;10(3):264-74 [Roitberg GE, Dorosh ZhV, Sharkhun OO, et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *RFK*. 2014;10(3):264-74 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274
 23. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):1-10. DOI:10.1259/bjr/38447238
 24. Eloi JC, Epifanio M, de Gonçalves MM, et al. Quantification of abdominal fat in obese and healthy adolescents using 3 tesla magnetic resonance imaging and free software for image analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0167625. DOI:10.1371/journal.pone.0167625
 25. Ashtary-Larky D, Daneghian S, Alipour M, et al. Waist circumference to height ratio: better correlation with fat mass than other anthropometric indices during dietary weight loss in different rates. *Int J Endocrinol Metab*. 2018;16(4):e55023. DOI:10.5812/ijem.55023
 26. Tutunchi H, Ebrahimi Mameghani M, Ostadrahimi A, Asghari-Jafarabadi M. What are the optimal cut-off points of anthropometric indices for prediction of overweight and obesity? Predictive validity of waist circumference, waist-to-hip and waist-to-height ratios. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):142-7. DOI:10.34172/hpp.2020.23
 27. Kaviani A, Neishaboury M, Mohammadzadeh N, et al. Effects of obesity on presentation of breast cancer, lymph node metastasis and patient survival: A retrospective review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2225-9. DOI:10.7314/apjcp.2013.14.4.2225
 28. Arnold M, Jiang L, Stefanick ML, et al. Duration of Adulthood Overweight, Obesity, and Cancer Risk in the Women's Health Initiative: A Longitudinal Study from the United States. *PLoS Med*. 2016;13(8):e1002081. DOI:10.1371/journal.pmed.1002081
 29. Hirose M, Schilf P, Gupta Y, et al. Lifespan effects of mitochondrial mutations. *Nature*. 2016;540(7633):E13-14. DOI:10.1038/nature20778
 30. Kricker A, Di Sipio T, Stone J, et al. Bodyweight and other correlates of symptom-detected breast cancers in a population offered screening. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):89-102. DOI:10.1007/s10552-011-9858-9
 31. Трошина Е.А., Румянцев П.О., Алташина М.В., Плохая А.А. Влияние избыточной массы тела и ожирения на факторы риска развития молочной железы у женщин в постменопаузе. *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(3):3-10 [Troshina EA, Rumyantsev PO, Altashina MV, Plokhaya AA. An Impact of Overweight and Obesity on the Risk Factors For Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Obesity and Metabolism*. 2012;9(3):3-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/2071-8713-4965

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Частота гипогонадизма и клинические особенности системной склеродермии и идиопатических воспалительных миопатий у мужчин в зависимости от уровня тестостерона

Т.С. Паневин^{✉1,2}, Л.П. Ананьева¹, Е.Г. Зоткин¹, С.И. Глухова¹, М.А. Диатроптова¹, Е.Ю. Самаркина¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Аннотация

Обоснование. Предполагается, что хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может располагать к большему риску развития или более тяжелому течению иммуновоспалительного ревматического заболевания.

Цель. Изучить частоту гипогонадизма у мужчин с системной склеродермией (ССД) и идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ), а также оценить его влияние на течение данных заболеваний и сопутствующие состояния.

Материалы и методы. В одномоментное сплошное исследование суммарно включены 65 пациентов, из которых 39 – с ССД, 26 – с ИВМ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». У пациентов определен общий тестостерон с последующим разделением на подгруппы с нормальным (>12 нмоль/л) и сниженным его уровнем. Проведено межгрупповое сравнение по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки клинико-демографических характеристик ССД и ИВМ. Выполнен корреляционный анализ между уровнем общего тестостерона и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

Результаты. Частота выявленного дефицита тестостерона при ССД составила 23,1%, при ИВМ – также 23,1%. Пациенты с гипогонадизмом и ССД по сравнению с группой с нормальным уровнем тестостерона характеризовались более высоким индексом массы тела – ИМТ (27,0 [25,8; 29,8] кг/м² vs 23,5 [22,0; 26,1] кг/м²; $p=0,033$), а также чаще страдали ожирением (77,8% vs 33,3%; $p=0,022$) и имели более высокий средний уровень глюкозы натощак (5,62 [5,27; 5,69] ммоль/л vs 5,03 [4,82; 5,33] ммоль/л; $p=0,037$). Кроме того, пациенты с гипогонадизмом были чаще позитивны по антителам к антигену Scl70 (100,0% vs 40,7%; $p=0,003$) и имели тренд к более высоким титрам антинуклеарного фактора ($p=0,063$). Отмечены значимые обратные корреляционные связи между уровнем общего тестостерона и ИМТ, а также титром антинуклеарного фактора. Пациенты с ИВМ и гипогонадизмом характеризовались более высокой частотой интерстициального поражения легких (66,7% vs 15,0%; $p=0,012$). Выявлены значимые отрицательные корреляционные связи между уровнем общего тестостерона и возрастом, ИМТ и скоростью оседания эритроцитов.

Заключение. Показана высокая частота гипогонадизма у мужчин с ССД и ИВМ. Сниженный уровень тестостерона сопровождался некоторыми метаболическими нарушениями, а также высокой частотой антител и клинических особенностей, характерных для более неблагоприятного течения заболеваний.

Ключевые слова: тестостерон, андрогенодефицит, гипогонадизм, системная склеродермия, дерматомиозит, полимиозит

Для цитирования: Паневин Т.С., Ананьева Л.П., Зоткин Е.Г., Глухова С.И., Диатроптова М.А., Самаркина Е.Ю. Частота гипогонадизма и клинические особенности системной склеродермии и идиопатических воспалительных миопатий у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. Терапевтический архив. 2025;97(10):836–843. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203374

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – гетерогенная с клинико-патогенетической точки зрения группа системных хронических болезней человека, общий механизм развития которых связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным тканям (аутоантигенам), что характеризуется хроническим вос-

палением и прогрессирующим необратимым нарушением функции внутренних органов [1]. Для многих ИВРЗ характерен половой диморфизм соотношения болеющих мужчин и женщин, а также некоторые клинические особенности в зависимости от пола. Так, системная красная волчанка (СКВ) характеризуется значительным преобладанием среди пациентов женщин: среди взрослых соотношение мужчин и

Информация об авторах / Information about the authors

✉Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», доц. каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tarasel@list.ru

Ананьева Лидия Петровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системного склероза, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Глухова Светлана Ивановна – канд. филос. наук, ст. науч. сотр. науч. отд. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Диатроптова Марина Анатольевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Самаркина Елена Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

✉Taras S. Panevin. E-mail: tarasel@list.ru;
ORCID: 0000-0002-5290-156X

Lidia P. Ananyeva. ORCID: 0000-0002-3248-6426

Evgeniy G. Zotkin. ORCID: 0000-0002-4579-2836

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Marina A. Diatroptova. ORCID: 0000-0002-0858-8369

Elena Yu. Samarkina. ORCID: 0000-0001-7501-9185

Frequency of hypogonadism and clinical features of systemic sclerosis and idiopathic inflammatory myopathies in men depending on testosterone levels

Taras S. Panevin^{✉1,2}, Lidia P. Ananyeva¹, Evgeniy G. Zotkin¹, Svetlana I. Glukhova¹, Marina A. Diatroptova¹, Elena Yu. Samarkina¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia

Abstract

Background. It is assumed that chronic immune-inflammatory rheumatic disease may be a factor increasing the likelihood of developing hypogonadism syndrome, and vice versa – the presence of uncompensated testosterone deficiency may predispose to a higher risk of developing or a more severe course of immune-inflammatory rheumatic disease.

Aim. To study the frequency of hypogonadism in men with systemic sclerosis (SSc) and idiopathic inflammatory myopathy (IIM) and its associations with clinical manifestations of SSc and IIM.

Materials and methods. A total of 65 patients were included in the one-stage continuous study, including 39 with SSc and 26 with IIM, who were undergoing inpatient treatment at Nasonova Research Institute of Rheumatology. The patients underwent determination of the level of total testosterone with subsequent division into subgroups with normal (>12 nmol/l) and reduced levels. An intergroup comparison was performed using the main indicators used in clinical rheumatology practice to assess the clinical and demographic characteristics of SSc and IIM. A correlation analysis was performed between the level of total testosterone and some clinical and laboratory indicators.

Results. The frequency of detected testosterone deficiency in SSc was 23.1%, and in IIM – also 23.1%. Patients with hypogonadism and SSc, compared with the group with normal testosterone levels, were characterized by a higher body mass index – BMI (27.0 [25.8 ; 29.8] kg/m^2 vs 23.5 [22.0 ; 26.1] kg/m^2 ; $p=0.033$), were more often obese (77.8% vs 33.3% ; $p=0.022$) and had a higher mean fasting glucose level (5.62 [5.27 ; 5.69] mmol/l vs 5.03 [4.82 ; 5.33] mmol/l ; $p=0.037$). In addition, patients with hypogonadism were more often positive for anti-Scl70 (100.0% vs 40.7% ; $p=0.003$) and had a trend towards higher titers of antinuclear factor ($p=0.063$). Significant inverse correlations were found between total testosterone levels and BMI, as well as antinuclear factor titer. Patients with IIM and hypogonadism were characterized by a higher frequency of interstitial lung disease (66.7% vs 15.0% ; $p=0.012$). Significant negative correlations were found between total testosterone levels and age, BMI and erythrocyte sedimentation rate.

Conclusion. A high frequency of hypogonadism was shown in men with SSc and IIM. Reduced testosterone levels were accompanied by some metabolic disorders, as well as a high frequency of antibodies and clinical features characteristic of a more unfavorable course of the disease.

Keywords: testosterone, androgen deficiency, hypogonadism, systemic sclerosis, dermatomyositis, polymyositis

For citation: Panevin TS, Ananyeva LP, Zotkin EG, Glukhova SI, Diatroptova MA, Samarkina EYu. Frequency of hypogonadism and clinical features of systemic sclerosis and idiopathic inflammatory myopathies in men depending on testosterone levels. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):836–843. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203374

женщин варьирует от 8:1 до 15:1 [2], а среди пациентов со системной склеродермией (ССД) в возрасте 30–50 лет оно составляет 1:7 [3]. В то же время мужчины имеют более тяжелый фенотип ССД и худший прогноз, чем у женщин.

Различия в половом соотношении заболевших ССД могут быть обусловлены влиянием половых гормонов на иммунную систему. Так, известно, что эстрогены обладают активирующим влиянием на В-клеточное звено. В то же время андрогены оказывают ингибирующее влияние на В-клетки [4], что может объяснять меньшую частоту ССД среди мужчин. Исходя из этого, можно предположить, что мужчины, страдающие ССД, могут иметь некоторый «дисбаланс» половых гормонов (в частности, снижение уровня тестостерона), предрасполагающий к развитию ССД, однако большинство исследований в этом направлении посвящены другому ИВРЗ – СКВ [5].

Снижение уровня тестостерона у мужчин объединено в понятие «гипогонадизм» – синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [6]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без наличия хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета (СД) 2-го типа и ожирения. Предполагается, что наличие хронического ИВРЗ может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может предрасполагать к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ [7]. Ранее нами показано, что мужчины с ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом и анкилозирующим спон-

дилитом имеют высокую частоту гипогонадизма (25–34%), а также характеризуются некоторыми клиническими особенностями, в частности более частым наличием метаболических нарушений (МН), анемии, более высокими показателями воспалительной активности [8, 9].

Цель исследования – изучить частоту гипогонадизма у мужчин с ССД и идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ), а также оценить его влияние на течение данных заболеваний и сопутствующие состояния.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование среди 39 мужчин с диагнозом ССД, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (The European League Against Rheumatism – EULAR) 2013 г., и 26 мужчин также с диагнозом ИВМ (отвечающим критериям А. Bohan и J. Peter 1975 г.), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2024 г. Критерии не включения: применение в анамнезе андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №24 от 01.12.2022). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень тестостерона определяли на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys and cobas e analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH). Гипо-

гонадизм диагностировали при выявленном уровне общего тестостерона крови $\leq 12,0$ нмоль/л согласно отечественным клиническим рекомендациям [6]. В последующем исследуемых разделили на подгруппы в зависимости от наличия гипогонадизма. Проведен межгрупповой сравнительный анализ.

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Учитывая небольшой объем выборки, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (*Me* [25-й; 75-й процентиля]). Для межгруппового сравнения использовали U-критерий Манна-Уитни, для сравнения бинарных признаков – хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов с ССД составил 48,0 [39,0; 56,0] года, длительность ССД – 4,0 [1,5; 7,0] года, длительность синдрома Рейно – 3,5 [1,3; 5,0] года. Чуть больше 1/2 (53,8%) пациентов имели лимитированную форму ССД, а большинство – хроническое (48,7%) или подострое (40,5%)

течение. У 28,2% пациентов был overlap-синдром, представленный в основном сочетанием с идиопатической воспалительной миопатией и синдромом Шегрена. Все пациенты принимали метилпреднизолон в средней дозе 8,0 [4,0; 8,0] мг/сут, 48,7% – микофенолата мофетил, а 51,3% хотя бы 1 раз введен ритуксимаб.

Средний возраст пациентов с ИВМ составил 44,5 [36,8; 53,8] года, длительность ИВМ – 4,5 [1,3; 9,5] года. Большинство (46,2%) пациентов страдали дерматомиозитом, 19,2% – гипо- или амиопатическим дерматомиозитом, 15,4% – антисинтетазным синдромом, а остальные – SRP-некротизирующей миопатией или миозитом с включениями. Все пациенты принимали преднизолон или метилпреднизолон со средней дозой 10,0 [5,0; 16,9] мг/сут, 38,4% получали базисные противовоспалительные препараты (метотрексат или микофенолат), 26,9% хотя бы однократно вводили циклофосфамид, 34,6% – ритуксимаб, а 34,6% – иммуноглобулин. Клиническая характеристика 3 групп пациентов представлена в табл. 1, 2.

Частота выявленного дефицита тестостерона при ССД составила 23,1% (см. табл. 1). Пациенты с гипогонадизмом по сравнению с группой с нормальным уровнем тестостерона

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ССД, включенных в исследование, и межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона

Table 1. Clinical characteristics of study patients with systemic scleroderma and intergroup comparison of the key quantitative characteristics in patients with normal and low testosterone levels

Показатель	Все пациенты (n=39)	Тестостерон $\leq 12,0$ нмоль/л (n=9), 23,1%	Тестостерон $>12,0$ нмоль/л (n=30)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	16,7 [12,3; 19,9]	9,4 [7,7; 10,8]	18,7 [15,5; 21,9]	$<0,001^*$
Возраст, лет	48,0 [39,0; 56,0]	49,0 [39,0; 54,0]	46,0 [39,3; 56,5]	0,9
Длительность ССД, лет	4,0 [1,5; 7,0]	2,0 [1,0; 5,0]	4,0 [2,0; 7,8]	0,2
Синдром Рейно, лет	3,5 [1,3; 5,0]	2,0 [1,0; 5,0]	4,0 [2,0; 6,0]	0,4
Форма, %				
• лимитированная	53,8	44,4	56,7	0,5
• диффузная	46,2	55,6	43,3	0,6
• перекрестная	28,2	22,2	30,0	0,6
Отек кистей, %	92,3	88,9	93,3	0,7
Капилляроскопические нарушения, %	76,9	88,9	73,3	0,3
Гиперпигментация кожи, %	53,8	77,8	46,7	0,1
Индурация кожи, %	38,5	44,4	36,7	0,7
Телеангиэктазии, %	33,3	33,3	33,3	1,0
Поражения пищевода, %	71,4	77,8	69,2	0,6
Поражение проводящей системы сердца, %	25,6	22,2	26,7	0,8
Перикардит, %	15,4	11,1	16,7	0,7
Интерстициальное поражение легких, %:	66,7	66,7	66,7	1,0
• ФЖЕЛ	90,9 [82,0; 99,5]	90,9 [83,2; 98,0]	89,6 [80,2; 99,7]	0,9
• ФЖЕЛ<80%	21,2	11,1	25,0	0,4
• DLCO	55,9 [45,3; 65,0]	57,2 [48,4; 67,3]	55,7 [44,8; 62,9]	0,8
• DLCO<80%	87,5	83,3	88,9	0,7
Легочная АГ, %	2,6	0,0	3,3	0,6
Дигитальные язвы или рубцы, %	66,7	77,8	63,3	0,4
Артралгии/артриты, %	30,8	33,3	30,0	0,8
Миопатия, %	18,4	22,2	17,2	0,7

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ССД, включенных в исследование, и межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона (Окончание)**Table 1.** Clinical characteristics of study patients with systemic scleroderma and intergroup comparison of the key quantitative characteristics in patients with normal and low testosterone levels (End)

Показатель	Все пациенты (n=39)	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=9), 23,1%	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=30)	p
Кальциноз, %	5,1	11,1	3,3	0,4
Нефропатия, %	2,6	0,0	3,3	0,6
• дермато-/полимиозит	17,9	11,1	20,0	0,5
• синдром Шегрена	10,3	0,0	13,3	0,2
• СКВ	2,6	0,0	3,3	0,6
• РА	2,6	11,1	0,0	0,064
Антицентромерные антитела, %	2,7	11,1	0,0	0,074
АнтиScl70, %	54,3	100,0	40,7	0,003**
АнтиRNP70, %	7,9	0,0	10,0	0,4
АНФ≥1:2560, %	45,9	75,0	37,9	0,063
Кожный счет, баллы	6,0 [4,8; 14,5]	7,0 [5,5; 14,0]	6,0 [4,0; 16,0]	0,6
Доза метилпреднизолона, мг/сут	8,0 [4,0; 8,0]	8,0 [6,0; 8,0]	8,0 [4,0; 8,0]	0,9
Терапия, %				
• метилпреднизолон	100			
• микофенолат	48,7	44,4	50,0	0,8
• циклофосфамид	15,4	0,0	20,0	0,14
• ритуксимаб	51,3	55,6	50,0	0,8
• нинтеданиб	5,1	11,1	3,3	0,4
• гидроксихлорохин	15,4	0,0	20,0	0,14
• метотрексат	15,4	22,2	13,3	0,5
ИМТ, кг/м ²	24,7 [22,4; 27,1]	27,0 [25,8; 29,8]	23,5 [22,0; 26,1]	0,033*
Гемоглобин, г/л	150,0 [139,0; 158,0]	142,0 [139,0; 159,0]	151,0 [139,5; 156,8]	1,0
СОЭ, мм/ч	6,0 [2,0; 13,5]	4,0 [3,0; 16,0]	7,0 [2,0; 13,0]	0,9
Глюкоза, ммоль/л	5,17 [4,87; 5,59]	5,62 [5,27; 5,69]	5,03 [4,82; 5,33]	0,037*
СКФ (CKD-EPI), мл/мин	109,0 [98,5; 117,5]	108,0 [106,0; 110,0]	109,5 [97,0; 121,0]	0,9
Мочевая кислота, мкмоль/л	348,0 [309,3; 384,0]	339,0 [316,0; 384,0]	353,0 [308,5; 397,0]	0,8
С-реактивный белок, мг/л	2,35 [1,2; 4,9]	3,1 [1,34; 5,1]	2,2 [1,2; 4,4]	0,4
АГ, %	33,3	22,2	36,7	0,4
СД, %	5,1	0,0	6,7	0,4
Остеопороз, %	7,7	11,1	6,7	0,7
Анемия (гемоглобин <130 г/л), %	15,4	22,2	13,3	0,5
Избыток МТ или ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), %	43,6	77,8	33,3	0,022**

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких, DLCO – Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide (CO) – диффузная способность легких к угарному газу, антиRNP70 – антинуклеарные антитела к рибонуклеопротеину-70. Здесь и далее в табл. 2: *значимые межгрупповые различия согласно U-критерию Манна–Уитни; **значимые межгрупповые различия согласно хи-квадрату Пирсона.

характеризовались более высоким индексом массы тела – ИМТ (27,0 [25,8; 29,8] кг/м² vs 23,5 [22,0; 26,1] кг/м²; $p=0,033$), а также чаще страдали ожирением (77,8% vs 33,3%; $p=0,022$) и имели более высокий средний уровень глюкозы натощак (5,62 [5,27; 5,69] ммоль/л vs 5,03 [4,82; 5,33] ммоль/л; $p=0,037$). Все пациенты были позитивны по антинуклеарному фактору (АНФ). Кроме того, пациенты с гипогонадизмом были чаще позитивны по антителам к антигену Scl70 – антиScl70 (100,0%

vs 40,7%; $p=0,003$), а также имели тренд к более высоким титрам АНФ (доля пациентов с высокими титрами АНФ≥1:2560 составила 75,0% vs 37,9%; $p=0,063$). Отмечены значимые обратные корреляционные связи между уровнем общего тестостерона и ИМТ ($r=-0,38$; $p=0,018$), а также титром АНФ ($r=-0,38$; $p=0,02$). При сравнении пациентов с диффузной и лимитированной формами ССД не отмечено значимых различий в среднем уровне тестостерона ($p=0,47$), а также в доле

пациентов с гипогонадизмом ($p=0,51$). Среди пациентов, получавших терапию циклофосфамидом или ритуксимабом, уровень тестостерона также значимо не отличался от больных без данной терапии ($p=0,14$ и $0,5$ соответственно).

Частота выявленного дефицита тестостерона при ИВМ составила 23,1% (см. табл. 2). Отмечены значимые корреляционные связи между уровнем общего тестостерона и возрастом ($r=-0,44$; $p=0,025$), ИМТ ($r=-0,48$; $p=0,012$) и скоростью оседания эритроцитов – СОЭ ($r=-0,41$; $p=0,04$). Пациенты с ИВМ и гипогонадизмом по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем тестостерона характеризовались более высокой частотой интерстициального поражения легких – ИПЛ (66,7% vs 15,0%; $p=0,012$). Кроме того, у пациентов с гипогонадизмом чаще встречалась артериальная гипертензия – АГ (100,0% vs 40,0%; $p=0,01$).

Обсуждение

Взаимосвязь между уровнем андрогенов и некоторыми ревматическими заболеваниями отмечена в ряде исследова-

ний. Так, гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития как РА (отношение рисков 1,31, 95% доверительный интервал 1,22–1,44), так и СКВ (отношение рисков 1,58, 95% доверительный интервал 1,28–1,94) [10]. Показана обратная взаимосвязь между уровнем тестостерона и содержанием некоторых провоспалительных цитокинов, а также активацией путей аутовоспаления [11, 12].

По результатам исследования показана относительно высокая частота дефицита тестостерона при ССД и ИВМ (почти у каждого четвертого пациента), что сопоставимо с полученными результатами при других ИВРЗ [8]. Нами отмечены некоторые клинические особенности среди пациентов с ССД со сниженным уровнем тестостерона. В частности, мужчины с андрогенодефицитом имели более высокий ИМТ, более высокий уровень глюкозы крови натощак, а также чаще страдали ожирением. Наряду с МН выявлен тренд к более высоким титрам АНФ, а также более частое наличие антиScl70, характерных для диффузной формы ССД.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ИВМ, включенных в исследование, а также межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона

Table 2. Clinical characteristics of study patients with idiopathic inflammatory myopathy and intergroup comparison of the key quantitative characteristics in patients with normal and low testosterone levels

Показатель	Все пациенты (n=26)	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=6) 23,1%	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=20)	p
Общий тестостерон, нмоль/л	17,3 [12,3; 19,4]	8,1 [7,43; 10,4]	18,4 [15,8; 21,3]	<0,001*
Возраст, лет	44,5 [36,8; 53,8]	51,0 [46,8; 61,3]	43,0 [30,3; 51,0]	0,07
Длительность миопатии, лет	4,5 [1,3; 9,5]	2,5 [1,3; 4,5]	5,0 [1,8; 10,5]	0,3
Клинические проявления, %:				
• эритема/папулы Готтрона	42,3	33,3	45,0	0,6
• эритема лица/зоны декольте	34,6	16,7	40,0	0,3
• капилляриты	23,1	0,0	30,0	0,13
• синдром Рейно	19,2	16,7	20,0	0,9
• позитивность по АНФ	65,4	50,0	70,0	0,4
• мышечная слабость	72,0	83,3	68,4	0,5
• ИПЛ	26,9	66,7	15,0	0,012**
• артралгии/артриты	15,4	16,7	15,05	0,9
• дисфагия	26,9	0,0	35,0	0,09
• васкулит	11,5	0,0	15,0	0,3
• лихорадка	3,8	0,0	5,0	0,6
• кальциноз	11,5	0,0	5,0	0,3
• overlap-синдром	15,3	0,0	20,0	0,5
Получаемая терапия				
• преднизолон, %	38,5	33,3	40,0	0,8
• метилпреднизолон, %	61,5	66,7	55,5	0,6
• доза (по преднизолону), мг/сут	10,0 [5,0; 16,9]	10,0 [6,3; 15,6]	10,0 [5,0; 16,3]	0,9
• гидроксихлорохин, %	15,4	0,0	20,0	0,2
• метотрексат, %	19,2	16,7	20,0	0,9
• микофенолата мофетил, %	19,2	16,7	20,0	0,9
• циклофосфамид, %	26,9	33,3	25,0	0,6
• ритуксимаб, %	34,6	33,3	35,0	0,9
• иммуноглобулин, %	34,6	16,7	40,0	0,3

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ИВМ, включенных в исследование, а также межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона (Окончание)
Table 2. Clinical characteristics of study patients with idiopathic inflammatory myopathy and intergroup comparison of the key quantitative characteristics in patients with normal and low testosterone levels (End)

Показатель	Все пациенты (n=26)	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=6) 23,1%	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=20)	p
Сопутствующие заболевания				
• АГ, %	53,8	100,0	40,0	0,01**
• СД, %	7,7	16,7	5,0	0,3
• избыточная МТ, %	46,2	50,0	20,8	0,3
• ожирение 1-й степени, %	23,1	33,3	20,0	0,4
• ИМТ, кг/м ²	27,5 [23,8; 29,4]	28,2 [26,4; 32,2]	27,0 [22,3; 29,4]	0,3
• остеопороз, %	7,7	0,0	10,0	0,4
Данные лабораторного обследования:				
• креатинфосфокиназа, ед/л	125,0 [90,0; 337,0]	105,5 [82,0; 279,7]	148,0 [102,5; 398,5]	0,4
• лактатдегидрогеназа, ед/л	229,0 [194,8; 263,3]	238,0 [221,5; 305,5]	217,5 [192,2; 261,7]	0,5
• гемоглобин, г/л	149,0 [142,5; 164,5]	147,0 [142,0; 149,0]	156,0 [143,5; 165,0]	0,4
• СОЭ, мм/ч	6,0 [2,0; 11,0]	9,0 [6,0; 16,5]	3,5 [2,0; 9,5]	0,055
• глюкоза, ммоль/л	5,09 [4,78; 5,59]	5,49 [5,09; 5,83]	5,02 [4,73; 5,31]	0,12
• креатинин, мкмоль/л	73,0 [57,0; 83,0]	80,5 [77,3; 83,0]	69,0 [56,0; 78,5]	0,2
• мочевая кислота, мкмоль/л	366,0 [285,5; 410,5]	353,0 [233,0; 377,0]	368,0 [301,0; 414,7]	0,7
• С-реактивный белок, мг/л	1,05 [0,5; 2,8]	1,05 [0,75; 2,47]	1,05 [0,35; 2,47]	0,7

Пациенты с ИВМ и сниженным уровнем тестостерона чаще страдали ИППЛ, а также АГ. В отношении изучения гипогонадизма у мужчин с ИВМ представлены единичные работы. Так, описано несколько клинических случаев развития ИВМ у пациентов с синдромом Клайн-Фельтера [13]. Единственным исследованием изучения гипогонадизма у мужчин с поражением мышечной ткани, которое нам удалось найти, стала публикация, в которой обследованы 59 пациентов, 7 из которых имели метаболическую миопатию, 17 – миозит с включениями, а остальные страдали невоспалительными миопатиями [14]. Соответственно, наша работа является первой, в которой изучен андрогенодефицит у мужчин с дерматомиозитом и полимиозитом.

Первой работой, в которой оценили уровень тестостерона при ССД, стало исследование N. Nowlin и соавт. (1986 г.), в которой среди 10 пациентов не обнаружено разницы в уровне общего тестостерона, свободного тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина между мужчинами с ССД с эректильной дисфункцией и группой контроля [15].

В исследовании, проведенном Группой по исследованию склеродермии (Scleroderma trial and research group) [16] Европейского альянса ассоциаций ревматологов среди 130 мужчин, у 105 из которых с помощью специального опросника (Международного индекса эректильной функции – МИЭФ-5) заподозрена эректильная дисфункция, лишь у 2,8% выявлены гипогонадизм или гиперпролактинемия, которые могут быть ее причинами. Однако следует отметить, что определение уровня тестостерона не было обязательным скрининговым методом в данном исследовании. Высокая частота эректильной дисфункции может быть обусловлена, в первую очередь, сосудистыми нарушениями в рамках патогенеза ССД [17].

В исследовании среди 10 мужчин с ССД, средний возраст которых составил 41,0±13,4 года, показано, что в сравнении с группой контроля пациенты характеризовались даже более высоким средним уровнем общего тестостерона [18].

В исследовании среди 29 мужчин с ССД в сравнении с группой контроля показан значимо более низкий уровень как общего ($p=0,03$), так и биологически активного ($p=0,02$) тестостерона. Снижение уровня общего тестостерона менее 10,0 нмоль/л зарегистрировано у 41,4%, что, однако, сопоставимо с контрольной группой. Уровни гонадотропных гормонов у пациентов в данном исследовании также значимо не различались. Не выявлено значимых связей между уровнем половых гормонов и клиническими особенностями ССД, за исключением того, что пациенты, страдающие легочным фиброзом (ЛФ), имели более высокий уровень фолликулостимулирующего гормона. Применение циклофосфамида в течение последнего года ассоциировалось с более низким значением биологически активного тестостерона [19].

Наиболее схожей по дизайну нашему исследованию является работа тайских исследователей. В нее включили 30 пациентов с ССД, средний возраст которых составил 59,4±11,9 года, а средняя длительность ССД – 5,5±4,7 года, 76,7% пациентов имели диффузную форму ССД. Гипогонадизм выявлен в 23,3% случаев. При подгрупповом анализе мужчины с гипогонадизмом имели более поздний возраст начала ССД, более высокий уровень триглицеридов, а также характеризовались более поздним возрастом начала применения глюкокортикоидов, однако доза и длительность их использования были сопоставимы с таковыми у пациентов с нормальным уровнем тестостерона. В отличие от предыдущего исследования не получено данных о негативных ассоциациях приема циклофосфамида с уровнем тестостерона и частотой гипогонадизма [20].

Следовательно, результаты нашего исследования сопоставимы с предыдущими данными о частоте гипогонадизма при ССД, а также с наличием некоторых МН.

Обращает внимание высокая иммунологическая активность мужчин с гипогонадизмом в нашем исследовании. Так, у всех пациентов выявлено повышение АНФ, а у 75% из них уровень АНФ был значительно повышен ($\geq 1:2560$). Ранее показано, что мужчины с ССД реже позитивны по АНФ, чем женщины (85% vs 93%) [21]. Известно подавляющее влияние тестостерона на активность В-клеток и синтез антител, в том числе аутоантител, и данный факт служит аргументом в пользу меньшей частоты аутоиммунных заболеваний у мужчин. В рамках приведенной гипотезы можно объяснить связь гипогонадизма у наших пациентов с высокой частотой и значительным повышением у них уровня АНФ. В этой связи интересными представляются и наши данные о высокой встречаемости специфичных для ССД антиScI70 при гипогонадизме у мужчин. Известно, что мужчины с ССД чаще позитивны по антиScI70 и чаще имеют диффузную форму, в отличие от женщин, которые чаще позитивны по антицентромерным антителам и чаще имеют лимитированную форму болезни [22]. В нашем исследовании все формы болезни примерно одинаково распределялись между сравниваемыми группами, но если у мужчин с гипогонадизмом позитивность по антиScI70 обнаружена у всех, то в группе сравнения – только у 40% ($p < 0,003$). Таким образом, для пациентов с ССД и гипогонадизмом характерны высокие уровни антиядерных антител, по-видимому, преимущественно за счет циркуляции антиScI70. В этом плане интересно сравнить различия в уровне антител к двуспиральной ДНК у мужчин и женщин с СКВ и их ассоциации с уровнем тестостерона в работе К. Elgorashi и соавт. (2024 г.) [23]. По данным авторов, несмотря на различия в уровне указанных аутоантител и тестостерона, эти различия не были статистически значимыми, а корреляция между уровнями антител и тестостерона не обнаружено. Это может говорить о том, что влияние гормонов (тестостерона) на уровень антител к двуспиральной ДНК может быть очень сложным и зависеть от многих других факторов. Продолжая обсуждать связь гипогонадизма с синтезом антиScI70 при ССД, следует отметить, что эти антитела ассоциируются с развитием ИПЛ, в том числе прогрессирующего течения, что интересно в совокупности с результатами о более часто встречающемся ИПЛ при ИВМ. В этой связи привлекает внимание взаимосвязь между ЛФ и уровнем тестостерона, которая показана по результатам двух недавних метаанализов [24, 25]. В нашем исследовании частота поражения легких была одинаковой в обеих группах, однако выраженность фиброза легких и темпы прогрессирования не сравнивались. Безусловно, значение гипогонадизма для клинических особенностей, различий в профилях аутоантител и других факторов еще предстоит изучить.

Ограничениями нашего исследования стали малый размер выборки, отсутствие определения уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и гонадотропинов, что планируется сделать на последующих этапах работы. Не определялся и уровень тиреотропного гормона, про-

лактина, при повышении которых также могут появляться лабораторные и клинические признаки гипогонадизма.

Заключение

Полученные результаты могут говорить о высокой частоте сниженного уровня тестостерона среди мужчин с ССД, а также о наличии некоторых клинических особенностей у таких пациентов, в частности более частых МН. Необходимы дальнейшие исследования с более обширной выборкой, а также требуется изучить взаимосвязь между сниженным уровнем тестостерона и ЛФ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» на тему «Изучение иммунопатологии и подходы к терапии при системных ревматических заболеваниях» (№125020501434-1).

Funding source. The study was carried out within the framework of the fundamental scientific topic of Nasonova Research Institute of Rheumatology “Study of immunopathology and approaches to therapy in systemic rheumatic diseases” (No. 125020501434-1).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол №24 от 01.12.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol №24 dated 01.12.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
антиScI70 – антитела к антигену ScI70
АНФ – антинуклеарный фактор
ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия
ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание
ИМТ – индекс массы тела
ИПЛ – интерстициальное поражение легких

ЛФ – легочный фиброз
МН – метаболическое нарушение
РА – ревматоидный артрит
СД – сахарный диабет
СКВ – системная красная волчанка
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ССД – системная склеродермия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-82 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70i2.1310
- Christou EAA, Banos A, Kosmara D, et al. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. 2019;28(1):3-10. DOI:10.1177/0961203318815768
- Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):163-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206386
- Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):628-44. DOI:10.1038/s41584-020-0503-4
- Lavalle C, Loyo E, Paniagua R, et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987;14(2):268-72.
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2022;18(4):496-507 [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian Clinical Practice Guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and Metabolism*. 2022;18(4):496-507 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12817
- Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Насонов Е.Л. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):429-33 [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):429-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202199
- Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Зоткин Е.Г., и др. Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):486-93 [Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, et al. Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):486-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202704
- Паневин Т.С., Коротаева Т.В., Эрдес Ш.Ф., и др. Клиническая характеристика псориатического артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):627-32 [Panevin TS, Korotaeva TV, Erdes SF, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men depending on testosterone levels. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):627-32 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-627-632
- Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983-97. DOI:10.1007/s10067-016-3330-x
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-8. DOI:10.1210/jc.2003-031069
- Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:391-400. DOI:10.1196/annals.1351.037
- Rovenský J, Imrich R, Lazúrová I, Payer J. Rheumatic diseases and Klinefelter's syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:1-9. DOI:10.1111/j.1749-6632.2009.05292.x
- Al-Harbi TM, Bainbridge LJ, McQueen MJ, Tarnopolsky MA. Hypogonadism is common in men with myopathies. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008;9(4):397-401. DOI:10.1097/CND.0b013e318176eb55
- Nowlin NS, Brick JE, Weaver DJ, et al. Impotence in scleroderma. *Ann Intern Med*. 1986;104(6):794-8. DOI:10.7326/0003-4819-104-6-794
- Foocharoen C, Tyndall A, Hachulla E, et al. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: a study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R37. DOI:10.1186/ar3748
- Jaeger VK, Walker UA. Erectile Dysfunction in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(8):49. DOI:10.1007/s11926-016-0597-5
- Jemec GB, Sindrup JH. Circulating androgens in male patients suffering from systemic scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(5):289-91. DOI:10.1007/BF00376615
- Arnaud L, Nordin A, Lundholm H, et al. Effect of Corticosteroids and Cyclophosphamide on Sex Hormone Profiles in Male Patients With Systemic Lupus Erythematosus or Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1272-9. DOI:10.1002/art.40057
- Thepwiwatjit S, Charoensri S, Sirithanaphol W, et al. Prevalence and clinical associations with primary hypogonadism in male systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022;7(3):234-42. DOI:10.1177/23971983221112021
- Freire M, Rivera A, Sopena B, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl. 106):89-97.
- Peoples C, Medsger TA Jr, Lucas M, et al. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):177-240. DOI:10.5301/jsrd.5000209
- Elgorashi K, Omer M, Alhaj E, Omer Ali S. Correlation Between Sex Hormones (Testosterone and Prolactin) and Anti-ds-DNA Antibody Levels in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Gender-Specific Analysis of the Hormonal Influence on Immune Responses. *Cureus*. 2024;16(9):e70049. DOI:10.7759/cureus.70049
- Xu Q, Hu G, Lin Q, et al. The association between testosterone, estradiol, estrogen sulfotransferase and idiopathic pulmonary fibrosis: a bidirectional mendelian randomization study. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):435. DOI:10.1186/s12890-024-03198-0
- Chen Y, Zhong J, Cai Z, et al. Meta-analysis of the association between sex hormones and pulmonary fibrosis. *Postgrad Med*. 2024;136(5):567-76. DOI:10.1080/00325481.2024.2373683

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

Современные возможности текстурного анализа КТ-изображений в диагностике феохромоцитом: связь с клинико-лабораторными и патоморфологическими данными

Н.В. Тарбаева^{✉1}, А.В. Манаев^{1,2}, А. Шевэ¹, Д.Г. Бельцевич¹, Л.С. Урусова¹, А.К. Эбзеева¹, А.А. Рослякова¹, Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать наличие статистически значимых взаимосвязей между клинико-лабораторными характеристиками и признаками изображений компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением (КУ), а также оценить возможности прогноза по клинико-лабораторным данным и данным изображений КТ с КУ разделения на группы согласно шкале PASS.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ предоперационных изображений четырехфазного КТ с КУ 230 пациентов с патоморфологически верифицированным диагнозом «феохромоцитома/параганглиома» (ФХЦ/ПГ). В качестве клинических проявлений оценивались наличие и длительность артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена и дислипидемии. Первым этапом проведен сравнительный и корреляционный анализ между гормональными показателями и КТ с КУ. Вторым этапом при анализе морфологических характеристик пациенты разделены на 2 группы: с баллами по шкале PASS <4 ($n=155$) и PASS ≥ 4 ($n=56$), проведен логистический регрессионный анализ для определения возможности прогноза группы по клинико-лабораторным данным и характеристикам изображений КТ с КУ.

Результаты. ФХЦ/ПГ с изолированным норметанефриновым типом секреции статистически значимо копят больше контрастного вещества в артериальную и венозную фазы исследования ($p<0,001$) по сравнению с другими типами секреции. В результате корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные умеренные корреляции между уровнем норметанефрина крови и объемом функционирующей опухолевой ткани без зон распада, а также отрицательная умеренная корреляция между уровнем метанефрина крови и максимальной плотностью в венозную фазу исследования, процентом венозного накопления контраста и 90-м перцентилем рентгеновской плотности функционирующей ткани опухоли в венозную фазу КТ. Также обнаружена статистически значимая связь между наличием/отсутствием некрозов и размерами образования ($p<0,001$), структурой и размерами образования ($p=0,004$). При анализе возможных корреляций между лабораторными показателями, инструментальными данными и клиническими проявлениями (артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, дислипидемия и атеросклероз брахиоцефальных артерий) статистически значимых корреляций не выявлено. Характеристики изображений КТ позволяют спрогнозировать разделение на группы согласно шкале PASS с AUC 0,647 (95% доверительный интервал 0,471–0,797), чувствительностью 0,923 (0,727–1,000), специфичностью 0,400 (0,250–0,548), PPV 0,333 (0,176–0,500), NPV 0,941 (0,800–1,000).

Заключение. ФХЦ/ПГ является гетерогенной патологией с различными клиническими, гормональными и радиологическими характеристиками, связанными с патоморфологическими данными (шкала PASS).

Ключевые слова: феохромоцитома/параганглиома, КТ-характеристики, метанефрин, норметанефрин, текстурный анализ

Для цитирования: Тарбаева Н.В., Манаев А.В., Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Урусова Л.С., Эбзеева А.К., Рослякова А.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Современные возможности текстурного анализа КТ-изображений в диагностике феохромоцитом: связь с клинико-лабораторными и патоморфологическими данными. Терапевтический архив. 2025;97(10):844–858. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203371 © ООО «КОНСУЛЬТУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отд.-нием компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». E-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Манаев Алмаз Вадимович – мед. физик ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова», аспирант ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ

Шевэ Анастасия – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Урусова Лилия Сергеевна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Эбзеева Аминат Канаматовна – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Рослякова Анна Александровна – врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зам. дир. Центра по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Мокрышева Наталья Георгиевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

✉Natalia V. Tarbaeva. E-mail: ntarbaeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-7965-9454

Almaz V. Manaev. ORCID: 0009-0003-8035-676X

Anastassia Chevais. ORCID: 0000-0001-5592-4794

Dmitry G. Beltsevich. ORCID: 0000-0001-7098-4584

Liliya S. Urusova. ORCID: 0000-0001-6891-0009

Aminat K. Ebzeeva. ORCID: 0000-0002-3951-4338

Anna A. Roslyakova. ORCID: 0000-0003-1857-5083

Galina A. Mel'nichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Contemporary capabilities of CT texture analysis in the diagnosis of pheochromocytoma: associations with clinical, laboratory, and pathomorphological findings

Natalia V. Tarbaeva^{✉1}, Almaz V. Manaev^{1,2}, Anastassia Chevais¹, Dmitry G. Beltsevich¹, Liliya S. Urusova¹, Aminat K. Ebzeeva¹, Anna A. Roslyakova¹, Galina A. Mel'nichenko¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To investigate the presence of statistically significant correlations between clinical and laboratory characteristics and features of contrast-enhanced computed tomography (CT) images, as well as to assess the possibility of predicting group classification according to the PASS scale based on clinical, laboratory, and contrast-enhanced CT imaging data.

Materials and methods. A retrospective analysis was performed on preoperative four-phase contrast-enhanced CT images of 230 patients with a pathomorphologically verified diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma. Clinical manifestations such as the presence and duration of arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, and dyslipidemia were assessed. In the first stage, comparative and correlation analyses were conducted between hormonal parameters and contrast-enhanced CT data. In the second stage, based on morphological characteristics, patients were divided into two groups: with PASS scores <4 ($n=155$) and PASS scores ≥ 4 ($n=56$). Logistic regression analysis was conducted to evaluate the possibility of predicting group classification based on clinical, laboratory, and contrast-enhanced CT imaging data.

Results. Pheochromocytomas/paragangliomas with isolated normetanephrine secretion type accumulate significantly more contrast agent in the arterial and venous phases of the study ($p<0.001$) compared to other secretion types. Correlation analysis revealed statistically significant moderate positive correlations between blood normetanephrine levels and the volume of functioning tumor tissue without necrotic areas, as well as a moderate negative correlation between blood metanephrine levels and the maximum density in the venous phase, the percentage of venous contrast enhancement, and the 90th percentile of X-ray density of the functioning tumor tissue in the venous CT phase. A statistically significant association was also found between the presence/absence of necrosis and tumor size ($p<0.001$), as well as between structure and tumor size ($p=0.004$). No statistically significant correlations were identified between laboratory parameters, imaging data, and clinical manifestations (arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia, and carotid artery atherosclerosis). CT image characteristics allow for prediction of group classification according to the PASS scale with an AUC of 0.647 (95% confidence interval 0.471–0.797), sensitivity of 0.923 (0.727–1.000), specificity of 0.400 (0.250–0.548), PPV of 0.333 (0.176–0.500), and NPV of 0.941 (0.800–1.000).

Conclusion. Pheochromocytomas/paragangliomas are heterogeneous pathologies with diverse clinical, hormonal, and radiological characteristics that are associated with pathomorphological findings (PASS scale).

Keywords: pheochromocytoma/paraganglioma, CT characteristics, metanephrine, normetanephrine, texture analysis

For citation: Tarbaeva NV, Manaev AV, Chevais A, Beltsevich DG, Urusova LS, Ebzeeva AK, Roslyakova AA, Mel'nichenko GA, Mokrysheva NG. Contemporary capabilities of CT texture analysis in the diagnosis of pheochromocytoma: associations with clinical, laboratory, and pathomorphological findings. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(10):844–858. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203371

Введение

Феохромоцитома (ФХЦ)/параганглиома (ПГ) – нейроэндокринная опухоль параганглионарного происхождения, продуцирующая биологически активные вещества и характеризующаяся наличием злокачественного потенциала [1].

По результатам ряда исследований убедительно показано, что все ФХЦ/ПГ обладают метастатическим потенциалом, фенотипические проявления которого чрезвычайно вариabельны [2]. Ранее существовавший подход, предполагавший разделение этих нейроэндокринных опухолей на «доброкачественные» и «злокачественные», не отражает особенностей биологического поведения этих нейроэндокринных опухолей и признан нерациональным [3]. Согласно 4-й (2017 г.) и 5-й (2022 г.) редакции Классификации эндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения абсолютно все ФХЦ/ПГ должны рассматриваться как злокачественные нейроэндокринные опухоли, потенциально способные рецидивировать и/или метастазировать. Все пациенты с ФХЦ/ПГ требуют длительного, оптимально-пожизненного наблюдения с регулярным обследованием на наличие метастазов [3, 4].

Предсказать вероятность фенотипической реализации метастатического потенциала ФХЦ/ПГ невозможно: до настоящего времени не разработана стандартизированная система прогнозирования злокачественного потенциала, а также не валидизированы отдельные предикторы метастазирования [5]. В ходе многочисленных исследований, проведенных по всему миру, предпринимались попытки установить взаимосвязь характеристик опухоли с риском ее рецидивирования и/или метастазирования. Абсолютное большинство маркеров не продемонстрировало достаточной прогностической достоверности. Ряд параме-

тров, таких как экстраадrenalовая локализация, размер первичной опухоли >5 см, ранний дебют заболевания, повышение уровня 3-метокситирамина, инвазивный рост, некрозы, гиперэкспрессия регуляторов адгезии и белков внеклеточного матрикса, факторов транскрипции, маркеров клеточного метаболизма и пролиферации, показали ассоциацию со злокачественным фенотипом ФХЦ/ПГ, но требуют изучения на большей выборке и независимой валидации [6]. С целью повышения прогностической точности предложены балльные системы оценки риска, которые учитывают только патоморфологические, в том числе иммуногистохимические, характеристики ФХЦ/ПГ: PASS, GAPP, COPPs, ASES [7–10]. Ни одна из перечисленных прогностических систем не прошла независимой валидации. В исследовании H. Wachtel и соавт., а также систематическом обзоре с метаанализом A. Stenman и соавт. доказаны недостаточная прогностическая ценность «низкого» метастатического риска и значительная вариabельность оценки разными исследователями при использовании шкал PASS и GAPP [11, 12].

Выявление предикторов агрессивного клинического течения ФХЦ/ПГ имеет высокую практическую значимость и большое значение для понимания фундаментальных основ злокачественного биологического поведения ФХЦ/ПГ [5].

Алгоритм лабораторно-инструментальной диагностики при опухолях надпочечников и параганглионарной системы включает обязательное проведение визуализирующих исследований и прежде всего – компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением (КУ), которая является «золотым стандартом» инструментальной диагностики ФХЦ/ПГ [1]. Использование характеристик

изображений КТ с КУ ФХЦ предлагает возможность текстурного анализа КТ-изображений, способного сократить время диагностики, повысить ее точность, а также потенциально дать клиницисту дополнительные характеристики заболевания, которые повышают точность прогнозирования заболевания и позволяют персонифицировать подход к лечению пациента.

Цель исследования – изучить наличие статистически значимых взаимосвязей между клинико-лабораторными характеристиками и текстурными признаками изображений КТ с КУ и их применимость в клинической практике, а также оценить возможность прогноза по клинико-лабораторным данным и данным изображений КТ с КУ разделение на группы согласно шкале PASS.

Материалы и методы

Сбор данных, объекты исследования

В работу включены 230 пациентов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с ФХЦ. Из них для 211 известно значение баллов согласно шкале PASS (155 случаев – с баллами PASS < 4, 56 случаев – с баллами по шкале PASS ≥ 4).

Критериями включения в исследование являлись клинический диагноз ФХЦ; выполнение хирургического лечения, подтверждение диагноза ФХЦ по результатам морфологического исследования операционного материала; наличие данных четырехфазной КТ (нативная – NAT, артериальная – ART, венозная – VEN, отсроченная – фаза – DEL). Критерием исключения являлось наличие артефактов в области надпочечников на изображениях КТ.

Компьютерная томография

Для каждого случая выполнена четырехфазная КТ с КУ, использовались томографы Optima CT660 – 103 случая и Revolution CT – 127 случаев (томографы производителя GE Healthcare, США). КУ выполнялось с использованием двухколбового автоматического инжектора Medrad Stellant (производства Bayer) со скоростью подачи 3,5–4 мл/с. ART выполнялась на 10-й секунде после срабатывания триггера болюса, установленного на нисходящей аорте на уровне диафрагмы (120 HU). VEN выполнялась через 30 с после активации триггера, DEL – через 10–15 мин после введения контрастного вещества (KB).

Формирование массива данных для анализа

Лабораторное обследование

Экскреция метанефрина и норметанефрина в суточной моче оценивалась методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов компании IBL (Германия). Сбор суточной мочи осуществлялся с добавлением консерванта (соляной кислоты) и в условиях охлаждения. Нормальными показателями суточной экскреции метилированных производных катехоламинов считались следующие значения: для метанефрина – 20–312 мкг/сут, для норметанефрина – 30–440 мкг/сут.

Метанефрин, норметанефрин и 3-метокситирамин в плазме крови определялись методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. При исследовании уровня метанефринов плазмы забор крови проводился после 30-минутного положения лежа на спине. Референсные значения: метанефрин – 0–100 пг/мл, норметанефрин – 0–160 пг/мл, метокситирамин – 0–50 пг/мл.

Дооперационный диагноз ФХЦ/ПГ устанавливался на основании трехкратного повышения уровня норметанефринов и двукратного – метанефринов. Из представленных пациентов у 1 из 230 отсутствовала секреция метанефри-

нов, диагноз установлен на основании гистологического исследования.

Для исключения смешанной секреции, а также прогнозирования развития надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде проводилось определение уровня кортизола в ходе ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона (ПДТ1): прием 1 мг дексаметазона между 23 и 24 ч, на следующее утро – забор крови на кортизол в интервале между 8:00–9:00. Исследование уровня кортизола выполнено на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) стандартными наборами фирмы F. Hoffmann-La Roche Ltd. Согласно действующим клиническим рекомендациям точка cut-off определена на уровне 50 нмоль/л.

При отсутствии подавления кортизола определялся уровень утреннего адренокортикотропного гормона (АКТГ) на электрохемилюминесцентных анализаторах фирмы Roche (Cobas 6000 Modulee601) наборами F. Hoffmann-La Roche Ltd. Референсные значения лаборатории: АКТГ – 7,2–66 пг/мл.

Определение показателей липидного профиля (общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов), глюкозы плазмы крови проводилось на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, Abbot park, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

Клинические данные

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался при многократном повышении артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. При наличии у пациента нецелевых показателей глюкозы плазмы крови натощак (>6,1 ммоль/л) для исключения нарушений углеводного обмена проводился пероральный глюкозотолерантный тест.

Интерпретация результатов (уровень глюкозы плазмы через 2 ч):

- 1) <7,8 ммоль/л – нормальная толерантность к глюкозе;
- 2) 7,8–11,0 ммоль/л – нарушение толерантности к глюкозе;
- 3) ≥11,1 ммоль/л – сахарный диабет.

Дислипидемия устанавливалась на основании нарушения показателей липидного спектра (нецелевых показателей общего холестерина – 3,3–5,2 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности – 1,15–2,60 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – 1,1–3,0 ммоль/л, триглицеридов – 0,1–1,7 ммоль/л). Всем пациентам проведена ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (БЦА) для оценки наличия/отсутствия атеросклеротического поражения сосудов.

Данные изображений КТ

Для первой части работы – анализа взаимосвязей между КТ-характеристиками и клинико-лабораторными данными – рассматривали характеристики изображений КТ:

- КТ-фенотип (согласно действующим клиническим рекомендациям «Инциденталомы надпочечника»);
- максимальный размер (в мм) – МАХразмер;
- контуры (четкие, ровные/четкие, неровные/нечеткие, неровные);
- структура (однородная/неоднородная);
- наличие некрозов (да/нет);
- наличие кальцинатов (да/нет);
- минимальная и максимальная плотность в NAT;
- максимальная плотность в артериальную, венозную и отсроченную фазу КТ (Артериальная МАХ, Венозная МАХ и Отсроченная МАХ);

- абсолютный и относительный коэффициент вымывания (AKB и OKB);
- процент артериального и венозного накопления (ПроцАртНакоп и ПроцВенНакоп) – отношение рентгеновской плотности в ART и VEN к рентгеновской плотности в NAT).

При этом для каждой фазы КТ отдельно вычислялись признаки:

- *high_hu_fraction* (отношение числа вокселей с интенсивностью >30 HU к общему числу вокселей в пределах опухоли, представляет собой оценку доли функционально активной ткани опухоли по данным КТ с исключением зон распада);
- *mean_intensity* (средняя рентгеновская плотность функционально активной ткани опухоли);
- *90_percentile_intensity* (90-й перцентиль рентгеновской плотности функционально активной опухоли без учета зон распада – более надежный аналог максимального значения плотности солидного компонента опухоли при автоматизированном расчете, менее подверженный влиянию шумов и нехарактерных гиперденсных вокселей на изображениях КТ);
- *volume_above_30_HU* (объем функционально активной ткани опухоли без зон распада, выраженный в мл).

Сегментация изображений КТ

Для вычисления характеристик *high_hu_fraction*, *mean_intensity*, *90_percentile_intensity*, *volume_above_30_HU* врачом-рентгенологом с опытом работы более 5 лет проведена сегментация областей, соответствующих ФХЦ на изображениях КТ во всех фазах с применением программного обеспечения 3D Slicer 5.6.2, вычисление признаков проводили с применением языка программирования Python 3.9.21.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием языка программирования Python 3.9.21. Категориальные данные представлены с применением частотной и процентной характеристики, а непрерывные – с применением медианного значения и межквартильного интервала (медиана – значение, больше и меньше которого находятся по 50% всех данных, межквартильный интервал – интервал от 1 до 3-го квартиля, в пределах него находится 50% всех данных).

В случае анализа пар непрерывных признаков использовали коэффициент корреляции Спирмена, в случае пары категориальных признаков – критерий хи-квадрат, для пары категориального и непрерывного признака – тест Манна-Уитни (в случае бинарного категориального признака) либо тест Краскела-Уоллиса. При анализе использовали поправку Бонферрони на множественные сравнения, анализ заключался в умножении *p-value* по результатам статистического теста на коэффициент, равный количеству статистических тестов. Уровень значимости – 0,05.

Для проверки концепции применения клиничко-лабораторных данных и характеристик КТ-изображений с КУ в качестве неинвазивного количественного инструмента для оценки злокачественного потенциала ФХЦ согласно шкале PASS проводили логистический регрессионный анализ. Отбор непрерывных признаков для модели проводили с применением корреляционного анализа (с помощью коэффициента корреляции Спирмена), отбор среди пар сильно коррелирующих признаков (со значением коэффициента корреляции по модулю >0,8) осуществляли на основе срав-

нения метрики AUC при использовании признаков в качестве предиктора группы согласно шкале PASS и условия *p-value* <0,05. Отбор категориальных признаков проводили с применением критерия хи-квадрат, в качестве метрики информативности приняли значение *p-value* <0,05. Выборку разделяли на обучающую и тестовую в пропорции 70 на 30%. Оценку 95% доверительного интервала (ДИ) для метрик качества (AUC, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, Positive Predictive Value – PPV, отрицательная прогностическая ценность, Negative Predictive Value – NPV) проводили с применением непараметрического бутстрапа с количеством выборок, равным 1000.

Этическая экспертиза

В исследовании анализировали данные медицинской информационной системы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Исследования с участием людей рассмотрены и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №20 от 13.11.2024). Все пациенты дали письменное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью.

Результаты

Описание выборки

В табл. 1, 2 приведена описательная статистика для категориальных и непрерывных признаков.

При визуальной оценке КТ-изображений ФХЦ отмечались различия по структуре и характеру контрастирования образований без связи с размерами (рис. 1–3).

Анализ пар категориальный признак–непрерывный признак

Первым этапом проведен сравнительный анализ с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H-тест) всех непрерывных и категориальных характеристик. Получены статистически значимые результаты для следующих пар признаков (табл. 3).

На рис. 4 приведены боксплоты для пар признаков с наиболее значимыми различиями с *p*<0,001 из табл. 3.

При анализе графиков можно сделать вывод, что изолированный норметанефриновый тип секреции отличается от всех остальных типов секреции по исследуемым характеристикам изображений КТ. Данный факт также подтверждается попарными сравнениями групп пациентов с различными типами секреции по анализируемым признакам изображений КТ с применением теста Манна-Уитни (U-тест), результаты приведены в табл. 4.

С учетом поправки Бонферрони при сравнительном анализе выявлено, что ФХЦ/ПГ с изолированным норметанефриновым типом секреции статистически значимо копят больше КВ в ART и VEN по сравнению с другими группами (см. табл. 4).

Далее проводили сравнительный анализ (тест Манна-Уитни) с целью оценки различий по различным КТ-характеристикам. Получено, что имеется статистически значимая связь между парами признаков, приведенными в табл. 5.

На рис. 5 приведены боксплоты для пар признаков, приведенных в табл. 5.

С учетом поправки Бонферрони при сравнительном анализе выявлено, что для ФХЦ/ПГ злокачественного КТ-фенотипа характерен больший уровень метанефрина в моче и норметанефрина в моче, чем для опухолей неопределенного КТ-фенотипа. Кроме того, обнаружено, что для образований с некрозами характерны статистически

Таблица 1. Описания категориальных признаков пациентов с ФХЦ/ПГ (n=230)
Table 1. Descriptions of categorical characteristics of patients with pheochromocytoma/paraganglioma (n=230)

Характеристика	Описание, абс. (%)
Пол	Мужчины – 72 (31,3), женщины – 158 (68,7)
	Изолированный норметанефриновый – 79 (35,4)
Тип секрции	Изолированный метанефриновый – 20 (9,0)
	Смешанный – 64 (28,7)
	Преимущественно норметанефриновый – 29 (13,0)
	Преимущественно метанефриновый – 31 (13,9)
Наличие АГ	Отсутствует – 1 (0,4)
	Да – 219 (95,6), нет – 10 (4,4)
Наличие нарушений углеводного обмена	Да – 120 (52,9), нет – 107 (47,1)
Наличие дислипидемии	Да – 161 (71,6), нет – 64 (28,4)
Наличие атеросклероза БЦА	Да – 121 (54,0), нет – 103 (46,0)
Наличие герминальной мутации	Да – 50 (21,7), нет – 5 (2,2), не исследовалась – 175 (76,1)
	RET – 29, VHL – 11, NF1 – 6, JAK – 1, MAX – 1, SDHx – 2
Контуры на изображении КТ	Четкие, ровные – 172 (75,8), четкие, неровные – 44 (19,4), нечеткие, неровные – 11 (4,8)
	Однородная – 26 (11,5), неоднородная – 200 (88,5)
Структура на изображении КТ	Да – 123 (54,9), нет – 101 (45,1)
Наличие некрозов	Да – 22 (9,7), нет – 205 (90,3)
Наличие кальцинатов	Неопределенный – 70 (31,0), злокачественный – 156 (69,0)
КТ-фенотип	

Таблица 2. Описание непрерывных признаков пациентов с ФХЦ/ПГ (n=230)
Table 2. Description of continuous features of patients with pheochromocytoma/paraganglioma (n=230)

Переменная	Медиана	Межквартильный интервал [Q ₁ ; Q ₃]
<i>Клинические данные</i>		
Возраст, лет	50,12	[39,32; 59,48]
Длительность АГ, лет	3,00	[1,00; 7,00]
<i>Гормональное обследование</i>		
Метанефрин (кровь), пг/мл	111,00	[20,75; 616,50]
Метанефрин (моча), мкг/сут	1008,00	[294,00; 2547,00]
Норметанефрин (кровь)	439,00	[227,00; 1238,00]
Норметанефрин (моча), мкг/сут	2316,50	[1148,25; 4590,50]
АКТГ (8:00), пг/мл	24,10	[15,27; 37,62]
Кортизол в ходе ПДТ1, пмоль/л	40,00	[27,00; 51,50]

Таблица 2. Описание непрерывных признаков пациентов с ФХЦ/ПГ (n=230) (Окончание)
Table 2. Description of continuous features of patients with pheochromocytoma/paraganglioma (n=230) (End)

Переменная	Медиана	Межквартильный интервал [Q ₁ ; Q ₃]
<i>Характеристики КТ-признаков</i>		
Максимальный размер, мм	47	[34; 60]
Минимальная нативная плотность, HU	20	[14; 31]
Максимальная нативная плотность, HU	44	[41; 50]
Артериальная MAX, HU	104	[79; 134]
Венозная MAX, HU	99	[87; 124]
Отсроченная MAX, HU	66	[62; 75]
high_hu_fraction_NAT, доля	0,62	[0,53; 0,70]
high_hu_fraction_ART, доля	0,92	[0,83; 0,96]
high_hu_fraction_VEN, доля	0,96	[0,91; 0,98]
high_hu_fraction_DEL, доля	0,89	[0,83; 0,94]
mean_intensity_NAT, HU	49,69	[45,36; 52,90]
mean_intensity_ART, HU	79,71	[68,38; 98,03]
mean_intensity_VEN, HU	86,81	[75,67; 103,62]
mean_intensity_DEL, HU	63,69	[59,57; 66,72]
90_percentile_intensity_ NAT, HU	69,00	[60,00; 76,00]
90_percentile_intensity_ ART, HU	111,00	[97,50; 143,00]
90_percentile_intensity_ VEN, HU	117,00	[101,00; 139,00]
90_percentile_intensity_ DEL, HU	87,50	[80,75; 93,25]
volume_above_30_HU_ NAT, мл	27,69	[10,55; 69,25]
volume_above_30_HU_ ART, мл	41,81	[17,63; 81,96]
volume_above_30_HU_ VEN, мл	44,36	[17,93; 85,99]
volume_above_30_HU_ DEL, мл	41,12	[15,68; 82,47]
ПроцАртНакоп, %	116,28	[66,67; 207,32]
ПроцВенНакоп, %	118,18	[79,49; 191,18]
ОКВ, %	34,06	[23,23; 42,95]
АКВ, %	60,50	[48,90; 71,90]

Примечание. mean_intensity – средняя рентгеновская плотность функционально активной ткани опухоли; volume_above_30_HU – объем функционально активной ткани опухоли без зон распада; 90_percentile_intensity – 90-й перцентиль рентгеновской плотности функционально активной опухоли без учета зон распада.

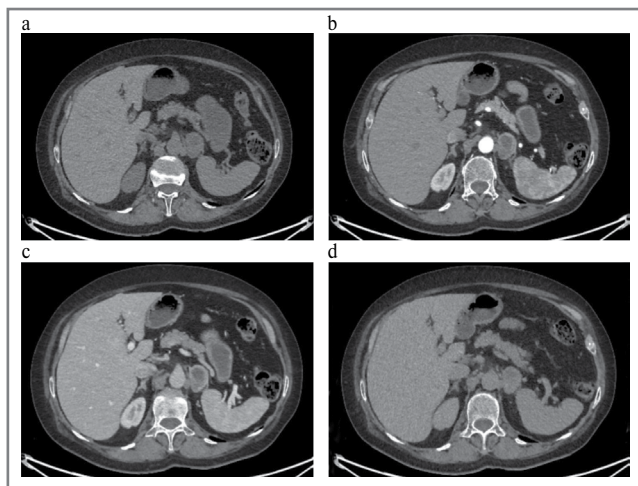


Рис. 1. КТ с КУ: ФХЦ левого надпочечника размерами 38×25 мм, с кистозной трансформацией:
 а – NAT: плотность образования 37 ед.Н, с наличием в центральных отделах гиподенсных участков, плотностью 21 ед.Н; б – ART: образование накапливает контрастный препарат в периферических отделах до 97 ед.Н, с сохранением гиподенсных участков в центральных отделах, не накапливающих контрастный препарат; в – VEN: плотность образования в периферических отделах до 107 ед.Н; д – DEL: образование «сбрасывает» контрастный препарат в периферических отделах до 64 ед.Н, в центральных отделах – участки, не накапливающие контрастный препарат.

Fig. 1. Contrast-enhanced CT: Pheochromocytoma (PCC) of the left adrenal gland of 38×25 mm, with cystic transformation:

а – NAT: density of the mass is 37 HU, with hypodense areas in the central parts of 21 HU; б – ART: the mass uptakes the contrast agent in the peripheral zones up to 97 HU, with the preservation of hypodense areas in the central parts that do not uptake contrast agent; в – VEN: density of the mass in the peripheral zones up to 107 HU; д – DEL: the mass releases the contrast agent from the peripheral zones up to 64 HU; central areas do not uptake the contrast agent.

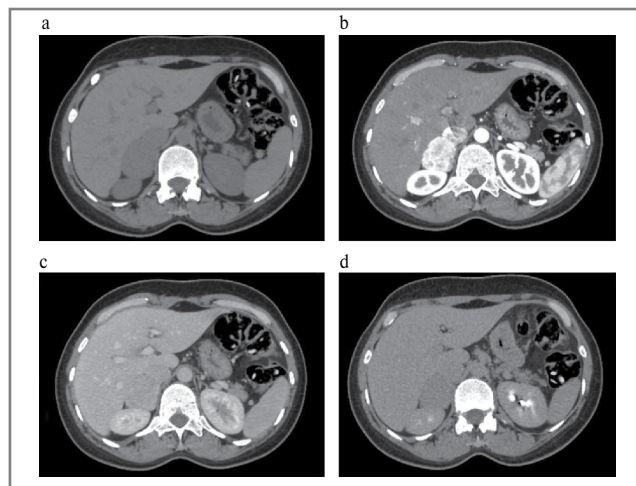
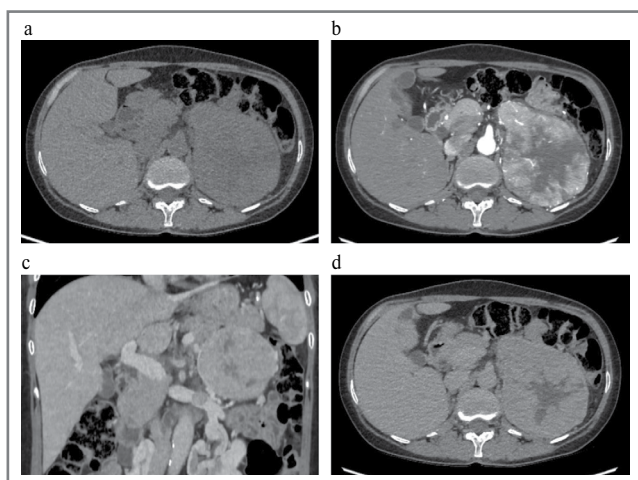


Рис. 2. КТ с КУ: ФХЦ правого надпочечника размерами 41×33 мм, однородной структуры:
 а – NAT: плотность образования 42 ед.Н; б – ART: образование интенсивно неравномерно накапливает контрастный препарат до 227 ед.Н; в – VEN: плотность образования 113 ед.Н; д – DEL: образование «сбрасывает» контрастный препарат до 63 ед.Н.

Fig. 2. Contrast-enhanced CT: PCC of the right adrenal gland of 41×33 mm with homogeneous structure:

а – NAT: density of the mass of 42 HU; б – ART: the mass intensively and unevenly uptakes the contrast agent up to 227 HU; в – VEN: density of the mass is up to 113 HU; д – DEL: the mass releases the contrast agent from the peripheral zones up to 63 HU.

Рис. 3. КТ с КУ: ФХЦ левого надпочечника размерами 120×100 мм, неоднородной структуры, с опухолевым тромбом в надпочечниковой вене:

а – NAT: плотность образования 39 ед.Н, с наличием в центральных отделах гиподенсной зоны, плотностью 21 ед.Н; б – ART: образование накапливает контрастный препарат до 132 ед.Н, с сохранением гиподенсной зоны в центральных отделах, не накапливающей контрастный препарат; в – VEN, корональный срез: плотность образования 109 ед.Н, в просвете левой почечной вены визуализируется опухолевый тромб, пролабирующий из левой надпочечниковой вены; д – DEL: образование «сбрасывает» контрастный препарат до 75 ед.Н.

Fig. 3. Contrast-enhanced CT: PCC of the left adrenal gland of 120×100 mm, with heterogeneous structure and a tumor thrombus in the adrenal vein:

а – NAT: density of the mass is 39 HU, with a hypodense zone in the central parts of 21 HU; б – ART: the mass uptakes the contrast agent up to 132 HU, with the preservation of the central hypodense zone that does not uptake the contrast agent; в – VEN, coronal section: density of the mass is 109 HU, a tumor thrombus prolapsing from the left adrenal vein is visualized in the lumen of the left renal vein; д – DEL: the mass releases the contrast agent up to 75 HU.

Таблица 3. Результаты сравнительно анализа пациентов с различным типом секреции ФХЦ/ПГ и различными КТ-характеристиками (тест Краскела–Уоллиса)

Table 3. Results of comparative analysis of patients with different types of pheochromocytoma/paraganglioma secretion and different CT characteristics (Kruskal–Wallis test)

Признак 1	Признак 2	Медиана и межквартильный интервал для признака 2 по группам признака 1	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Тип секреции	ПроцВен-Накоп	0: 87,63 (70,31–125,37)	<0,001
		1: 193,49 (123,62–253,45)	
		2: 110,00 (70,37–161,89)	
		3: 96,00 (68,41–135,73)	
		4: 103,57 (75,05–164,50)	
Тип секреции	ПроцАрт-Накоп	0: 82,48 (59,07–129,56)	<0,001
		1: 208,07 (121,69–338,99)	
		2: 84,78 (39,27–136,35)	
		3: 68,42 (49,37–135,23)	
		4: 116,68 (58,42–167,05)	
Тип секреции	АртериальнаяМАХ	0: 100,00 (78,00–120,00)	0,001
		1: 143,00 (106,25–189,00)	
		2: 90,50 (75,25–110,50)	
		3: 101,00 (71,25–124,00)	
		4: 100,50 (81,00–140,00)	
Тип секреции	ВенознаяМАХ	0: 100,00 (78,00–120,00)	0,003
		1: 127,00 (111,00–163,75)	
		2: 95,00 (87,00–104,25)	
		3: 100,50 (87,00–123,75)	
		4: 101,50 (85,75–139,25)	

Таблица 3. Результаты сравнительно анализа пациентов с различным типом секреции ФХЦ/ПГ и различными КТ-характеристиками (тест Краскела–Уоллиса) (Окончание)

Table 3. Results of comparative analysis of patients with different types of pheochromocytoma/paraganglioma secretion and different CT characteristics (Kruskal–Wallis test) (End)

Признак 1	Признак 2	Медиана и межквартильный интервал для признака 2 по группам признака 1	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Тип секреции	90_percentile_intensity_ART	0: 101,00 (92,00–111,00)	0,010
		1: 151,00 (112,78–187,75)	
		2: 105,50 (90,50–112,00)	
		3: 112,50 (94,25–129,00)	
		4: 107,50 (95,75–134,00)	
Тип секреции	mean_intensity_ART	0: 73,15 (68,11–79,87)	0,039
		1: 105,40 (82,96–127,71)	
		2: 77,61 (62,46–81,64)	
		3: 83,29 (69,09–93,01)	
		4: 76,05 (66,23–89,26)	

*Здесь и далее в табл. 5, 6: общее количество статистических тестов – 375; p-значение (с учетом поправки Бонферрони) – p-значение ×375. Примечание. Здесь и далее на рис. 4: 0 – смешанный тип секреции; 1 – изолированный норметанефриновый; 2 – изолированный метанефриновый; 3 – преимущественно метанефриновый; 4 – преимущественно норметанефриновый.

достоверно больший размер и более высокий уровень норметанефрина в моче, чем для опухолей без некрозов. Для образований с однородной структурой характерен меньший размер, чем для опухолей с неоднородной структурой.

Анализ пар «непрерывный признак–непрерывный признак»

В результате вычисления коэффициентов корреляции Спирмена получили статистически значимый результат между уровнями метанефрина/норметанефрина в крови и моче и характеристиками изображений КТ, приведенных в табл. 6.

Наиболее сильная положительная связь выявлена между уровнем норметанефрина крови и объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в NAT (рис. 6). Примечательно, что для связи между уровнем норметанефрина крови и объемом функционально активной ткани в ART, VEN и DEL получили $p=0,616, 0,101, 0,085$ и коэффициенты корреляции $0,597, 0,647, 0,652$ соответственно. Большая информативность NAT, вероятно, связана с тем, что в «функционально активный» объем в изображениях КТ при наличии КВ включается не только

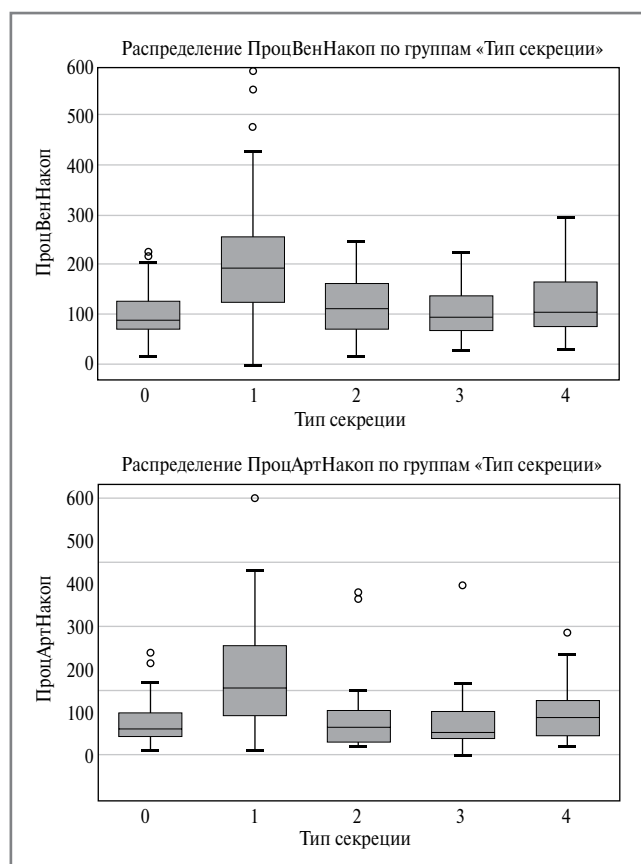


Рис. 4. Боксплоты: сравнительный анализ пациентов с ФХЦ/ПГ и различным типом секреции по показателям: процент накопления контраста в ART и VEN и 90-й перцентиль рентгеновской плотности компонента опухоли в ART.

Fig. 4. Boxplots: comparative analysis of patients with pheochromocytoma/paraganglioma and different type of secretion according to: percentage of contrast accumulation in the arterial and venous phases and 90th percentile of the X-ray density of the tumor component in the arterial phase.

сама функциональная ткань, но и артефакты (сосуды, часть зон распада вследствие эффекта частичного объема), искажая данные.

В рамках корреляционного анализа наиболее сильная отрицательная связь выявлена между уровнем метанефрина в крови и ВенознаяМАХ, ПроцВенНакоп и 90-м перцентилем рентгеновской плотности функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в VEN (рис. 7).

В свою очередь проведен аналогичный анализ связи с объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в отношении ФХЦ/ПГ с метанефриновым типом секреции. Между уровнем метанефрина в крови нет такой взаимосвязи с объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада (во всех фазах КТ), как в случае норметанефрина. Ниже приведена диаграмма корреляционного анализа для уровня метанефрина в крови и объема функционирующей ткани без зон распада в NAT ($p=0,357$; $r=0,466$).

Вторым этапом исследования проведена оценка возможности прогноза разделения ФХЦ/ПГ на 2 группы согласно шкале PASS по клиничко-лабораторным данным и характеристикам изображений КТ с КУ. Для логистическо-

Таблица 4. Сравнительный анализ (U-тест) пациентов с ФХЦ/ПГ и различным типом секреции по показателям: процент накопления контраста в ART и VEN

Table 4. Comparative analysis (U-test) of patients with pheochromocytoma/paraganglioma and different type of secretion according to the following parameters: percentage of contrast accumulation in arterial and venous phases

1-я группа	2-я группа	<i>p</i> -значение (с учетом поправки Бонферрони)*	
		ПроцАрт- Накоп	ПроцВен- Накоп
Изолированный норметанефриновый	Смешанный	<0,001	<0,001
Изолированный норметанефриновый	Преимущественно норметанефриновый	<0,001	0,006
Изолированный норметанефриновый	Преимущественно метанефриновый	<0,001	<0,001
Изолированный метанефриновый	Изолированный норметанефриновый	0,038	0,03
Изолированный метанефриновый	Преимущественно метанефриновый	1,000	1,000
Изолированный метанефриновый	Преимущественно норметанефриновый	1,000	1,000
Изолированный метанефриновый	Смешанный	1,000	1,000
Преимущественно метанефриновый	Преимущественно норметанефриновый	1,000	1,000
Преимущественно метанефриновый	Смешанный	1,000	1,000
Преимущественно норметанефриновый	Смешанный	1,000	1,000

*Общее количество статистических тестов – 10; *p*-значение (с учетом поправки Бонферрони) – *p*-значение × 10.

го регрессионного анализа отобрали признаки МАХразмер и ОтсроченнаяМАХ согласно методике, описанной в разделе «Статистический анализ». При включении данных признаков в модель логистической регрессии получаем результат, приведенный в табл. 7.

На тестовой выборке при значении cut-off 0,170 (соответствует максимуму индекса Юдена) AUC – 0,647 (95% ДИ 0,471–0,797), чувствительность – 0,923 (0,727–1,000), специфичность – 0,400 (0,250–0,548), PPV – 0,333 (0,176–0,500), NPV – 0,941 (0,800–1,000). В качестве положительного класса выбрали группу ФХЦ с PASS≥4. Для наглядной интерпретации результата на рис. 8 приведен график разделения ФХЦ на 2 класса согласно шкале PASS в пространстве МАХразмер образований и максимальной рентгеновской плотности в DEL.

Таблица 5. Статистически значимые результаты и тенденции сравнительного анализа (тест Манна–Уитни) пациентов с ФХЦ/ПГ по различным КТ-характеристикам и данным гормонального обследования

Table 5. Results of statistically significant results and trends of comparative analysis (Mann–Whitney test) of patients with pheochromocytoma/paraganglioma according to different CT characteristics and hormonal examination data

Признак 1	Признак 2	Медиана и межквартильный интервал для признака 2 по группам признака 1	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Некрозы	МАХразмер	С некрозами: 56 [43; 70,5]	<0,001
		Без некрозов: 36 [30; 49]	
Структура	МАХразмер	Однородная: 33 [30; 36,50]	0,004
		Неоднородная: 49,5 [36; 63,2]	
КТ-фенотип	Норметанефрин (моча), мкг/сут	Неопределенный КТ-фенотип: 1246,5 [791; 2088,6]	<0,001
		Злокачественный КТ-фенотип: 3127,1 [1697,2; 5672,2]	
Некрозы	Норметанефрин (моча), мкг/сут	С некрозами: 3261 [1794; 5515,5]	0,002
		Без некрозов: 1686 [1007; 2988,9]	
КТ-фенотип	Метанефрин (моча), мкг/сут	Неопределенный КТ-фенотип: 501,6 [180; 1028,5]	0,005
		Злокачественный КТ-фенотип: 1746 [460,5; 3302,2]	

Таблица 6. Коэффициенты корреляции Спирмена

Table 6. Spearman correlation coefficients

Признак 1	Признак 2	Коэффициент корреляции	p-значение (с учетом поправки Бонферрони)*
Метанефрин (кровь)	ПроцВенНакоп	-0,703	<0,001
	90_percentile_intensity_VEN	-0,695	0,021
	ВенознаяМАХ	-0,663	<0,001
	ПроцВенНакоп	-0,509	<0,001
	90_percentile_intensity_ART	-0,499	<0,001
	ПроцАртНакоп	-0,492	<0,001
	mean_intensity_ART	-0,463	<0,001
	АртериальнаяМАХ	-0,406	<0,001
	90_percentile_intensity_VEN	-0,4	0,003
	mean_intensity_VEN	-0,394	0,004
Метанефрин (моча), мкг/сут	ВенознаяМАХ	-0,342	<0,001
	ОКВ	-0,325	0,012
	volume_above_30_HU_ART	0,367	0,019
	volume_above_30_HU_VEN	0,375	0,013
	volume_above_30_HU_NAT	0,395	0,004
	volume_above_30_HU_DEL	0,396	0,004
	МАХразмер	0,397	<0,001
	volume_above_30_HU_DEL	0,414	0,002
	volume_above_30_HU_VEN	0,423	0,001
	volume_above_30_HU_ART	0,428	0,001
Норметанефрин (моча), мкг/сут	volume_above_30_HU_NAT	0,438	<0,001
	МАХразмер	0,570	<0,001
	volume_above_30_HU_NAT	0,692	0,024

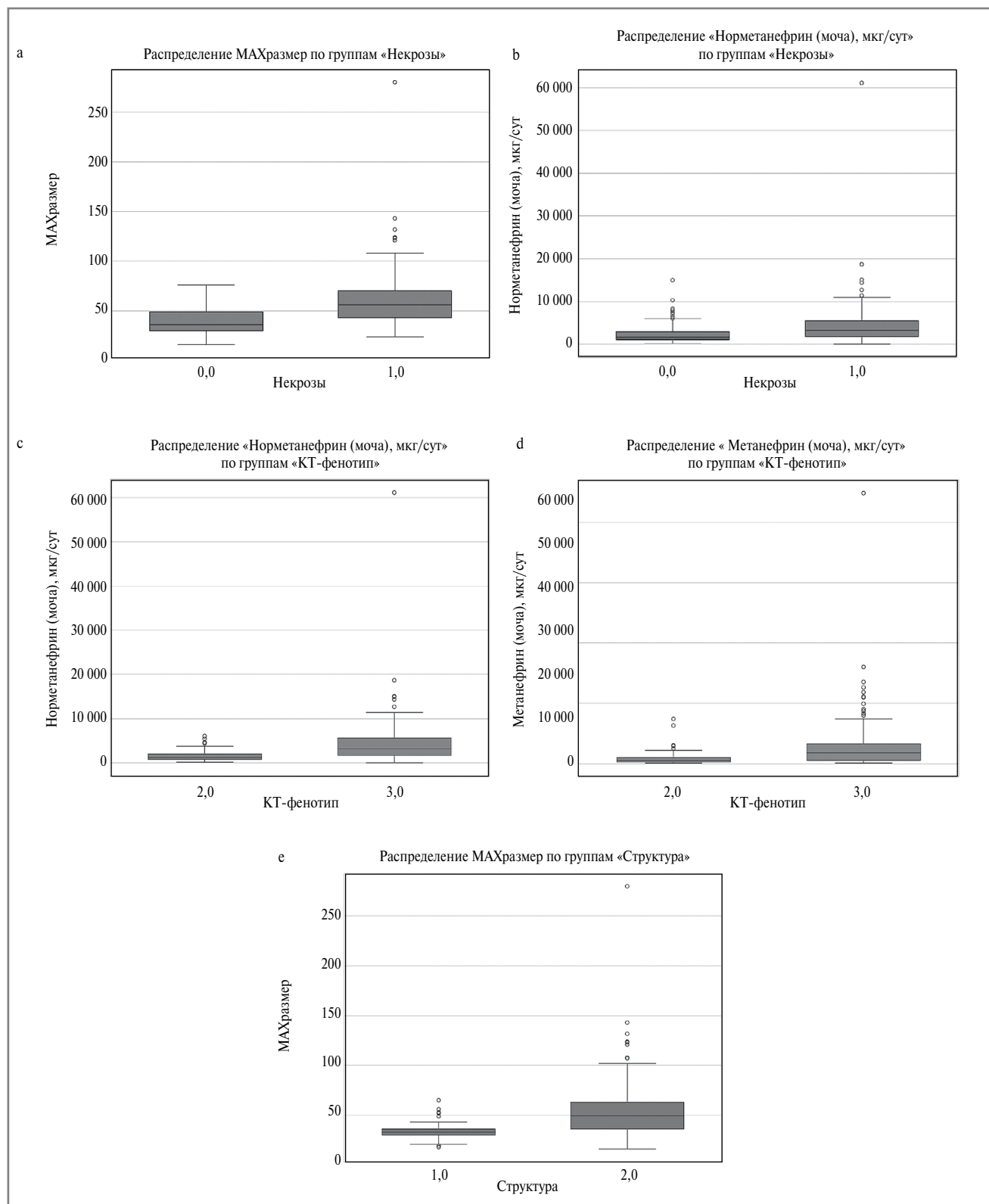


Рис. 5. Боксплоты: сравнительный анализ пациентов с ФХЦ/ПГ по парам показателей: КТ-фенотип – метанефрин и норметанефрин мочи и некрозы – максимальный линейный размер и норметанефрин мочи.

Примечание: Для КТ-фенотипа 3 – злокачественный КТ-фенотип; 2 – неопределенный КТ-фенотип. Для некрозов 0 – отсутствие; 1 – наличие. Для структуры 1 – однородная; 2 – неоднородная.

Fig. 5. Boxplots: comparative analysis of patients with pheochromocytoma/paraganglioma according to pairs of parameters: CT phenotype – urinary metanephrine and normetanephrine and necrosis – maximum linear size and urinary normetanephrine.

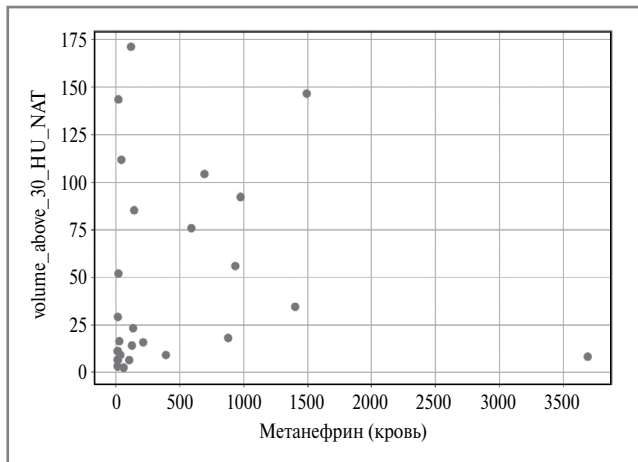


Рис. 6. Анализ взаимосвязи между уровнем метанефрина крови и объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада в NAT КТ-исследования у пациентов с верифицированной ФХЦ/ПГ. Отсутствие статистически значимой взаимосвязи между уровнем метанефрина крови и объемом функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада.

Fig. 6. Analysis of the relationship between the metanephrine blood level and the volume of functioning tumor tissue, excluding decay zones, in the NAT CT study in patients with verified PCC/paraganglioma (PG). No statistically significant relationship was found between the metanephrine blood level and the volume of functioning tumor tissue, excluding decay zones.

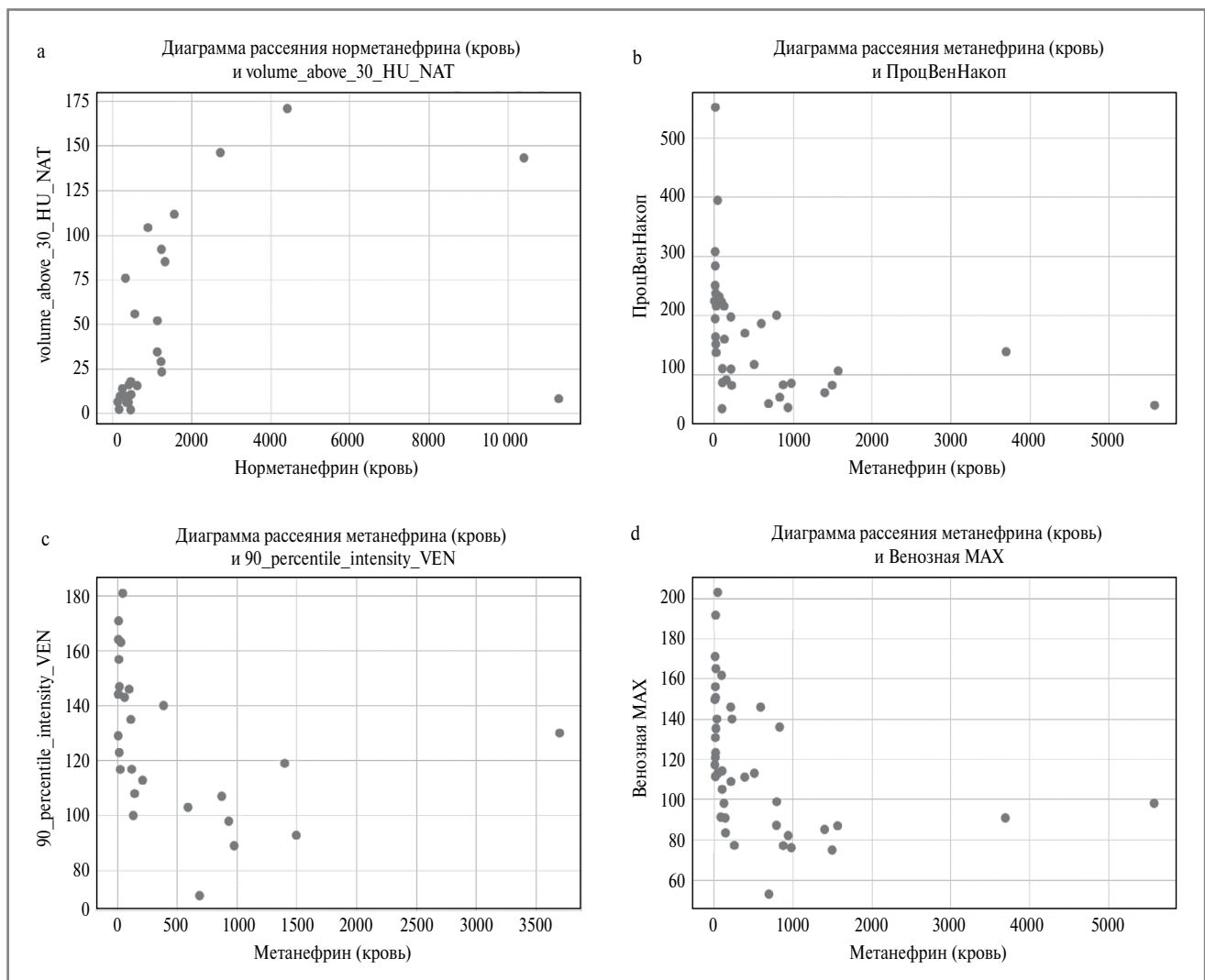


Рис. 7. Диаграммы корреляционного анализа уровня норметанефрина крови и объема функционирующей ткани опухоли с исключением зон распада, ПроцентВенНакоп, 90-го перцентиля рентгеновской плотности в VEN и максимальной плотности солидного компонента в VEN у пациентов с верифицированной ФХЦ/ПГ: случаи №32 (соответствует метастатической ФХЦ/ПГ) и 191 (неметастатическая ФХЦ) при этом резко выбиваются из общей картины.

Fig. 7. Diagrams of correlation analysis of the normetanephrine blood level and the volume of functioning tumor tissue excluding decay zones, percent of venous uptake, the 90th percentile of X-ray density in VEN and the maximum density of the solid component in VEN in patients with verified PCC/PG: cases No. 32 (corresponds to metastatic PCC/PG) and 191 (non-metastatic PCC) significantly stand out.

Таблица 7. Результаты логистического регрессионного анализа

Table 7. Results of logistic regression analysis

Признак	Коэффициент (95% ДИ)	Отношение шансов (95% ДИ)	p-value
Intercept	-4,318 (-6,210--2,427)	0,013 (0,002–0,088)	<0,001
ОтсроченнаяМАХ	0,019 (0,001–0,050)	1,019 (1,001–1,037)	0,034
МАХразмер	0,031 (0,012–0,050)	1,032 (1,012–1,052)	0,002

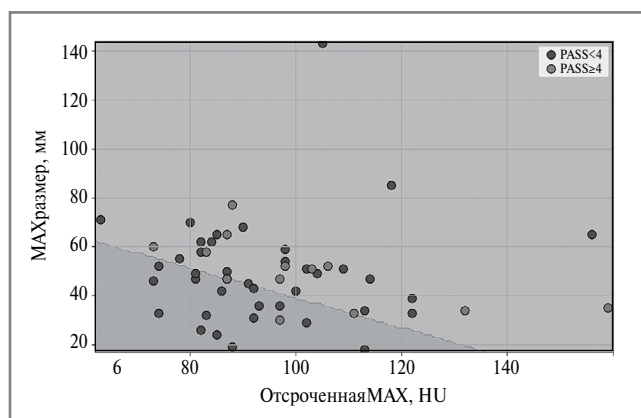


Рис. 8. Разделение ФХЦ на классы согласно шкале PASS в зависимости от значений МАХразмер образований и ОтсроченнаяМАХ, светло-серым выделена область, характерная для ФХЦ с баллами PASS≥4, темно-серым – для PASS<4.

Fig. 8. Division of pheochromocytomas into classes according to the PASS scale depending on the values of the maximum size of masses and maximum density in the delayed phase of CT, light grey indicates the area characteristic of pheochromocytomas with PASS scores ≥4, dark grey – for PASS<4.

Обсуждение

В настоящее время ФХЦ/ПГ рассматривается как злокачественная нейроэндокринная опухоль, обладающая метастатическим потенциалом. В рутинной клинической практике существует насущная потребность спрогнозировать риск агрессивного клинического течения ФХЦ/ПГ и определить тактику ведения конкретного пациента. Эффективных инструментов для решения этой задачи в мировой практике до сих пор не существует.

Заболеваемость ФХЦ и ПГ колеблется от 2 до 8 случаев на 1 млн, в свою очередь распространенность составляет от 1:2500 до 1:6500 по данным различных исследований. Пик заболеваемости приходится на 3–5-е десятилетия жизни, и около 20% случаев – на пациентов детского возраста. В наше исследование включены 127 пациентов, медианный возраст которых составил 49,7 года, что в целом соответствует данным ранее опубликованных исследований, не включающих лиц моложе 18 лет [13]. Среди представленной выборки явно преобладали женщины (соотношение ~4:1).

Преобладающим симптомом ФХЦ/ПГ является АГ, однако не все пациенты предъявляют жалобы на повышение артериального давления. Среди наших пациентов у 4% сохранялась стойкая нормотензия, и обращение в медицинскую организацию вызывалось выявлением объемного образования при КТ. При анализе возможных корреляций между лабораторными показателями, инструментальными данными и клиническими проявлениями (АГ, нарушения углеводного обмена, дислипидемия и атеросклероз БЦА)

статистически значимой связи не выявлено, что может быть обусловлено методологическими факторами (например, недостаточным размером выборки), многофакторностью указанных патологических состояний, индивидуальной вариабельностью, компенсаторными механизмами организма и влиянием сторонних факторов, таких как образ жизни пациента.

В ходе исследования рентгеновской плотности, характерной для ФХЦ/ПГ при нативном исследовании, медианная нативная плотность и межквартильный интервал составили 36,1 [32,4; 39,7] HU. В ретроспективном исследовании E. Buitenwerf и соавт., включившем 222 морфологически верифицированных случая ФХЦ/ПГ, лишь в 1 случае зафиксирована низкая нативная плотность [14]. Схожие результаты представлены в работе L. Canu и соавт., где среди 376 катехоламин-продуцирующих опухолей только в 2 случаях отмечалась низкая нативная плотность [15]. В ходе нашего исследования не выявлено ни одного случая образования с нативной плотностью <10 HU, медиана минимальной плотности образования составила 20 HU [14; 31]. Таким образом, исследование уровня метанефринов при образованиях с низкой нативной плотностью представляется нецелесообразным.

При дальнейшем анализе категориальных данных получили, что имеется статистически значимая связь между типом секреции и процентами венозного и артериального накопления, 90-м перцентилем рентгеновской плотности солидного компонента опухоли в VEN. Получено, что образования с изолированным норметанефриновым типом секреции копят больше KB в ART и VEN по сравнению с другими группами. Так, медиана ПроцАртНакоп и межквартильный интервал для изолированного норметанефринового типа секреции составили 208% [121,6; 339], а для остальных типов секреции медиана лежит в диапазоне от 68,4 до 116,6%. В свою очередь медиана ПроцВенНакоп и межквартильный интервал для изолированного норметанефринового типа секреции – 193,4% [123,6; 253,4%], а для остальных типов секреции варьирует от 87,6 до 110%. В результате корреляционного анализа выявлены положительные умеренные корреляции между уровнем норметанефрина крови и объемом функционирующей опухолевой ткани без зон распада.

В нескольких предыдущих исследованиях сообщалось о положительной корреляции между размером опухоли и концентрацией катехоламинов [16–18]. В данном исследовании помимо оценки размера/диаметра опухоли и уровня метанефринов в плазме крови/24 ч в моче (получена слабая положительная корреляция $r=0,132$, $p=1,000$ между максимальным линейным размером и уровнем метанефринов в плазме крови, положительная корреляция $r=0,397$, $p<0,001$ между максимальным линейным размером и уровнем метанефринов в моче) сделан акцент на объеме «функциональной ткани», в том числе при ФХЦ/ПГ с некротическими или кистозными изменениями. Получена прямая связь между объемом «функциональной ткани» по данным КТ и уровнем норметанефрина в крови.

Проанализированы также корреляции между размером ФХЦ/ПГ и наличием некрозов, выявлена связь между максимальным линейным размером образования и наличием/отсутствием некрозов: медиана и межквартильный интервал для опухолей с некрозами – 56,0 (43,0–70,5) мм, для опухолей без некрозов – 36,0 (30,0–49,0) мм. Предполагаемыми этиологическими факторами обширного некроза ФХЦ/ПГ в ранее зарегистрированных наблюдениях являются: интратуморальное кровоизлияние; медикаментозная гипотония, индуцированная применением фентоламина; эмболический инфаркт; повышенное внутрикапсулярное давление, обусловленное злокачественной трансформацией опухоли; а также катехоламин-зависимая вазоконстрикция [19]. По данным литературы, описаны случаи обширного некроза ФХЦ/ПГ, при котором наблюдалась спонтанная ремиссия катехоламинового криза еще до хирургического удаления опухоли [19, 20]. Уменьшение количества ткани ФХЦ/ПГ способно приводить к снижению выработки катехоламинов и, соответственно, нормализации уровней метанефринов и норметанефринов в крови, что может создать дополнительные трудности в диагностике.

При оценке злокачественного потенциала ФХЦ/ПГ на данный момент достоверно доказана лишь связь между частотой встречаемости метастатических ФХЦ/ПГ и наличием определенных мутаций генов. В работе S. Nölting и соавт. предложено делить ФХЦ/ПГ на 3 специфических кластера на основании наличия зародышевых или соматических мутаций, которые в том числе отражают клинические, биохимические и визуализационные признаки. Кластеры 1A и 1B (мутации – *SDHx*, *FH*, *MDH2* и др.), связанные с псевдогипоксией, имеют в основном вненадпочечниковую локализацию, норадренергический биохимический фенотип с тенденцией к устойчивой гипертензии. Опухоли, относящиеся к кластеру 2 (киназному), имеют адренергический биохимический фенотип с периодической секрецией катехоламинов, сопровождающейся эпизодическими симптомами АГ. К ним относят *RET*, *NF1*, *HRAS*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR1* и др. Метастатический риск ФХЦ/ПГ, относящихся к кластеру 2, низок и чаще связан с образованиями надпочечниковой локализации. Последний, кластер 3, связан с сигнализацией Wnt-сигнального пути. Кластеры 1 и 3 демонстрируют более агрессивный фенотип с более высоким метастатическим риском по сравнению с кластером 2. Зародышевые мутации гена *SDHB* рассматриваются как один из ключевых факторов риска развития метастатической ФХЦ/ПГ, частота которой в ряде исследований достигает 50–90%. Эти мутации ассоциируются с более агрессивным течением опухолевого процесса. Пациенты со злокачественными *SDHB*-позитивными ФХЦ/ПГ демонстрируют более низкую общую выживаемость (вероятность 5-летней выживаемости составляет 0,36, относительный риск – 2,6; $p=0,019$) по сравнению с больными, страдающими злокачественными формами ФХЦ/ПГ, не связанными с *SDHB*-мутациями [21]. В одном из ретроспективных обзоров установлено, что у взрослых пациентов с мутациями *SDHB* показатели выживаемости статистически значимо ниже по сравнению с пациентами со спорадическими формами заболевания [22]. Метастатический риск ФХЦ/ПГ, относящихся к кластеру 2, низок, а мутации *RET*, *NF1*, *TMEM127* и *MAX* почти исключительно связаны [5].

При анализе связей между наличием герминальной мутации и иных характеристик, в том числе и клинико-лабораторных, можно отметить лишь связь с объемом функционально активной ткани без зон распада ($p=0,010$ без поправки Бонферрони), которая, однако, не является

значимой с учетом поправки на множественную проверку гипотез. Также проведена оценка характера секреции метанефрина/норметанефрина у пациентов, которым проведен генетический анализ. Среди 29 пациентов с установленным синдромом множественной эндокринной неоплазии 2a-типа 20 имели смешанный тип секреции, 7 – преимущественно метанефриновый, 1 – изолированно метанефриновый, 1 – преимущественно норметанефриновый. В работах М.Ю. Юкиной и соавт., M. Gild и соавт., G. Eisenhofer и соавт. продемонстрированы результаты, где в большинстве случаев синдром множественной эндокринной неоплазии 2a-типа ассоциирован с преобладанием уровня метанефрина ($p<0,00001$), что с высокой долей вероятности обусловлено незначительной выборкой в нашем исследовании. Ни у одного пациента с мутацией *RET* не выявлено изолированного норметанефринового типа секреции в отличие от 2 пациентов с верифицированным VHL-синдромом, что соответствует данным отечественных и зарубежных исследований [23–25].

В настоящее время в Российской Федерации генетическое тестирование проводится в первую очередь с учетом клинических особенностей пациента, таких как семейный анамнез заболевания, возраст начала заболевания, наличие множественных или двусторонних опухолей. В мировом сообществе от данной концепции начинают отказываться в пользу того, что все пациенты с ФХЦ/ПГ направляются на клиничко-генетическое тестирование, так как обнаруженные мутации (как зародышевой, так и соматической) имеют важное значение для наблюдения и мониторинга пациентов и их семей. Отсутствие возможности проведения генетического исследования обусловлено в первую очередь значительными финансовыми затратами, особенно при необходимости анализа широкой панели генов. Идея кластеризации ФХЦ/ПГ на основе данных лучевой диагностики с последующим определением приоритетных генов для тестирования является весьма перспективной задачей. Вместо генетического тестирования всех пациентов можно будет тестировать только тех, кто попадает в определенный кластер с высоким риском наличия конкретной генетической мутации с учетом данных топических методов диагностики, клинической картины. В нашем исследовании генетическое тестирование проведено для 55 из 230 случаев. Размер выборки пациентов на данном этапе нашего исследования недостаточен для выявления статистически значимых ассоциаций и является предметом будущих работ в данной области.

Во второй части нашей работы в результате исследования на имеющейся выборке получено, что имеется связь между разделением ФХЦ на опухоли с низким и высоким риском агрессивного клинического течения согласно шкале PASS с лабораторными данными и характеристиками изображений КТ.

В зарубежной литературе также имеются работы по исследованию связи между данными КТ и гистопатологическими характеристиками. Так, в работе A. De Leo и соавт. [26] проводилась оценка степени злокачественности ФХЦ согласно шкале PASS на основе текстового анализа КТ-изображений с КУ на выборке из 30 пациентов. Для оценки связи между признаками и данными гистопатологии применялся многофакторный регрессионный анализ. Получено, что коэффициент детерминации в модели определения категории согласно шкале PASS равнялся всего $R^2=0,182$ с объемом образования. Также в публикации F. Crimi и соавт. [27], где анализировались КТ-снимки 17 пациентов с ФХЦ, проводилось исследование различий

в распределениях значений текстурных признаков для случаев с $PASS > 4$ и $PASS \geq 4$. Получено, что имеется группа текстурных признаков со значимыми различиями в распределениях согласно тесту Манна–Уитни с уровнем значимости 0,05 для анализируемых категорий согласно шкале $PASS$ – признак $Gray\ Level\ Nonuniformity$ на основе матрицы $GLSZM$ в NAT и признаки $Gray\ Level\ Non\ Uniformity$, $Run\ Length\ Nonuniformity$ на основе матрицы $GLRLM$ в VEN . Однако важно отметить, что приведенные публикации оперируют небольшой выборкой.

В рамках данного исследования установлено, что текстурный анализ изображений КТ позволяет прогнозировать разделение ФХЦ на группы согласно шкале $PASS$ со значениями $AUC\ 0,647$ (95% ДИ $0,471–0,797$), чувствительности – $0,923$ ($0,727–1,000$), специфичности – $0,400$ ($0,250–0,548$), $PPV – 0,333$ ($0,176–0,500$), $NPV – 0,941$ ($0,800–1,000$).

Несмотря на полученные результаты, на данный момент согласно современной концепции ФХЦ/ПГ не подразделяются на доброкачественные и злокачественные/метастатические, поскольку предполагается, что все опухоли данного типа обладают метастатическим потенциалом. Однако сама предложенная методология демонстрирует перспективы для неинвазивной оценки морфологических характеристик ФХЦ при условии дальнейшего развития и адаптации методов анализа данных.

Заключение

В работе представлены результаты ретроспективного одноцентрового исследования, направленного на оценку клинических особенностей, лабораторных и инструментальных анализов у пациентов с ФХЦ/ПГ. В пилотном проекте проведено изучение текстурных признаков КТ-изображений с КУ для анализа характеристик ФХЦ.

Полученные результаты подчеркивают наличие связи между патоморфологическими данными и совокупностью лабораторных данных и характеристик изображений КТ, однако на данный момент шкала $PASS$, несмотря на широкое использование в клинической практике, не позволяет клиницистам персонифицировать поход к ведению пациентов. Полученные результаты подчеркивают необходимость использования альтернативных классификационных шкал для оценки агрессивности ФХЦ. Перспективным представляется анализ генетических особенностей данных пациентов, их принадлежности к группе риска агрессивного клинического течения с учетом генетической му-

тации и признаков КТ-изображений с КУ. Исследование подтверждает важность дальнейшей разработки методов текстурного анализа, которые могут повысить точность дооперационной диагностики.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол №20 от 13.11.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Endocrinology (Minutes No. 20 dated 13.11.2024). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АКВ – абсолютный коэффициент вымывания
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АртериальнаяМАХ – максимальная плотность в артериальную фазу компьютерной томографии
БЦА – брахиоцефальная артерия
ВенознаяМАХ – максимальная плотность в венозную фазу компьютерной томографии
ДИ – доверительный интервал
КВ – контрастное вещество
КТ – компьютерная томография
КУ – контрастное усиление
МАХразмер – максимальный размер
ОКВ – относительный коэффициент вымывания
ОтсроченнаяМАХ – максимальная плотность в отсроченную фазу компьютерной томографии

ПГ – параганглиома
ПДТ1 – ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона
ПроцАртНакоп – процент накопления контрастного вещества в артериальную фазу исследования
ПроцВенНакоп – процент накопления контрастного вещества в венозную фазу исследования
ФХЦ – феохромоцитома
Арт – артериальная фаза компьютерной томографии
Дел – отсроченная фаза компьютерной томографии
NAT – нативная фаза компьютерной томографии
NPV (Negative Predictive Value) – отрицательная прогностическая ценность
PPV (Positive Predictive Value) – положительная прогностическая ценность
VEN – венозная фаза компьютерной томографии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. DOI:10.1210/jc.2014-1498
- Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:20420188231207544. DOI:10.1177/20420188231207544
- Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Vol. 8. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int>. Accessed: 22.01.2025.
- Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev.* 2022;43(2):199-239. DOI:10.1210/endrev/bnab019
- Snezhkina A, Pavlov V, Dmitriev A, et al. Potential biomarkers of metastasizing paragangliomas and pheochromocytomas. *Life (Basel).* 2021;11(11):1179. DOI:10.3390/life11111179
- Thompson LD. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(5):551-66. DOI:10.1097/00000478-200205000-00002
- Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:405-14. DOI:10.1530/ERC-13-0494
- Pierre C, Agopianz M, Brunaud L, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. *Virchows Arch.* 2019;474(6):721-34. DOI:10.1007/s00428-019-02553-5
- Cho YY, Kwak MK, Lee SE, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery.* 2018;164(3):511-17. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.001
- Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, et al. Predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma: a comparison of PASS and GAPP scoring systems. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):e4661-70. DOI:10.1210/clinem/dgaa608
- Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas: a meta-analysis and systematic review. *Cancers (Basel).* 2019;11(2):225. DOI:10.3390/cancers11020225
- Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):159-68. DOI:10.14744/SEMB.2020.18794
- Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: A multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2018;5(178):431-7. DOI:10.1530/EJE-18-0006
- Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):312-8. DOI:10.1210/jc.2018-01532
- Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: A study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect.* 2018;7:186-92. DOI:10.1530/EC-17-0321
- Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2009;209:727-32. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.022
- Eisenhofer G, Lenders JW, Goldstein DS, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clin Chem.* 2005;51:735-44. DOI:10.1373/clinchem.2004.045484
- Ohara N, Uemura Y, Mezaki N, et al. Histopathological analysis of spontaneous large necrosis of adrenal pheochromocytoma manifested as acute attacks of alternating hypertension and hypotension: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):279. DOI:10.1186/s13256-016-1068-3
- Mohamed HA, Aldakar MO, Habib N. Cardiogenic shock due to acute hemorrhagic necrosis of a pheochromocytoma: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol.* 2003;19:573-6.
- Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3822-8. DOI:10.1210/jc.2007-0709
- Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an National Institutes of Health study. *Endocr Pract.* 2016;22(3):302-14. DOI:10.4158/EP15725.OR
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. *Проблемы эндокринологии.* 2013;59(3):19-26 [Iukina Mlu, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(3):19-26 (in Russian)].
- Gild ML, Do K, Tsang VHM, et al. Pheochromocytoma in MEN2. Recent Results. *Cancer Res.* 2025;223:211-35. DOI:10.1007/978-3-031-80396-3_8
- Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1999-2008. DOI:10.1210/jcem.86.5.7496
- De Leo A, Vara G, Paccapelo A, et al. Computerized tomography texture analysis of pheochromocytoma: relationship with hormonal and histopathological data. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(10):1935-44. DOI:10.1007/s40618-022-01826-2
- Crimi F, Agostini E, Toniolo A, et al. CT texture analysis of adrenal pheochromocytomas: a pilot study. *Curr Oncol.* 2023;30(2):2169-77. DOI:10.3390/curroncol30020167

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2025



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность пробиотика AntiAGE-Biom в коррекции метаболических нарушений у лиц с сахарным диабетом 2-го типа

Е.А. Шестакова^{✉1,2}, А.В. Носова¹, Ф.Х. Дзгоева¹, С.А. Нурмамедова¹, Н.В. Фролкова¹, Е.Е. Мишина¹, М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Несмотря на наличие широкого спектра сахароснижающей терапии, многие пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) не достигают оптимального контроля гликемии. В связи с этим существует необходимость разработки дополнительных методов контроля СД 2, в том числе направленных на регуляцию кишечного микробиома.

Цель. Изучить возможность коррекции метаболических показателей у пациентов с СД 2 при приеме пробиотика AntiAGE-Biom в течение 3 мес.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое одноцентровое исследование. Пациенты с СД 2 с удовлетворительным контролем гликемии (гликированный гемоглобин – $HbA_{1c} < 7,5\%$), не требующим интенсификации сахароснижающей терапии, рандомизированы в группы приема AntiAGE-Biom и плацебо. Исходно и через 3 мес лечения оценивали уровни HbA_{1c} (первичную конечную точку), антропометрические показатели, включая композиционный состав тела, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (дополнительные конечные точки).

Результаты. В исследование включены 40 пациентов с СД 2 ($n=20$ в каждой группе). В группе пациентов, получающих AntiAGE-Biom, отмечена тенденция к снижению HbA_{1c} , не достигшая статистической значимости. Через 3 мес приема пробиотика улучшился композиционный состав тела, а именно снизились процентное содержание жира в подгруппе пациентов с исходным $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ и у мужчин, кроме того, у мужчин увеличилась масса скелетной мускулатуры и тощей массы в сегменте «туловище» ($p < 0,05$).

Заключение. Пробиотик AntiAGE-Biom способствует стабилизации метаболического контроля и статистически значимому улучшению композиционного состава тела у больных СД 2 при исходном значении $HbA_{1c} < 7,5\%$.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, пробиотик, *Lactococcus lactis* KF-140, конечные продукты гликирования, кишечная микробиота, композиционный состав тела

Для цитирования: Шестакова Е.А., Носова А.В., Дзгоева Ф.Х., Нурмамедова С.А., Фролкова Н.В., Мишина Е.Е., Шестакова М.В. Эффективность пробиотика AntiAGE-Biom в коррекции метаболических нарушений у лиц с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2025;97(10):859–866. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203462

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

The effect of AntiAGE-Biom probiotic on metabolic features in individuals with type 2 diabetes

Ekaterina A. Shestakova^{✉1,2}, Anastasiia V. Nosova¹, Fatima Kh. Dzgoeva¹, Sabina A. Nurmamedova¹, Nadezhda V. Frolkova¹, Ekaterina E. Mishina¹, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Despite the variety of antidiabetic therapies, many patients with type 2 diabetes (T2D) do not achieve optimal glycemic control. Therefore, there is a need to develop additional methods for managing T2D, including ones that regulate the gut microbiome.

Aim. To assess the effect of AntiAGE-Biom probiotic on metabolic parameters in T2D patients during 3 months of therapy.

Materials and methods. A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center study included patients with T2D with glycated hemoglobin – $HbA_{1c} < 7,5\%$ on stable antidiabetic therapy. Patients were randomized into groups receiving AntiAGE-Biom and placebo. The primary endpoint was the change in HbA_{1c} from baseline, secondary endpoints included the dynamics in biochemical and anthropometric parameters, body composition, as well as HOMA-IR index.

Results. The study included 40 patients with T2D ($n=20$ in each group). There was a trend towards a decrease in HbA_{1c} in AntiAGE-Biom group, that did not reach statistical significance. The use of the probiotic improved the body composition after 3 months: reduced the percentage of fat in men and a subgroup of patients with an initial $HbA_{1c} \geq 6.5\%$; also increased skeletal muscle mass and lean mass in the trunk segment in men ($p < 0,05$).

Conclusion. AntiAGE-Biom probiotic helps to maintain metabolic control and significantly improve body composition in T2D patients with initial $HbA_{1c} < 7.5\%$.

Keywords: type 2 diabetes, probiotic, *Lactococcus lactis* KF-140, advanced glycation end products, gut microbiota, body composition

For citation: Shestakova EA, Nosova AV, Dzgoeva FKh, Nurmamedova SA, Frolkova NV, Mishina EE, Shestakova MV. The effect of AntiAGE-Biom probiotic on metabolic features in individuals with type 2 diabetes. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(10):859–866. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203462

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шестакова Екатерина Алексеевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова», проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: katiashestakova@mail.ru

Носова Анастасия Вячеславовна – врач-диетолог ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

[✉]Ekaterina A. Shestakova. E-mail: katiashestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6612-6851

Anastasiia V. Nosova. ORCID: 0009-0002-4590-644X

Введение

Основой ведения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) является модификация образа жизни, включающая рациональное питание и физическую активность [1]. Ограничение потребления высококалорийных продуктов, простых углеводов ставит задачу снизить не только массу тела (МТ) пациента, но и уровень гликемии. Долгосрочная цель лечения больных СД 2 – снижение числа осложнений данного заболевания.

Несмотря на очевидную пользу диетологических рекомендаций, их выполнение является сложной задачей для пациента. В связи с этим проводится поиск иных методов модифицирования рациона пациента для обеспечения задач снижения МТ и управления СД 2.

В 2021 г. в странах Евразийского экономического союза зарегистрирована биологически активная добавка к пище AntiAGE-Biom, которая является источником пробиотических микроорганизмов (комплекса лакто- и бифидобактерий), а также витаминов В₁ и В₆, цинка. В состав AntiAGE-Biom входят *Lactococcus lactis* (штамм KF 140), *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*. Согласно литературе штамм *L. lactis* KF 140, выделенный из традиционного корейского ферментированного продукта кимчи, может влиять на детоксикацию конечных продуктов гликирования (КПГ). В клиническом испытании у лиц с исходно высоким уровнем карбоксиметилилина (КМЛ), являющегося одним из КПГ, отмечено снижение КМЛ на фоне получения в течение 26 дней продукта с *L. lactis* KF 140 [2].

Цель исследования – изучить возможность коррекции метаболических показателей при приеме пробиотика AntiAGE-Biom в течение 3 мес.

Материалы и методы

В 2023–2025 гг. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Критерии включения:

- мужчины и женщины от 30 до 75 лет включительно;
- диагноз СД 2;
- гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 6\%$ и $< 7,5\%$;
- индекс МТ (ИМТ) ≥ 27 кг/м² и < 35 кг/м²;
- пероральная сахароснижающая терапия в стабильной дозе в течение 3 мес и более до включения в исследование, не требующая, по мнению исследователя, коррекции;
- подписанное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии неключения:

- участие в любом другом клиническом исследовании менее чем за 3 мес до рандомизации;
- клиренс креатинина < 60 мл/мин/1,73 м²;

- алкоголизм или злоупотребление/зависимость от психоактивных веществ в течение последних 5 лет, предшествующих дню скрининга;
- наличие в настоящее время или в анамнезе злокачественных новообразований в течение 5 лет до дня скрининга;
- инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки в течение 90 дней до дня проведения скрининга;
- нарушения функции печени, включая повышение активности «печеночных» ферментов, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ), в 2,5 раза и выше верхней границы нормы;
- обширные хирургические процедуры, затрагивающие желудок или тонкий кишечник, потенциально влияющие на всасывание лекарственных препаратов и/или питательных веществ, по мнению исследователя, в анамнезе;
- использование биологически активных добавок, специализированных диетических (профилактических и лечебных) продуктов менее чем за 4 нед до скрининга;
- прием антибиотиков менее чем за 4 нед до начала исследования;
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы;
- беременность и период лактации, а также невозможность использования надежных средств контрацепции у женщин детородного возраста;
- любое нарушение здоровья, которое, по мнению исследователя, может ставить под угрозу безопасность пациента или повлиять на соблюдение требований протокола.

Дизайн исследования

Исследование включало такие периоды, как скрининг, рандомизация, период лечения (3 мес). В рамках исследования проведены 3 визита. Состав процедур на каждом из визитов представлен в табл. 1.

Пациенты, соответствующие критериям протокола, включены в исследование при подписании информированного согласия.

После процедуры рандомизации с помощью генератора случайных чисел пациенты распределены в группы А и Б, в которых они получали AntiAGE-Biom или плацебо в саше. Ни пациент, ни исследователь не знали о составе продукта, выдаваемом в группах А или Б. Состав продукта, получаемого в группах А и Б, расшифровывали после проведения статистической обработки результатов исследования.

Состав исследуемого пробиотика AntiAGE-Biom: *L. lactis* KF 140, *B. longum* 4C00001050, *L. acidophilus* LA-14 SD5212, *L. casei* LC-11(R) SD5213, цинка оксид, тиамина гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид, очищенная мальтоза,

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна – канд. мед. наук, зав. отд. по оказанию диетологической помощи ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Нурмамедова Сабина Адалетовна – ординатор-диетолог ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Фролкова Надежда Викторовна – аспирант ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Мишина Екатерина Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института диабета, зам. дир. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

Fatima Kh. Dzgoeva. ORCID: 0000-0002-7314-9063

Sabina A. Nurmamedova. ORCID: 0009-0002-7153-6681

Nadezhda V. Frolkova. ORCID: 0009-0001-6204-4231

Ekaterina E. Mishina. ORCID: 0000-0002-5371-8708

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Таблица 1. Процедуры исследования
Table 1. Procedures during the study

	Период наблюдения		
	скрининг	рандомизация	завершение исследования (3 мес)
Визит	1	2	3
Подписанное информированное согласие	v		
Оценка критериев отбора	v	v	
Демографические данные и анамнез	v		
Предшествующая и сопутствующая терапия	v	v	
Физическое исследование, включая определение роста, МТ, ИМТ	v	v	v
HbA _{1c}	v	v	v
Биохимический и гормональный анализы крови		v	v
Биоимпедансометрия		v	v
Назначение терапии и выдача препаратов		v	
Возврат упаковок препаратов и оценка комплаентности			v
Оценка изменений сопутствующей терапии		v	v
Оценка НЯ			v
Взятие образца кала*		v	v

*Образцы кала для исследования кишечной микробиоты (анализ находится в работе, не представлен в данной статье).

ксилит Е967, фруктоолигосахарид, галактоолигосахарид, диоксид кремния Е551.

Состав плацебо: очищенная мальтоза, ксилит Е967, диоксид кремния Е551.

Режим дозирования препаратов был одинаковым в обеих группах – 1,5 мг пробиотика/плацебо натощак, за 30 мин до еды и приема других препаратов, запивая 100 мл воды. При пропуске приема препарата утром рекомендован прием до следующего приема пищи (выдержать не менее 2,5 ч от последнего приема пищи). Всем пациентам рекомендован прием 2000 МЕ колекальциферола в сутки.

Нежелательные явления (НЯ) оценивали в ходе опроса пациентов на визите 3.

Первичная и дополнительные конечные точки

Первичная конечная точка – изменение уровня HbA_{1c} через 3 мес после начала приема пробиотика/плацебо. К дополнительным конечным точкам относили антропометрические (МТ, ИМТ, параметры биоимпедансометрии) и лабораторные показатели.

Лабораторное обследование

Лабораторное обследование проведено в лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова». Венозную кровь брали натощак. Биохимические показатели в сыворотке крови определяли на анализаторе Architect c4000 («Abbott Diagnostics», «Abbott Park», IL, США) стандартными наборами производителя, HbA_{1c} – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (Bio Rad). Данный метод сертифицирован NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program). Инсулин, С-пептид исследовали на иммунохимическом анализаторе COBAS 6000.

Расчетные показатели

ИМТ рассчитывали по формуле: МТ (кг) / рост (м²).
Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) вычисля-

ли по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5.

Инструментальное обследование

Для оценки процентного содержания жира, массы скелетной мускулатуры, тощей массы в сегменте «туловище» проводили биоимпедансометрию натощак (InBody).

Статистический анализ

Для обработки данных использовали программу Statistica 13.3. Результаты количественных переменных представляли в виде медиан и межквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили) – Me [Q1; Q3], качественные данные – в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для сравнения данных двух независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. При анализе зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона. Проводили анализ в подгруппах пациентов, разделенных по полу и исходному уровню HbA_{1c}. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

В исследование включены 40 пациентов (n=20 в каждой группе). Исходные характеристики пациентов в обеих подгруппах представлены в табл. 2.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по большинству демографических, антропометрических и лабораторных параметров, за исключением возраста (пациенты контрольной группы были моложе) и содержания липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (меньше в группе AntiAGE-Biom).

Сахароснижающая терапия представлена любыми пероральными препаратами и/или агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в монотерапии или в комбинации. Лечение в течение 3 мес наблюдения, согласно дизайну исследования, не меняли.

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов
Table 2. Baseline characteristics

Параметр	Группа AntiAGE-Biom (n=20)	Группа контроля (n=20)	p
Возраст, лет	64 [59; 68]	58 [50; 64]	0,0395
Пол, муж., абс. (%)	13 (65)	10 (50)	0,3373
МТ, кг	94,1 [89,5; 108,1]	89,5 [81,1; 97,5]	0,0962
ИМТ, кг/м²	32,5 [30,6; 35,5]	30,4 [28,0; 34,0]	0,0565
HbA _{1c} , %	6,7 [6,5; 7,1]	6,6 [6,4; 6,8]	0,2596
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,9 [6,5; 7,4]	7,3 [6,3; 8,3]	0,3939
Креатинин, мкмоль/л	79,6 [67,5; 89,7]	73,8 [67,3; 77,6]	0,1850
АСТ, Ед/л	20,2 [15,8; 26,1]	19,9 [16,0; 22,4]	0,6949
АЛТ, Ед/л	24,5 [18,9; 40,1]	24,2 [19,4; 31,3]	0,8604
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,7; 5,5]	5,5 [3,9; 5,9]	0,1477
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [1,8; 3,1]	2,9 [2,2; 3,7]	0,1333
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,3 [1,0; 1,4]	0,0215
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,8]	1,7 [1,2; 2,4]	0,1846
Кальций общий, ммоль/л	2,4 [2,3; 2,5]	2,4 [2,3; 2,5]	0,7866
Альбумин, г/л	45,4 [44,2; 46,7]	44,8 [44,1; 46,8]	0,7247
Билирубин общий, мкмоль/л	12,3 [9,1; 14,9]	11,6 [9,0; 15,2]	0,7557
Мочевая кислота, мкмоль/л	363,6 [292,5; 416,6]	336,3 [293,1; 403,6]	0,7557
Железо, мкмоль/л	16,9 [13,7; 19,3]	16,4 [15,5; 18,0]	0,8924
С-пептид, нг/мл	4,0 [3,0; 5,0]	3,2 [2,7; 4,1]	0,0989
НОМА-IR	6,5 [3,9; 10,3]	4,9 [3,5; 6,8]	0,1404
Курение, абс. (%)	5 (25)	3 (15)	0,4292
Процентное содержание жира, %	34,5 [27,9; 42,0]	35,5 [27,9; 42,0]	0,3301
Масса скелетной мускулатуры, кг	29,7 [25,9; 39,8]	29,7 [25,9; 39,8]	0,6750
Тощая масса в сегменте «туловище», кг	25,4 [23,1; 32,2]	25,4 [23,1; 32,2]	0,4818

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности. Использованы критерий Манна–Уитни для количественных признаков (представлены медианы [Q1; Q3]), χ^2 Пирсона для качественных признаков (приведены абсолютные и относительные, %, частоты). Здесь и далее в табл. 3: n – число пациентов с указанным в анкете признаком.

Оценка первичной и дополнительных конечных точек

Первичной конечной точкой исследования стало изменение уровня HbA_{1c} на фоне приема исследуемого пробиотика и плацебо (рис. 1).

Согласно результатам исследования в группе AntiAGE-Biom отмечена тенденция к снижению уровня HbA_{1c}, не достигшая статистической значимости. В группе плацебо динамики уровня HbA_{1c} не наблюдали.

Результаты изменения метаболических параметров, относящихся к дополнительным конечным точкам, представлены в табл. 3.

Значимой динамики дополнительных конечных точек в обеих группах не отмечено.

Пациенты не сообщали о развитии у них НЯ на всем протяжении исследования.

Анализ в подгруппах

Согласно дизайну исследования запланирован анализ показателей в подгруппах пациентов, разделенных по исходному уровню HbA_{1c} и полу.

Пациенты разделены по исходному уровню HbA_{1c} на подгруппы с HbA_{1c} ≥ 6,5% (n=15 – в группе AntiAGE-Biom,

n=13 – в группе плацебо) и HbA_{1c} < 6,5% (n=5 – в группе AntiAGE-Biom, n=7 – в группе плацебо).

Уровень HbA_{1c} в подгруппах оставался стабильным, за исключением подгруппы плацебо с исходным HbA_{1c} < 6,5%, где отмечена тенденция к росту HbA_{1c} (рис. 2).

Большинство метаболических параметров, оцененных в подгруппах пациентов с различным исходным уровнем HbA_{1c}, значимо не отличались. Исключение составили результаты биоимпедансометрии, представленные на рис. 3, а–с. В подгруппе пациентов с исходным HbA_{1c} ≥ 6,5%, принимающих пробиотик AntiAGE-Biom, отмечено значимое снижение процентного содержания жира за 3 мес наблюдения (рис. 3, а).

При разделении пациентов по полу (мужчины: n=13 – в группе AntiAGE-Biom, n=10 – в группе плацебо; женщины: n=7 – в группе AntiAGE-Biom, n=10 – в группе плацебо) значимой динамики HbA_{1c} не получено, отмечена тенденция к снижению в группе AntiAGE-Biom у женщин и в обеих контрольных группах (рис. 4).

При анализе результатов биоимпедансного исследования отмечена значимая динамика основных параметров: у мужчин, принимающих AntiAGE-Biom (рис. 5, а–с), наблюдали снижение процентного содержания жировой ткани, прирост мышечной ткани и тощей массы.

Таблица 3. Антропометрические и лабораторные параметры в группах AntiAGE-Biom и плацебо через 3 мес наблюдения
Table 3. Anthropometric and laboratory parameters in the AntiAGE-Biom and placebo groups after 3 months

Параметр	Группа AntiAGE-Biom (n=20)	p*	Группа контроля (n=20)	p*
МТ, кг	93,9 [88,3; 108,6]	0,6026	87,9 [80,3; 96,7]	0,8228
ИМТ, кг/м²	32,8 [30,1; 35,3]	0,6192	30,3 [27,8; 33,7]	0,6542
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,1 [6,4; 7,5]	0,7323	7,3 [6,5; 8,2]	0,7022
Креатинин, мкмоль/л	74,6 [71,0; 81,4]	0,3760	73,7 [67,0; 84,8]	0,3046
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2 [7,5; 14,5]	0,930	11,2 [9,6; 14,7]	0,2352
АСТ, Ед/л	20,0 [16,3; 22,7]	1,000	20,3 [15,8; 26,6]	0,6813
АЛТ, Ед/л	24,1 [17,8; 36,7]	0,7652	26,8 [18,4; 32,7]	0,8813
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,8; 6,1]	0,2397	4,8 [3,9; 6,0]	0,9839
ЛПНП, ммоль/л	2,5 [2,0; 3,0]	0,3760	2,8 [2,0; 3,8]	0,6580
ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,2]	0,4566	1,2 [1,1; 1,5]	0,8519
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,8; 3,9]	0,1126	1,4 [1,2; 1,8]	0,0759
Мочевая кислота, мкмоль/л	358,0 [295,6; 400,8]	0,6542	353,9 [319,2; 389,0]	0,0620
С-пептид, нг/мл	3,8 [3,0; 5,4]	0,7022	3,3 [2,6; 4,2]	0,9553
НОМА-IR	6,5 [4,5; 9,4]	0,8519	4,3 [3,5; 7,3]	0,5503
Процентное содержание жира, %	36,7 [33,1; 43,2]	0,1615	34,6 [27,3; 39,9]	0,0642
Масса скелетной мускулатуры, кг	35,5 [28,1; 39,1]	0,0762	30,1 [25,6; 40,4]	0,2111
Тощая масса в сегменте «туловище», кг	30,5 [24,6; 32,2]	0,1365	25,3 [22,5; 32,5]	0,1071

*Использован критерий Вилкоксона для сравнения указанных признаков с исходными значениями в каждой группе (см. табл. 1).

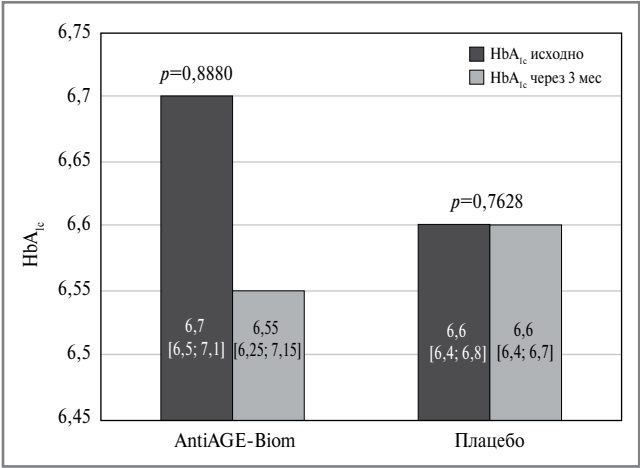


Рис. 1. Динамика HbA_{1c} в группах AntiAGE-Biom и плацебо за 3 мес наблюдения, %.

Fig. 1. HbA_{1c} change in AntiAGE-Biom and placebo groups during 3 months of the study, %.

Обсуждение

Компенсация СД 2 остается труднорешаемой задачей, несмотря на разнообразие сахароснижающей терапии. Более того, многие пациенты не используют возможности модификации образа жизни для достижения нормализации углеводного обмена (УО). Напротив, часто пациенты не стремятся соблюдать принципы гипокалорийного питания и адекватной физической активности, считая, что медикаментозная терапия способна самостоятельно обеспечить долговременную компенсацию заболевания. Приведенный тезис является неверным и подтверждается результатами анализа «Базы данных клинико-эпидемиологического мо-

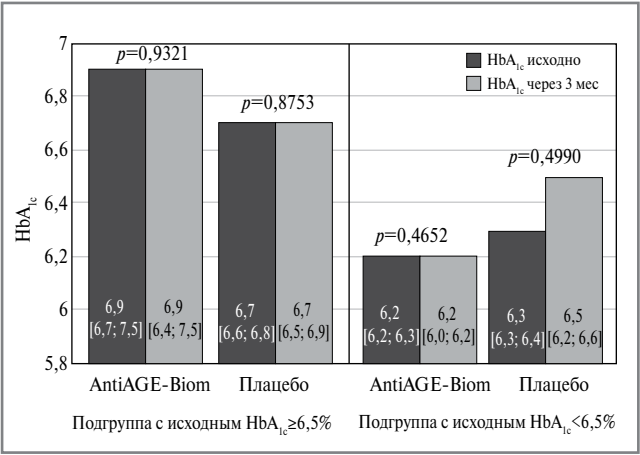


Рис. 2. Динамика HbA_{1c} в подгруппах пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} ≥6,5% и <6,5%, %.

Fig. 2. HbA_{1c} change in subgroups with HbA_{1c} ≥6,5% and <6,5%, %.

нитринга» (<https://www.diaregistry.ru>), говорящими об отсутствии прироста доли лиц с оптимальной компенсацией УО, несмотря на улучшение обеспечения пациентов самыми новыми лекарственными препаратами [3].

Таким образом, соблюдение диетологических, зачастую ограничительных, рекомендаций представляет сложность для пациента. В этих условиях важно направлять усилия на разработку продуктов, способных влиять на уровень гликемии, по возможности минимально ограничивая пищевые пристрастия пациента. Это возможно осуществить за счет применения пробиотических продуктов, так как

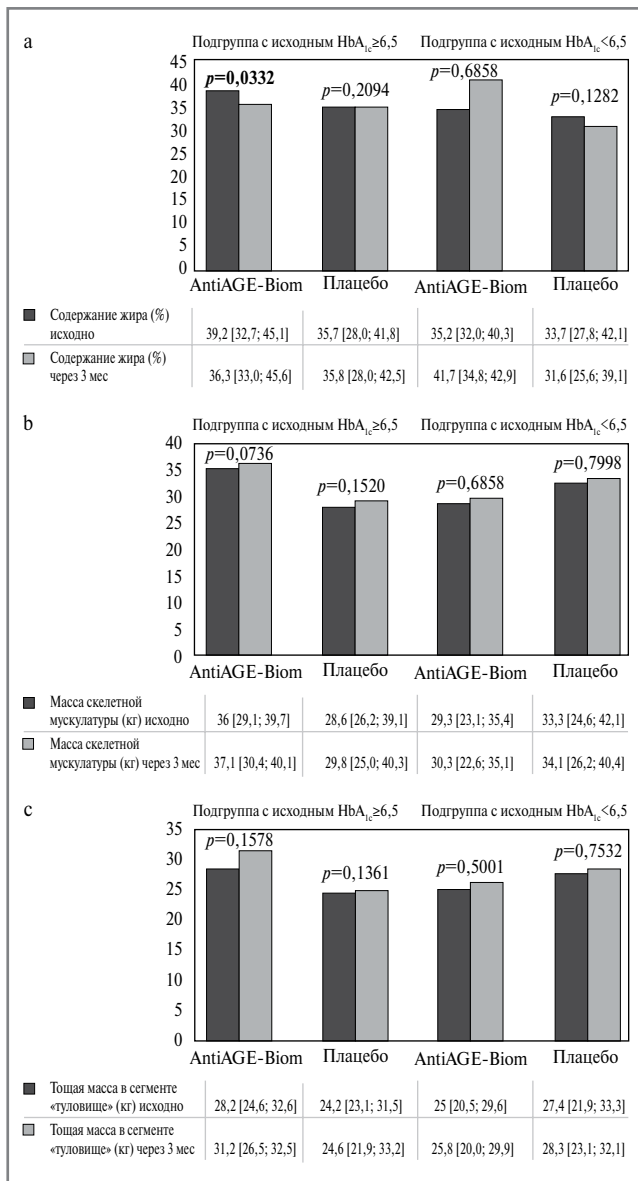


Рис. 3. Динамика показателей биоимпедансометрии в подгруппах пациентов с $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ и $< 6,5\%$:

а – процентного содержания жира; **б** – массы скелетной мускулатуры; **в** – тощей массы в сегменте «туловище».

Fig. 3. Body composition change in subgroups with $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ and $< 6,5\%$: a – body fat mass (%) change; b – skeletal muscle mass change; c – trunk lean mass change.

они способны влиять на метаболические процессы за счет модификации кишечной микробиоты [4].

Кишечная микробиота в течение последних десятилетий привлекает ученых как потенциальная мишень для воздействия у пациентов с ожирением и СД 2. Известны исследования, говорящие об эффективности трансплантации кишечной микробиоты от здоровых доноров лицам с метаболическими заболеваниями [5, 6]. Однако на практике необходимо доступное, эффективное и безопасное средство для модификации кишечной микробиоты с целью профилактики и замедления прогрессирования нарушений УО.

Исследования, посвященные изучению пробиотиков у пациентов с СД 2, имеют как положительные результаты

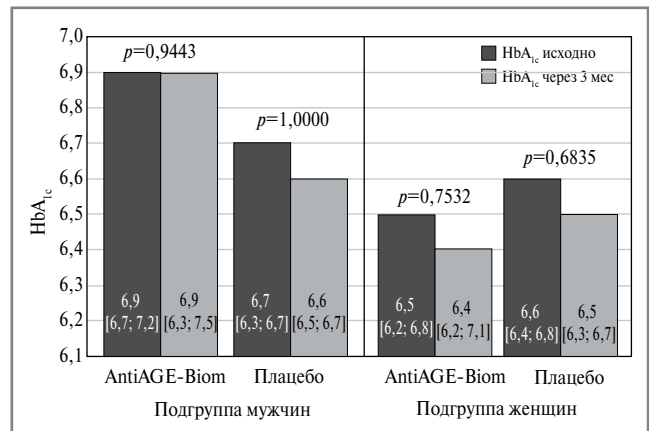


Рис. 4. Динамика HbA_{1c} в подгруппах мужчин и женщин, %.

Fig. 4. HbA_{1c} in men and women, %.

в виде улучшения контроля гликемии [7], так и нейтральные [8], что может быть обусловлено микробными различиями в составе продукта, дозой или длительностью приема продукта [9].

Данная работа представляет собой оценку влияния зарегистрированного пробиотика AntiAGE-Biom на уровень HbA_{1c} и других метаболических параметров у лиц с СД 2. AntiAGE-Biom выбран в связи с тем, что ранее в корейской популяции пробиотик с аналогичным составом продемонстрировал способность снижать концентрацию КПП, в частности КМЛ [2]. Авторы связывали полученные результаты с влиянием особого штамма *L. lactis* (штамм KF 140).

Приведенная работа – пилотное исследование по оценке воздействия пробиотика AntiAGE-Biom на используемый рутинно КПП – уровень HbA_{1c} .

Согласно результатам исследования значимой динамики уровня HbA_{1c} как в группе AntiAGE-Biom, так и группе плацебо не отмечено, что можно объяснить не только особенностью процессов гликации или восприимчивостью к пробиотику в российской популяции в отличие от корейской, но и дизайном исследования, включавшим пациентов с хорошим уровнем контроля (с медианой HbA_{1c} 6,6–6,7%) и сроком наблюдения 3 мес. Тем не менее даже за столь короткий срок и при исходном удовлетворительном контроле гликемии в группе пациентов, получавшей пробиотик, отмечена тенденция к улучшению гликемического контроля и снижению уровня HbA_{1c} .

Обращает на себя внимание отмеченное в субанализе положительное влияние пробиотика AntiAGE-Biom на композиционный состав тела. Данное заключение требует осторожной интерпретации в связи с небольшой численностью подгрупп, однако продемонстрированное снижение содержания жировой массы и увеличение мышечной массы среди пациентов с исходно более высоким уровнем HbA_{1c} и у мужчин позволяет планировать дополнительные исследования, нацеленные на подтверждение полученных результатов.

Исследование имеет ряд ограничений, одно из которых – малая выборка групп, что связано с пилотным характером исследования, а другое – различия в исходной сахароснижающей терапии. Условием включения пациентов стала исходно стабильная сахароснижающая терапия, позволявшая им достигать хорошей компенсации СД 2 ($HbA_{1c} \geq 6\%$ и $< 7,5\%$), однако сами препараты отличались, что могло по-разному влиять на опосредованное через кишечную микробиоту действие пробиотика AntiAGE-

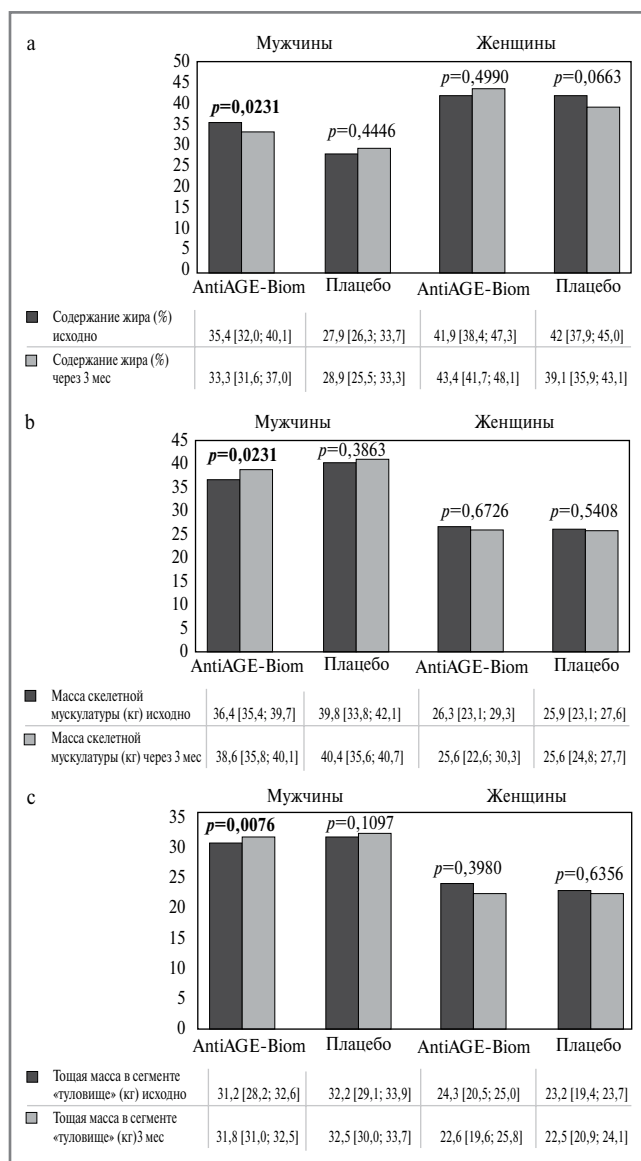


Рис. 5. Динамика показателей биоимпедансометрии в подгруппах мужчин и женщин: а – процентного содержания жира; б – массы скелетной мускулатуры; в – тощей массы в сегменте «туловище».

Fig. 5. Body composition change in men and women: а – body fat mass (%) change; б – skeletal muscle mass change; в – trunk lean mass change.

Biom. Наконец, сложность в интерпретации полученных результатов заключается в исходно низком уровне HbA_{1c} у включенных пациентов, что затрудняет возможность исследуемому продукту продемонстрировать значимый сахароснижающий эффект.

Данные по изменению кишечной микробиоты у пациентов с СД 2 под воздействием пробиотика в сравнении с

контрольной группой находятся в работе и будут опубликованы в последующих статьях.

Заключение

В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрирована тенденция к снижению уровня HbA_{1c} у лиц с СД 2, получающих пробиотик AntiAGE-Biom в течение 3 мес наблюдения на фоне стабильной сахароснижающей терапии. У мужчин и пациентов с $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ назначение пробиотика статистически значимо способствовало улучшению композиционного состава тела.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения Госзадания Минздрава России (НИОКР №123021300168-7).

Funding source. The study was conducted as part of the State Assignment of the Ministry of Health of Russia (R&D No. 123021300168-7).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» (протокол №16 от 13.09.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Endocrinology Research Centre (protocol No.16 dated from 13.09.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ООО «Альфабиом» за предоставление пробиотика и плацебо.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to LLC Alphabiom for providing the probiotic and placebo.

Список сокращений

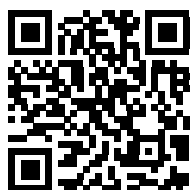
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ИМТ – индекс массы тела
КМЛ – карбоксиметилилизин
КПГ – конечный продукт гликирования
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

МТ – масса тела
НЯ – нежелательное явление
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
УО – углеводный обмен
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 12-й выпуск. М. 2025 [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AIu, et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. II Dedova, MV Shestakovo, AIu Maiorova. 12-i vypusk. Moscow. 2025 (in Russian)].
2. Park HY, Lee HB, Lee SY, et al. Lactococcus lactis KF140 Reduces Dietary Absorption of N(ε) – (Carboxymethyl)lysine in Rats and Humans via β-Galactosidase Activity. *Front Nutr*. 2022;9:916262. DOI:10.3389/fnut.2022.916262
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm13035
4. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2890. DOI:10.3390/ijms21082890
5. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143(4):913-6.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.031
6. Покровская Е.В., Жгун Е.С., Шестакова Е.А., и др. Трансплантация фекальной микробиоты в составе комплексной терапии сахарного диабета у сибсов с ожирением: клинический случай. *Сахарный диабет*. 2022;25(4):405-17 [Pokrovskaya EV, Zhgun ES, Shestakova EA, et al. Fecal microbiota transplantation in the format of complex therapy in obese siblings: clinical case. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):405-17 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm12893
7. Kocsis T, Molnár B, Németh D, et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):11787. DOI:10.1038/s41598-020-68440-1
8. Cuthill S, Muroke V, Dubois A, et al. Effect of probiotic supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2025;68:148-52. DOI:10.1016/j.clnesp.2025.05.013
9. Paquette S, Thomas SC, Venkataraman K, et al. The Effects of Oral Probiotics on Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Clinical Trial Systematic Literature Review. *Nutrients*. 2023;15(21):4690. DOI:10.3390/nu15214690

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2025



OMNIDOCTOR.RU

Агрессивное течение АКТГ-эктопического синдрома вследствие гиперплазии мозгового вещества надпочечников: клинический случай

М.В. Кац[✉], А.Ю. Луговская, И.В. Комердус, Т.А. Бритвин, Л.Е. Гуревич, И.А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Представлено описание клинического случая эктопического очага гиперсекреции аденокортикотропного (АКТГ) гормона, расположенного в мозговом слое надпочечников. У женщины 64 лет с длительно существующим ожирением 1-й степени и контролируемой артериальной гипертензией 2-й степени резко ухудшилось самочувствие и появились жалобы на быстропрогрессирующие отеки нижних конечностей, выраженную мышечную слабость, снижение аппетита, снижение массы тела на 4 кг. По результатам обследования диагностированы сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса, хроническая сердечная недостаточность IIA-стадии, II функционального класса по шкале New York Heart Association. В биохимическом анализе крови у пациентки отмечена выраженная гипокалиемия, несмотря на инфузионную и пероральную терапию препаратами калия. В ходе лабораторно-инструментального обследования был выявлен эндогенный гиперкортицизм. Значительно повышенные показатели содержания АКТГ и отсутствие визуализируемого образования гипофиза стали основанием для предположительного диагноза АКТГ-эктопического синдрома. Агрессивное течение синдрома гиперкортицизма (выраженная гипокалиемия, миопатия, прогрессирующие признаки сердечной недостаточности) не позволило провести полноценную топическую диагностику, в связи с чем пациентке была проведена жизнесохраняющая операция в объеме двусторонней адреналэктомии. Операция прошла успешно, несмотря на присоединившуюся SARS-CoV-2-инфекцию и развитие вирусной пневмонии. В послеоперационный период отмечено значительное снижение уровня АКТГ, что стало основанием для поиска первичного очага АКТГ-эктопии в удаленной ткани надпочечников. По результатам иммуногистохимического исследования выявлены АКТГ-секретирующие клетки в мозговом слое обоих надпочечников. Данный клинический случай свидетельствует о необходимости клинической настороженности в отношении эндогенного гиперкортицизма в случае быстрого развития симптомов сердечной недостаточности и стойкой гипокалиемии и демонстрирует уникальность локализации первичного очага АКТГ-эктопии.

Ключевые слова: аденокортикотропный гормон (АКТГ), АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм, АКТГ-эктопический синдром, гиперплазия мозгового слоя надпочечников, иммуногистохимическое исследование, двусторонняя адреналэктомия

Для цитирования: Кац М.В., Луговская А.Ю., Комердус И.В., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Иловайская И.А. Агрессивное течение АКТГ-эктопического синдрома вследствие гиперплазии мозгового вещества надпочечников: клинический случай. Терапевтический архив. 2025;97(10):867–874. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203376

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Эндогенный гиперкортицизм – редкий симптомокомплекс, формирующийся вследствие хронической гиперсекреции кортизола и ассоциированный с повышенной смертностью и значительным снижением качества жизни. Наиболее характерными клиническими проявлениями гиперкортицизма считаются ожирение центрального типа, общая и мышечная слабость, «лунообразное» гиперемированное лицо, широкие стрии, репродуктивные нарушения – эти симптомы встречаются более чем у 1/2 пациентов [1–3], хотя этим список возможных симптомов не ограничивается.

Наиболее распространенной причиной эндогенного гиперкортицизма (до 80% случаев) является автономная гиперсекреция аденокортикотропного гормона (АКТГ) аденомой гипофиза (этот вариант заболевания получил название болезни Иценко–Кушинга). В более редких случа-

ях к эндогенному гиперкортицизму приводит автономная АКТГ-независимая гиперсекреция кортизола образованиями коры надпочечника. Среди наиболее редких причин эндогенного гиперкортицизма – эктопическая гиперсекреция АКТГ опухолями внегипофизарной локализации (АКТГ-эктопический синдром) [1–3].

Диагностика эндогенного гиперкортицизма проводится в несколько этапов. На I этапе подтверждается гиперсекреция кортизола 2 любыми методами из 3:

- 1) повышение суточной экскреции свободного кортизола с мочой;
- 2) повышение уровня свободного кортизола в 23:00 в слюне;
- 3) отсутствие подавления уровня кортизола после приема 1 мг дексаметазона в 23:00 накануне («малая» дексаметазоновая проба).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кац Мария Витальевна – мл. науч. сотр. отд-ния нейроэндокринных заболеваний отд. общей эндокринологии. E-mail: marykats99@yandex.ru

Луговская Анна Юрьевна – науч. сотр. отд-ния нейроэндокринных заболеваний отд. общей эндокринологии

Комердус Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием эндокринологии

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, рук. хирургического отд-ния №2

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр. патологоанатомического отд-ния

Иловайская Ирэна Адольфовна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния нейроэндокринных заболеваний отд. общей эндокринологии

[✉]Maria V. Kats. E-mail: marykats99@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1556-6942

Anna Yu. Lugovskaya. ORCID: 0000-0002-5187-1602

Irina V. Komerdus. ORCID: 0000-0001-7469-0372

Timur A. Britvin. ORCID: 0000-0001-6160-1342

Larisa E. Gurevich. ORCID: 0000-0002-9731-3649

Irena A. Ilovayskaya. ORCID: 0000-0003-3261-7366

Aggressive course of ectopic ACTH syndrome due to adrenal medulla hyperplasia. Case report

Maria V. Kats[✉], Anna Yu. Lugovskaya, Irina V. Komerdu, Timur A. Britvin, Larisa E. Gurevich, Irena A. Ilovayskaya

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a description of a clinical case of an ectopic focus of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) hypersecretion located in the adrenal medulla in a 64-year-old obese woman without other characteristic clinical signs of hypercorticism, with complaints of rapidly progressing lower limb edema, severe muscle weakness, loss of appetite, weight loss by 4 kg, as well as stage 2 arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. The patient's blood biochemistry showed severe hypokalemia, up to 2.2 mmol/l, despite infusion and oral therapy with potassium preparations. Taking into account the clinical picture and ECG and Echo-CG results, coronary heart disease, functional class II angina, and stage II A chronic heart failure, functional class II according to the New York Heart Association scale were diagnosed. During the laboratory and instrumental examination, endogenous hypercorticism was confirmed, high ACTH values were revealed, there were no visualized pituitary formations – ACTH ectopic syndrome was diagnosed. The patient's severe condition (severe hypokalemia, myopathy, progressive edema of the lower extremities) against the background of the added SARS-CoV-2 infection did not allow for a full topical diagnosis, and therefore the patient underwent a life-saving operation in the amount of bilateral adrenalectomy. In the postoperative period, a significant decrease in the ACTH level was noted, which became the basis for searching for the primary focus of ACTH ectopia in the removed adrenal tissue. According to the results of the immunohistochemical study, ACTH-secreting cells were detected in the medulla of both adrenal glands. This clinical case demonstrates the need for clinical alertness regarding endogenous hypercorticism and demonstrates the uniqueness of the localization of the primary focus of ACTH ectopia.

Keywords: adrenocorticotrophic hormone (ACTH), ACTH-dependent Cushing's syndrome, ectopic ACTH syndrome, adrenal medullary hyperplasia, immunohistochemical staining, bilateral adrenalectomy

For citation: Kats MV, Lugovskaya AY, Komerdu IV, Britvin TA, Gurevich LE, Ilovayskaya IA. Aggressive course of ectopic ACTH syndrome due to adrenal medulla hyperplasia. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):867–874. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203376

После подтверждения гиперсекреции кортизола определяют уровень АКТГ для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых и АКТГ-независимых вариантов заболевания: «низконормальные» и подавленные показатели свидетельствуют в пользу АКТГ-независимой автономной гиперсекреции кортизола образованиями надпочечников, в связи с чем рекомендуется проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников. «Высоконормальные» и повышенные концентрации АКТГ (АКТГ-зависимая форма гиперкортицизма) являются показанием для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием для поиска АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза, при отсутствии визуализации образований проводится дальнейший поиск эктопического очага гиперсекреции АКТГ [1–3].

Наиболее часто эктопическими источниками АКТГ становятся мелкоклеточный рак легкого (10–40%), нейроэндокринные неоплазии с локализацией в бронхах (20–40%), поджелудочной железе (10–20%) или тимусе (5–10%); среди более редких причин можно назвать медуллярный рак щитовидной железы (2–10%) и феохромоцитому (2–6%) [3–6]. Однако в 19–20% случаев АКТГ-эктопического синдрома установить первичный очаг не удается [1–4, 6], что представляет собой диагностическую и терапевтическую проблему.

АКТГ-эктопический синдром чаще ассоциирован со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями гиперкортицизма, и у большинства больных встречаются такие проявления, как артериальная гипертензия (АГ), прогрессирующая мышечная слабость, выраженная гипокалиемия, остеопороз и/или низкотравматичные переломы, нарушения углеводного обмена [4, 6]. Описаны различные варианты течения АКТГ-эктопического синдрома – «вялотекущий» и «агрессивный» [7]. В случае «вялотекущего» варианта заболевания клиническая картина в значительной степени похожа на таковую при болезни Иценко–Кушинга, уровни кортизола и АКТГ умеренно повышены, клиническая симптоматика прогрессирует постепенно, есть возможность провести дифференциальную диагностику и выявить первичный очаг [7]. В случаях «агрессивного» варианта течения заболевания клиническая картина может быть атипичной,

преобладают признаки и симптомы катаболизма белков, уровни кортизола и АКТГ чрезвычайно высоки, а состояние пациента быстро ухудшается [7]. В последнем случае провести топический поиск первичного очага АКТГ-эктопии не представляется возможным в связи с тяжелым состоянием пациентов, и билатеральная адреналэктомия становится методом спасения жизни [8, 9].

Мы представляем клинический случай агрессивного течения тяжелого АКТГ-зависимого синдрома эндогенного гиперкортицизма, потребовавшего двусторонней адреналэктомии по витальным показаниям. Последующее обследование пациентки показало, что эктопическим источником АКТГ была диффузная гиперплазия мозгового слоя надпочечников с эктопией АКТГ-продуцирующих клеток – крайне редко встречающийся феномен.

Описание клинического случая

Пациентка К. 64 лет в марте 2021 г. после сильного эмоционального стресса и физического перенапряжения отметила ухудшение самочувствия: появление и быстрое прогрессирование отеков нижних конечностей, выраженной мышечной слабости, снижение аппетита, снижение массы тела на 4 кг, в связи с чем обратилась к терапевту по месту жительства.

Из анамнеза известно, что масса тела длительное время была избыточной (при росте 155 см вес был стабильно 82 кг, индекс массы тела – ИМТ составлял 34,1 кг/м²), однако по этому поводу к врачам не обращалась. С 50 лет (с 2007 г.) отмечала единичные эпизоды повышения артериального давления (АД) до 150 и 100 мм рт. ст., возникающие преимущественно на фоне эмоционального стресса, которые купировались самостоятельно. С 55 лет (с 2012 г.) подъемы АД участились до 1–2 раз в месяц, максимальные значения возросли до 170 и 100 мм рт. ст., терапевтом назначена терапия препаратами эналаприл – 10 мг/сут (принимала постоянно), биспролол – 2,5 мг/сут (принимала ситуационно при повышении АД). Со слов пациентки, до возраста 64 лет (до 2021 г.) при ежегодном амбулаторном обследовании АД фиксировалось в пределах целевых значений, других заболеваний не выявлено.

Таблица 1. Лабораторное обследование пациентки К. 64 лет (май 2021 года)**Table 1. Laboratory examination of patient K., 64 years old (May, 2021)**

Показатель	Значение	Референсный интервал
Кортизол суточной мочи, нмоль/л	7364,6	57,7–806,8
Кортизол крови в ходе малой дексаметазоновой пробы, нмоль/л	1641,2	<50
АКТГ крови, пг/мл		
8:00	661,0	5–46
23:00	434,6	5–46
Кортизол крови, нмоль/л		
8:00	1739,0	101,2–535,7
23:00	1236,6	79–447,8

При физикальном осмотре (март 2021 г.): рост – 155 см, масса тела – 78 кг, ИМТ – 32,5 кг/м², подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно; сухость кожных покровов, выраженные отеки голеней и стоп, дыхание везикулярное, ослабленное, частота дыхательных движений – 14 в минуту, тоны сердца глухие, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 64 уд/мин, АД – 120 и 80 мм рт. ст. Дизурии нет, стул регулярный.

При лабораторно-инструментальном обследовании (март 2021 г.):

- впервые выявлена гипергликемия натощак до 7,1–8,0 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) – 6,4%;
- исключен первичный гипотиреоз как причина отеков: тиреотропный гормон – 2,1 мМЕ/л (референсные значения – 0,3–4,2 мМЕ/мл), свободный тироксин – 15,48 пмоль/л (референсные значения – 11,5–22,7 пмоль/л);
- ультразвуковое исследование брюшной полости: выявлены камни желчного пузыря.

Установлен диагноз «Сахарный диабет 2-го типа (СД 2), целевой уровень HbA_{1c} – менее 7,5%. АГ 2-й степени. Желчнокаменная болезнь, острый холецистит? Ожирение 1-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения».

К проводимой терапии добавлена пероральная сахароснижающая терапия (эмпаглифлозин – 25 мг/сут), по поводу желчнокаменной болезни проведено оперативное лечение в апреле 2021 г.

После холецистэктомии самочувствие пациентки не улучшилось: прогрессировала мышечная слабость, продолжала снижаться масса тела на фоне отсутствия аппетита, нарастали отеки нижних конечностей, которые распространились до нижней трети бедер, появилась спутанность сознания, пациентка почти утратила возможность самостоятельно передвигаться.

В мае 2021 г. пациентка консультирована эндокринологом, впервые диагностировано значимое снижение уровня калия в крови до 2,6 ммоль/л (при референсных значениях – 4,0–5,5). С учетом прогрессирующей мышечной слабости, выраженной гипокалиемии, впервые выявленного СД 2 заподозрен синдром эндогенного гиперкортицизма: выполнены малая дексаметазоновая проба и оценка суточной экскреции кортизола с мочой, которые подтвердили

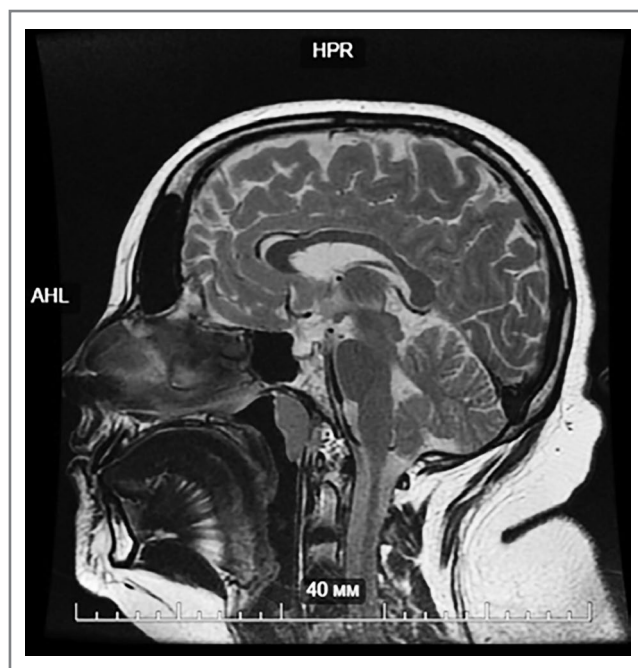


Рис. 1. МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием, T2-взвешенное изображение, сагиттальная проекция. Вещество аденогипофиза располагается в виде тонкой полоски равномерной толщины вдоль дна турецкого седла, верхний контур железы ровный, вогнутый. Вещество гипофиза достигает максимальной толщины 2,4 мм. Воронка гипофиза определяется в сагиттальной плоскости. Хиазма определяется, не деформированна. Супраселлярная цистерна выражено расширена, пролабирует в полость турецкого седла.

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary region with contrast, T2-weighted image, sagittal projection. The substance of the adenohypophysis is located in the form of a thin strip of uniform thickness along the bottom of the sella turcica, the upper contour of the gland is smooth, concave. The substance of the pituitary gland reaches a maximum thickness of 2.4 mm. The pituitary infundibulum is determined in the sagittal plane. The chiasm is determined, not deformed. The suprasellar cistern is significantly expanded, prolapses into the cavity of the sella turcica.

выраженную гиперсекрецию кортизола (результаты представлены в табл. 1). Пациентке назначены препараты калия – до 1000 мг/сут и спиронолактон – 150 мг/сут.

На следующем этапе дифференциальной диагностики эндогенного гиперкортицизма выявлено значительное повышение уровня АКТГ, что указывало на АКТГ-зависимый вариант эндогенного гиперкортицизма (см. табл. 1).

Пациентке была выполнена МРТ гипофиза с контрастированием (напряженность магнитного поля – 3Т): вертикальный размер гипофиза 2 см – «пустое» турецкое седло; аденомы гипофиза не выявлено (рис. 1).

С учетом подтвержденного эндогенного гиперкортицизма на фоне почти 14-кратного повышения АКТГ, отсутствия визуализации опухоли гипофиза установлен предварительный диагноз «АКТГ-эктопический синдром (без подтвержденного первичного очага), гиперкортицизм тяжелого течения. Осложнения: вторичный СД (целевой уровень HbA_{1c} – менее 7,5%). Сердечная недостаточность? АГ 2-й степени. Ожирение 1-й степени по классификации

Всемирной организации здравоохранения. Стероидная миопатия».

В связи с ухудшением состояния пациентка экстренно госпитализирована в отделение эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

При физикальном осмотре (май 2021 г.): рост – 155 см, масса тела – 74 кг, ИМТ – 30,8 кг/м², подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно, стрий нет, сухость кожных покровов, отеки нижних конечностей (до верхней трети бедер), частота дыхательных движений – 15 в минуту, дыхание везикулярное ослабленное, хрипов нет, тоны сердца глухие, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 70 уд/мин, АД – 130 и 80 мм рт. ст., дизурии нет, стул регулярный.

При лабораторно-инструментальном обследовании (май 2021 г.):

- в биохимическом анализе крови калий – 2,2 ммоль/л (4,0–5,2), общий кальций – 1,91 ммоль/л (2,2–2,65), альбумин – 31 г/л, глюкоза натощак – 9,5 ммоль/л;
- данные электрокардиографии: синусовая брадикардия – до 56 уд/мин, мелкоочаговые поражения миокарда, субэндокардальная ишемия, парные и одиночная парасистолы, преходящая блокада правой ножки пучка Гиса;
- данные эхокардиографии: глобальная сократимость миокарда не нарушена, фракция выброса левого желудочка – 74%, нарушение диастолической функции миокарда по 1-му типу, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, умеренное количество жидкости в полости перикарда, начальные признаки повышения давления в легочной артерии, регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени;
- МСКТ органов шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза выявила: очаговое образование в легких – S1/2 доли слева, округлой формы, ровными контурами, размерами 9×6 мм; гиперплазия обоих надпочечников (рис. 2).

По результатам дообследования дополнен диагноз: «АКТГ-эктопический синдром (нейроэндокринная неоплазия левого легкого?), гиперкортицизм тяжелого течения. Осложнения: вторичный СД (целевой уровень HbA_{1c} – менее 7,5%). АГ 2-й степени. Ожирение 1-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II функционального класса, хроническая сердечная недостаточность IIА-стадии, II функционального класса по шкале NYHA (New York Heart Association). Стероидная миопатия».

Скорректировано лечение: увеличена дозировка препаратов калия – до 5000 мг/сут (внутривенное введение 3 г 4% раствора калия хлорид, пероральная терапия – 525 мг калия аспарагинат и 1500 мг калия оротат) и спиронолактона – до 200 мг/сут, также добавлена ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут; в связи с развитием брадикардии бисопролол отменен.

Учитывая ухудшающееся состояние пациентки, отсутствие стабилизации уровня калия на фоне массивной инфузионной и пероральной терапии, для определения дальнейшей тактики лечения 18.05.2021 проведен врачебный консилиум, в результате которого принято решение о проведении хирургического лечения в объеме двусторонней адреналэктомии по витальным показаниям.

Однако 19.05.2021 при переводе в хирургическое отделение у пациентки выявлен положительный мазок на SARS-CoV-2. Ее перевели в инфекционное отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», повторно вы-



Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости с контрастированием. Надпочечники: обычно расположены, диффузно утолщены, плотностью в нативную фазу – 28 HU, в артериальную – 97 HU, в венозную – 111 HU, в выделительную – 62 HU.

Fig. 2. Multispiral computed tomography of abdominal organs with contrast. Adrenal glands: usually located, diffusely thickened, density in the native phase – 28 HU, in the arterial phase – 97 HU, in the venous phase – 111 HU, in the excretory phase – 62 HU.

полнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, где выявлена двусторонняя пневмония со степенью поражения легких до 25%. К проводимой терапии добавлены противовирусные, антибактериальные препараты и антикоагулянтная терапия.

20.05.2021 выполнена двусторонняя эндоскопическая адреналэктомия. После операции пациентке проводили заместительную терапию глюко- и минералокортикостероидами – внутривенные инфузии преднизолона по 60 мг с последующим переводом на пероральную форму 15 мг/сут, флудрокортизон – 0,2 мкг/сут.

В течение 10 дней отмечалось постепенное улучшение самочувствия пациентки: значительное уменьшение отеков нижних конечностей, регресс мышечной слабости, повышение аппетита; по данным лабораторного обследования было отмечено повышение уровня калия до 3,5 ммоль/л на фоне приема препаратов калия, АД было в пределах целевых значений. Пациентка выписана с улучшением под наблюдением эндокринолога Консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» со следующей терапией: преднизолон – 15 мг/сут, флудрокортизон – 0,2 мкг/сут, линаглиптин – 5 мг/сут, калия аспарагинат – 525 мг/сут. Затем в течение месяца под контролем самочувствия дозировка преднизолона постепенно снижена до 7,5 мг/сут, флудрокортизона – до 0,05 мкг/сут; уровень калия нормализовался (4,5 ммоль/л), и препараты калия отменены.

Для поиска первичного эктопического очага гиперсекреции АКТГ пациентка направлена на проведение комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской КТ (ПЭТ/КТ) с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE – участков накопления радиофармпрепарата не обнаружено, описано негативное образование в S1/2 доли левого легкого (гамартома?), негативные



Рис. 3. ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, 6 мес после двусторонней адреналэктомии. Признаков ^{68}Ga -DOTA-TATE-позитивной опухоли не выявлено; негативное образование в S1/2 доли левого легкого (гамартома?); негативные неравномерные участки уплотнения S6 правого и S9 левого легкого; негативное образование в правой доле щитовидной железы; кисты почек.

Fig. 3. Positron emission tomography – computed tomography with ^{68}Ga -DOTA-TATE, 6 months after bilateral adrenalectomy. No signs of ^{68}Ga -DOTA-TATE-positive tumor; negative formation in S 1/2 lobe of left lung (hamartoma?); negative irregular areas of consolidation in S6 of right and S9 of left lung; negative formation in right lobe of thyroid gland; renal cysts.

неравномерные участки уплотнения в S6 правого и S9 левого легкого (рис. 3).

При контрольном обследовании через 4–8 мес после операции отмечено значительное снижение уровня АКТГ до 179,37–169,3 пг/мл (при референсных значениях – 5–46 пг/мл), что не соответствовало значениям до операции. Выдвинута гипотеза о том, что очаг АКТГ-эктопии находился в удаленной ткани надпочечников, в связи с этим проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование постоперационного материала с использованием антител к АКТГ (рис. 4).

При гистологическом исследовании мозговое вещество правого надпочечника имело нечеткие, несколько размытые контуры (см. рис. 4, а), а в левом надпочечнике, напротив, наблюдались утолщение и гиперплазия мозгового вещества (см. рис. 4, d), что хорошо видно при ИГХ-исследовании с хромогрином А (см. рис. 4, b, e). При этом в мозговом веществе обоих надпочечников при реакции с антителами к АКТГ выявлялись многочисленные диффузно распределенные в их ткани АКТГ-секретирующие клетки (см. рис. 4, c, f).

Таким образом, верифицирован необычный первичный очаг АКТГ-эктопии в мозговом слое обоих надпочечников.

В дальнейшем в динамике, через 3,5 года после адреналэктомии, наблюдалось снижение уровня АКТГ до 33,5 пг/мл на фоне заместительной терапии надпочечниковой недостаточности.

Обсуждение

У пациентки с длительно существующим ожирением с равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки и контролируемой АГ в возрасте 64 лет резко ухудшилось состояние: появились и прогрессировали отеки, возникла и нарастала мышечная слабость, впервые вы-

явлен СД 2 без значительного повышения уровня HbA_{1c} . Как уже обсуждалось ранее, ожирение, АГ и СД 2 являются частыми проявлениями гиперкортицизма [1–3], с одной стороны. С другой стороны, это часто встречающиеся состояния в общей популяции [10, 11]. Категории взрослых пациентов, кому рекомендовано обследование для исключения гиперкортицизма, включают:

- молодых людей с остеопорозом и низкотравматичными переломами, СД и ожирением, АГ, репродуктивными нарушениями, быстрой прибавкой массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью;
- пациентов с характерными для гиперкортицизма изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма; пациентов со случайно выявленным новообразованием надпочечника;
- пациентов любого возраста с плохо контролируемым СД и/или АГ в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела;
- пациентов с переломами тел позвонков, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет [1, 2].

Строго говоря, данная пациентка не подходила ни под одну из них: у пациентки многие годы масса тела была стабильной, хотя и высокой (к тому же при ухудшении состояния она стала терять, а не набирать массу тела), АГ развилась в возрасте 55 лет и была контролируемой, при этом выявление СД 2 у пациентки старше 60 лет с длительно существующим ожирением не является эксклюзивной ситуацией, переломов у пациентки не было. Согласно российским исследованиям, несмотря на значительную вариабельность возраста больных с АКТГ-эктопическим синдромом, медиана возраста пациентов с этим заболеванием соответствует 39–40 годам [4, 5], поэтому возраст дебюта заболевания у пациентки тоже был не самый типичный. Однако поводом для диагностики эндогенного гиперкортицизма явились прогрессирующая мышечная слабость и выявленная тяжелая гипокалиемия, которые характерны для АКТГ-эктопического синдрома [3]. В ходе лабораторного обследования подтверждена гиперсекреция кортизола и АКТГ.

Отсутствие визуализации образований гипофиза не гарантирует наличие эктопической секреции АКТГ, так как кортикотропиномы могут быть микроскопических размеров [1, 2]. Кроме того, описаны случаи сочетания гормонально-неактивной опухоли гипофиза и АКТГ-эктопического синдрома [4]. Однако столь значимо повышенные концентрации АКТГ и кортизола в сочетании с миопатией и некоррегируемой гипокалиемией характерны именно для агрессивного варианта АКТГ-эктопического синдрома [6, 7]. Последующая тактика ведения пациентки предполагала поиск эктопического очага секреции АКТГ, и по данным МСКТ органов грудной клетки выявлено образование в верхних отделах левого легкого. Новообразования легкого – наиболее частая локализация АКТГ-секретирующих внегипофизарных опухолей [4–6], и мы предположили, что выявленное образование легкого есть источник гиперпродукции АКТГ. Тем не менее быстрое прогрессирование симптомов сердечной недостаточности, несмотря на активное терапевтическое лечение, не позволило закончить топическую диагностику, и была выбрана жизнеспасающая операция в объеме двусторонней адреналэктомии. Ситуация осложнилась присоединившейся вирусной инфекцией SARS-CoV-2, которая является доказанным фактором высокого риска ухудшения состояния пациентов с гиперкортицизмом [12]. Несмотря на тяжелое состояние пациентки и развившуюся вирусную пневмонию,

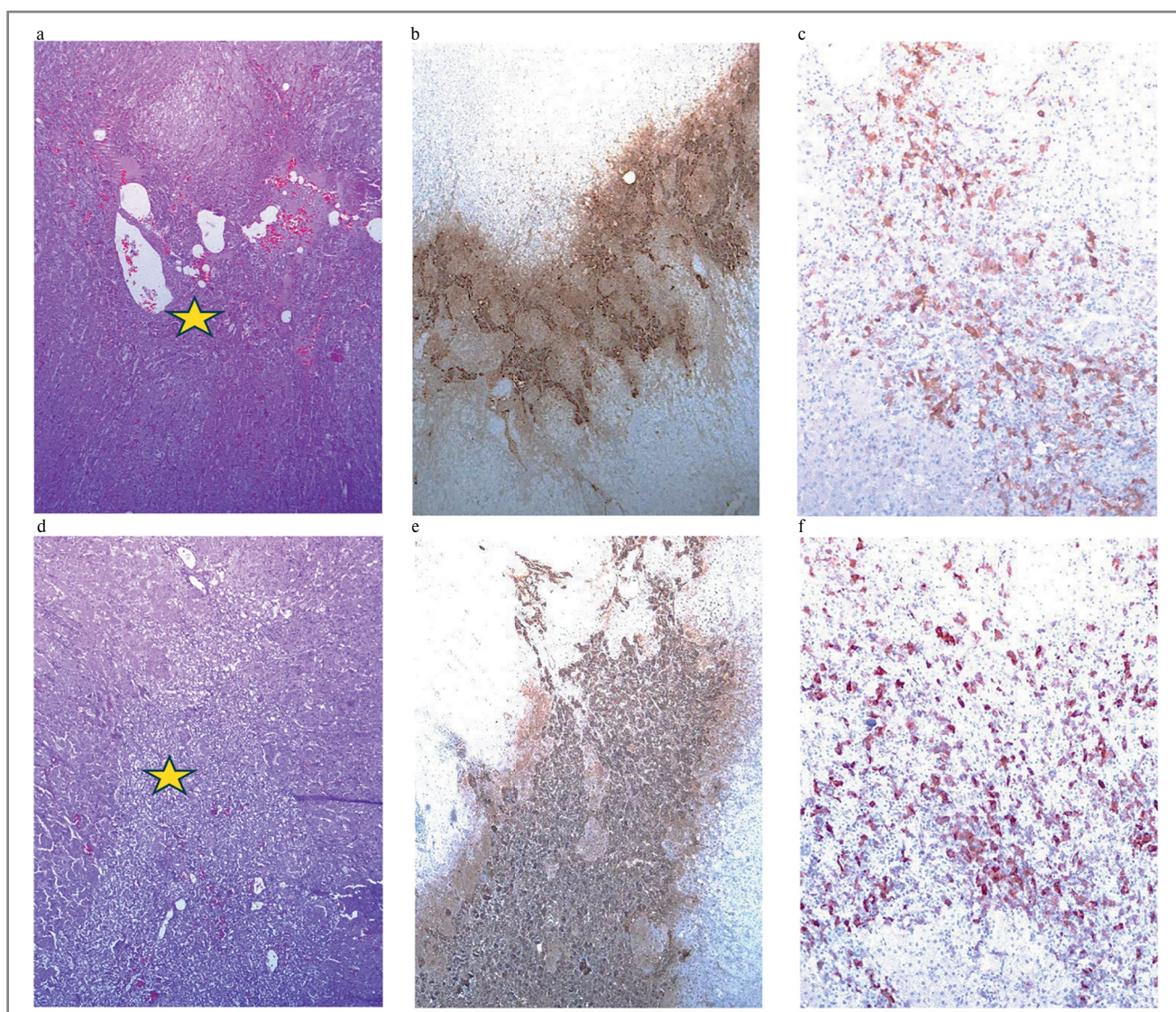


Рис. 4. Правый (a–c) и левый (d–f) надпочечники. Мозговое вещество правого надпочечника имеет нечеткие контуры (a, отмечено звездочкой), а мозговое вещество левого надпочечника утолщено и гиперплазировано (d, отмечено звездочкой). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40. Экспрессия хромогранина А в клетках мозгового вещества правого (b) и левого (e) надпочечников, ув. 125. АКТГ-секретирующие клетки, диффузно распределенные в мозговом веществе правого (c) и левого (f) надпочечников, ув. 250.

Fig. 4. Right (a–c) and left (d–f) adrenal glands. The medulla of the right adrenal gland has fuzzy contours (a, marked with an asterisk), and the medulla of the left adrenal gland is thickened and hyperplastic (d, marked with an asterisk). Hematoxylin and eosin staining, magnification 40. Expression of chromogranin A in the cells of the medulla of the right (b) and left (e) adrenal glands, magnification 125. ACTH-secreting cells diffusely distributed in the medulla of the right (c) and left (f) adrenal glands, magnification 250.

операция прошла успешно, позволила добиться контроля над симптомами гиперкортицизма и избежать летального исхода. Двусторонняя адреналэктомия – эффективный метод купирования симптомов гиперкортицизма в случае быстро прогрессирующего заболевания [8, 9, 13].

После стабилизации состояния пациентки продолжен диагностический поиск первичного очага АКТГ-эктопии. При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE не выявлено накопления радиофармпрепарата в каких-либо очагах, в том числе в левом легком. Этот метод обследования считается достаточно

чувствительным для диагностики АКТГ-секретирующих нейроэндокринных внегипофизарных опухолей [14–16], хотя в последнее время обсуждаются преимущества применения ^{68}Ga -DOTA-TATE при внелегочной локализации нейроэндокринных опухолей [17], а также комбинации методов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{18}F -FDG в диагностически сложных случаях, что позволяет повысить выявляемость АКТГ-эктопических опухолей до 90% случаев [14, 18]. Показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG также может применяться в диагностике МР-негативных кортикотропином малых размеров*.

*Цой У.А., Рыжкова Д.В., Чербилло В.Ю., и др. Способ диагностики МРТ-негативных АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза. Патент №2699218 от 03.09.2019 (https://patents.s3.yandex.net/RU2699218C1_20190903.pdf).

Но в нашем случае дальнейшее обследование было приостановлено в связи с тем, что через 4 мес после операции зафиксировано значительное снижение уровня АКТГ. Такое возможно только после удаления источника гиперсекреции АКТГ, и этот факт стал основанием для поиска АКТГ-эктопического очага в удаленной ткани надпочечников. Концентрация АКТГ оставалась несколько повышенной, однако – с учетом двусторонней адреналэктомии в анамнезе – можно сказать, что уровень АКТГ соответствовал состоянию первичной надпочечниковой недостаточности [19].

АКТГ может локально вырабатываться хромоаффинными клетками мозгового слоя надпочечников – считается, что в физиологических условиях локальная продукция АКТГ является основным медиатором функционального взаимодействия между мозговым и корковыми слоями надпочечника [20]. Аномальная гиперпродукция АКТГ в ткани надпочечника описана и при синдроме гиперкортицизма вследствие двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников; в таких случаях АКТГ обнаруживается в субпопуляции адренокортикальных клеток, которые сохранили некоторые свойства адреногонадного зачатка в результате нарушенного эмбриогенеза [21]. Таким образом, есть данные о том, что АКТГ осуществляет регуляцию аутокринных/паракринных процессов взаимодействия между различными слоями надпочечника как в физиологических, так и в патологических условиях [20, 21].

Как уже отмечалось, в структуре причин синдрома эктопической продукции АКТГ феохромоцитомы встречаются с частотой 2–6% [1–3, 6]. Однако в нашем случае не было ни образования по данным МСКТ надпочечников, ни феохромоцитомы по данным гистологического исследования, выявлена только гиперплазия мозгового слоя надпочечников. Нам удалось найти в мировой литературе всего 5 схожих клинических случаев, когда у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом с неустановленным очагом выполнена двусторонняя адреналэктомия и по результатам последующего ИГХ-исследования обнаружены диффузно расположенные АКТГ-секретирующие клетки в мозговом слое надпочечников [22–24]. Среди пациентов описаны мужчина 36 лет [22], женщина 44 лет [23], еще одна женщина 28 лет и двое мужчин 28 и 31 года [24]. У всех пациентов диагностирован АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм, при этом гормональные показатели существенно варьировали: разброс превышения верхней границы референсных значений для суточной экскреции кортизола с мочой составил от 12 до 130 раз, для уровня утреннего АКТГ крови – от 1,2 до 15 раз [22, 23]; в 1-м случае уровень АКТГ был повышен только в вечернее время [22]. Клинические проявления гиперкортицизма наблюдались у 4 из 5 пациентов [22, 23], в 1 случае у женщины была только генерализованная слабость, акне и гирсутизм, ИМТ был нормальным [24]. При лабораторном обследовании у всех пациентов, как и в нашем случае, наблюдалась выраженная неконтролируемая гипокалиемия до 1,2–2,6 ммоль/л, что в том числе обуславливало тяжесть состояния пациентов. У 1 пациентки по результатам КТ забрюшинного пространства выявлено крупное образование левого надпочечника размерами 5 см, гетерогенной структуры, в связи с чем проведена левосторонняя адреналэктомия [23]. Остальным 4 из 5 пациентов в рамках поиска первичного очага АКТГ-эктопии проведено ПЭТ/КТ [22, 24]. У 1 пациента выявлено позитивное накопление в области носовой пазухи и решетчатого синуса слева, после удаления которого верифицирована нейробластома без АКТГ-секретирующих клеток [24]. Учитывая прогрессирующее ухудшение самочувствия, этим пациентам выполнена

жизнесохраняющая операция в объеме двусторонней адреналэктомии [22, 23]. В цитируемых случаях по результатам ИГХ выявлено наличие АКТГ-секретирующих клеток, диффузно расположенных в мозговом слое надпочечников [22–24]. Некоторые авторы предполагают, что данный феномен мог быть предшественником будущей феохромоцитомы, еще не сопровождающимся повышением уровня метилированных катехоламинов [22].

В нашем клиническом случае катехоламины не исследованы ввиду отсутствия визуализируемых на КТ образований надпочечников и быстро прогрессирующего ухудшения самочувствия пациентки, с одной стороны. С другой стороны, в некоторых приведенных случаях исследованы уровни катехоламинов, и они не были повышены [22, 23].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость клинической настороженности в отношении эндогенного гиперкортицизма у пациентов любого возраста с быстро прогрессирующими симптомами сердечной недостаточности, а также общей и мышечной слабости на фоне выраженной гипокалиемии. Самым трудоемким этапом диагностического поиска является поиск первичного очага АКТГ-эктопии, и его невозможно осуществить при агрессивном течении заболевания, особенно при уникальной локализации первичного очага АКТГ-эктопии. В таких случаях прибегают к жизнесохраняющей операции в объеме двусторонней адреналэктомии. На примере нашего клинического случая показано, что важна оценка гормонального статуса в послеоперационный период, и при значительном снижении уровня АКТГ после оперативного лечения можно заподозрить наличие очага АКТГ-эктопии в удаленной ткани надпочечников, в том числе в мозговом слое. Мы представляем уникальный – 6-й в мировой литературе – случай АКТГ-эктопического синдрома вследствие гиперплазии мозгового слоя надпочечников.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

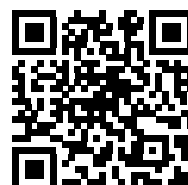
АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АКТГ – аденокортикотропный гормон
 ИГХ – иммуногистохимический
 ИМТ – индекс массы тела
 КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 ПЭТ/КТ – комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография
 СД – сахарный диабет
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Беляя Ж.Е., и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55-77 [Melnichenko GA, Dedov II, Belaya ZHE, et al. Cushing's disease: The clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(2):55-77 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201561255-77
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: A guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):847-75. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00235-7
- Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101380. DOI:10.1016/j.beem.2020.101380
- Голоунина О.О., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1171-8 [Golounina OO, Belaya ZE, Rozhinskaya LYa, et al. Clinical and laboratory characteristics and results of treatment of patients with ACTH-producing neuroendocrine tumors of various localization. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1171-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201102
- Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И., и др. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):289-301 [Gurevich LE, Voronkova IA, Marova EI, et al. Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):289-301 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301
- Ragnarsson O, Juhlin CC, Torpy DJ, Falhammar H. A clinical perspective on ectopic Cushing's syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(4):347-60. DOI:10.1016/j.tem.2023.12.003
- Araujo Castro M, Marazuela Azpiroz M. Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? Review. *Pituitary*. 2018;21(5):535-44. DOI:10.1007/s11102-018-0894-2
- Szabo Yamashita T, Sada A, Bancos I, et al. Differences in outcomes of bilateral adrenalectomy in patients with ectopic ACTH producing tumor of known and unknown origin. *Am J Surg*. 2021;221(2):460-4. DOI:10.1016/j.amjsurg.2020.08.047
- Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: An expert operational opinion. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(4):R29-58. DOI:10.1530/EJE-19-087
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., и др. Исследование ЭС-СЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007 [Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3007
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
- Attia A, Bertherat J. Cushing's syndrome and COVID-19. *Pituitary*. 2024;27(6):945-54. DOI:10.1007/s11102-024-01466-0
- Lase I, Grönberg M, Norlén O, et al. Adrenalectomy in ectopic Cushing's syndrome: A retrospective cohort study from a tertiary care centre. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(12):e13030. DOI:10.1111/jne.13030
- Хорошавина А.А., Орлова Г.А., Рыжкова Д.В. Радионуклидная диагностика эндогенного АКТГ-зависимого гиперкортицизма: обзор. *Лучевая диагностика и терапия*. 2023;14(4):19-27 [Khoroshavina AA, Orlova GA, Ryzhkova DV. Radioisotope diagnostics of endogenous ACTH-dependent hypercorticism: A review. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2023;14(4):19-27 (in Russian)]. DOI:10.22328/2079-5343-2023-14-4-19-27
- Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, et al. The clinical impact of [68Ga]-DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotrophic hormone – secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):288-94. DOI:10.1111/cen.14008
- Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M, Fleseriu M. Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: A systematic literature review and single-center clinical experience. *Pituitary*. 2019;22(5):445-55. DOI:10.1007/s11102-019-00972-w
- Wang J, Luan Z, Li T, Guan X. Site-specific performance of 68Ga-DOTATATE PET/CT in detecting tumors with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *Front Oncol*. 2023;13:1204963. DOI:10.3389/fonc.2023.1204963
- Liu Q, Zang J, Yang Y, et al. Head-to-head comparison of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 18F-FDG PET/CT in localizing tumors with ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: A prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(13):4386-95. DOI:10.1007/s00259-021-05370-8
- Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Endocrinologia: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. II Dedova, GA Melnichenko. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
- Lefebvre H, Thomas M, Duparc C, et al. Role of ACTH in the interactive/paracrine regulation of adrenal steroid secretion in physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:98. DOI:10.3389/fendo.2016.00098
- Louisset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2115-25. DOI:10.1056/NEJMoa1215245
- Ершова Е.В., Сеньюшкина Е.С., Трошина Е.А. АКТГ-эктопированный синдром у пациента без верифицированной опухоли. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(3):59-64 [Ershova EV, Senyushkina ES, Troshina EA. Syndrome of ectopic ACTH secretion in a patient without a verified tumor. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(3):59-64 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet9402
- Falhammar H, Calissendorff J, Höybye C. Frequency of Cushing's syndrome due to ACTH-secreting adrenal medullary lesions: A retrospective study over 10 years from a single center. *Endocrine*. 2017;55(1):296-302. DOI:10.1007/s12020-016-1127-y
- Cheng Y, Li J, Dou J, et al. Case report: Three rare cases of ectopic ACTH syndrome caused by adrenal medullary hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:1-8. DOI:10.3389/fendo.2021.687809

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

Сахарный диабет 2-го типа при ревматоидном артрите и системной красной волчанке

Л.В. Кондратьева^{✉1}, Т.В. Попкова¹, Е.А. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), такие как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, характеризуются едиными механизмами развития и сходной коморбидной патологией, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2). Больные ИВРЗ с сопутствующим СД представляют собой одну из наиболее тяжелых для курации групп из-за серьезных осложнений и вынужденной полипрагмазии. В статье рассмотрены факторы риска нарушений углеводного обмена, как традиционные, так и непосредственно связанные с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, в том числе влияние противовоспалительной терапии на инсулинорезистентность, риск СД 2 и контроль гликемии, позитивные для лечения ИВРЗ плеiotропные свойства некоторых сахароснижающих препаратов, а также показаны перспективы дальнейших клинических исследований в данной области.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, провоспалительные цитокины, интерферон I типа

Для цитирования: Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.А. Сахарный диабет 2-го типа при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Терапевтический архив. 2025;97(10):875–882. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203370

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Type 2 diabetes mellitus in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A review

Liubov V. Kondratyeva^{✉1}, Tatiana V. Popkova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD), such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, are characterized by common mechanisms of development and similar comorbid pathology, including diabetes mellitus (DM) type 2. Patients with IIRD with concomitant DM represent one of the most difficult groups to manage due to serious complications and forced polypharmacy. The article considers risk factors for carbohydrate metabolism disorders, both traditional and directly associated with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, including the effect of anti-inflammatory therapy on insulin resistance, the risk of DM type 2 and glycemic control, as well as positive pleiotropic properties of some hypoglycemic drugs for the treatment of IIRD, and shows the prospects for further clinical research in this area.

Keywords: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, proinflammatory cytokines, type I interferon

For citation: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(10):875–882. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203370

Введение

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) характеризуются универсальными «триггерными» факторами, генетической предрасположенностью и едиными механизмами развития, включающими неадекватную активацию приобретенного и врожденного иммунитета. Спектр данных заболеваний достаточно широк и включает преимущественно аутоиммунные или аутовоспалительные либо смешанные формы. Классическими примерами аутоиммунных ИВРЗ являются ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ). Небла-

гоприятный прогноз этих ИВРЗ определяется не только тяжестью самой болезни, но и коморбидной патологией, в первую очередь сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), раннее появление и высокая частота которых связаны со сходством патогенеза между ними и основным заболеванием [1]. Именно с изучения факторов риска ССО в ревматологии начались исследования по проблеме сахарного диабета 2-го типа (СД 2) при ИВРЗ.

СД 2 представляет собой нарушение углеводного обмена (УО), вызванное преимущественно инсулинорезистентностью (ИР) и нарушением секреции инсулина. В настоящее

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кондратьева Любовь Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. системной красной волчанки ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru

Попкова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, нач. отд. системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ Liubov V. Kondratyeva. E-mail: kondratyeva.liubov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1147-5936

Tatiana V. Popkova. ORCID: 0000-0001-5793-4689

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

время выделяют и другие дефекты, приводящие к хронической гипергликемии при СД 2, в частности снижение эффекта инкретинов, гиперпродукцию глюкоагона, повышение резорбции глюкозы в почках. Активно обсуждается роль иммунной дисрегуляции и хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника. СД 2 ассоциируется с ожирением и наличием метаболического синдрома (МС). Его особенностью является длительное бессимптомное течение, а диагноз нередко ставят только после появления осложнений (например, ишемической болезни сердца, инсультов, потери зрения) [2]. Согласно официальным данным на 2019 г. СД 2 в Российской Федерации страдали 2,6% населения, но масштабные эпидемиологические исследования показали, что в реальной клинической практике регистрируется только около 1/2 случаев этого заболевания [2, 3].

У пациентов с РА частота СД составляет 4–15% [4–7], при этом СД 2 занимает в его структуре не менее 90% [6]. В различных когортах СД 2 встречается у 1,41–7,4% больных СКВ [8–12]. Несмотря на то что СД 1 также рассматривается как аутоиммунное заболевание и имеет ряд общих с указанными ИВРЗ генетических детерминант, его распространенность при РА и СКВ мала, хотя выше, чем в популяции в целом [13–15].

В метаанализе когортных исследований, опубликованном Р. Jiang и соавт. в 2015 г., показано увеличение риска СД 2 при РА по сравнению со здоровыми людьми на 24% (относительный риск/отношение рисков – ОР 1,24, 95% доверительный интервал – ДИ 1,14–1,35) [16]. Спустя 6 лет в другом метаанализе подтверждено, что заболеваемость СД в целом при РА выше, чем в популяции (ОР 1,23, 95% ДИ 1,07–1,40) [17]. Однако в одной из не вошедших в него последних работ по этой теме новые случаи СД 2 развивались при РА даже реже, чем при его отсутствии, при остеоартрите или псориатическом артрите [18]. При СКВ достоверного увеличения риска СД не выявлено [19, 20].

Чтобы выяснить, что в наибольшей степени влияет на нарушения УО при РА и СКВ, в последнее десятилетие активно изучали как традиционные факторы риска (ТФР) эндокринного заболевания (ЭЗ), так и факторы, непосредственно связанные с ИВРЗ.

Традиционные факторы риска СД 2 и воспаление

ТФР для СД 2 включают возраст ≥ 45 лет, избыточную массу тела – МТ (индекс МТ – $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ для европейской или 23 кг/м^2 для азиатской расы), абдоминальное ожирение (АО), привычно низкую физическую активность, семейную историю СД 2 у родителей или сибсов, нарушения гликемии натощак, толерантности к глюкозе или признаки гестационного СД в анамнезе, артериальную гипертензию – АГ (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозную антигипертензивную терапию), дислипидемию (холестерин липопротеидов высокой плотности $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л), синдром поликистозных яичников и наличие сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Ранее нами показано, что частота большинства ТФР при РА и СКВ не отличается от таковой у лиц без ИВРЗ [21, 22]. Однако при СКВ чаще, чем в контроле, обнаруживали АГ, АО. Кроме того, среди них оказалась больше доля лиц с умеренным /высоким / очень высоким 10-летним риском развития СД 2, рассчитанным на основании опросника FINDRISK, который учитывает все основные ТФР (29% против 17% в контроле) [21]. При РА, наоборот, реже диагностировали АО, а процент больных с умерен-

ным / высоким / очень высоким риском развития СД 2 был сопоставим с таковым в группе условно здоровых людей (42% против 44%) [22].

В поперечных исследованиях СД при РА коррелировал с возрастом, длительностью заболевания, функциональными нарушениями (индексом Health Assessment Questionnaire – HAQ), повышенным ИМТ, ассоциировался с мужским полом, АГ и отягощенной наследственностью [6, 23–25]. Недавно выявлены общие однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphisms – SNP) генов, характерные как для СД 2, так и для РА [26]. При СКВ у пациентов с волчаночным нефритом (ВН) ЭЗ встречалось чаще, чем без него (отношение шансов 1,88, 95% ДИ 1,09–3,25; $p=0,02$) [27].

Показательны результаты продольных исследований [20, 28–32]. У больных СКВ существенную роль в отношении развития СД играли ИМТ и длительность заболевания [28], но не активность, возраст, пол или наличие АГ [20]. По данным М. Dubreuil и соавт. (2014 г.) [29], при РА появление новых случаев СД обусловлено ожирением, коморбидностью, стилем жизни (курением, потреблением алкоголя). Р. Ruscitti и соавт. (2017 г.) сообщили, что наиболее значимыми факторами риска СД 2 при проспективном наблюдении в течение 1 года стали АГ (ОР 6,8, 95% ДИ 2,2–21,3), предшествующая гипергликемия (ОР 30,6, 95% ДИ 6,5–142,8) и неудовлетворительный эффект противовоспалительной терапии с сохранением индекса активности болезни – Disease Activity Score (DAS) $28 > 3,7$ (ОР 33,6, 95% ДИ 7,0–162,2) [30]. Влияние активности РА подчеркивается и в других работах [31, 32]. В одной из них (в субанализе исследования BeST) за 10-летний период СД впервые установили у 6,2% из 504 пациентов с РА. Повышение DAS44/53 на один пункт с течением времени было связано с выраженным увеличением риска СД (ОР 1,80, 95% ДИ 1,28–2,53) [31]. J. Baker и соавт. (2021 г.) обнаружили при РА независимые взаимосвязи заболеваемости СД 2 с уровнями DAS28-СРБ, интерлейкина (ИЛ)-1 и 6 [32].

Известно, что в общей популяции гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, 1, 18, фактора некроза опухоли α – ФНО- α) также является предиктором развития СД 2 [33]. Источником провоспалительных цитокинов могут быть не только иммунные клетки, но и жировая ткань [34, 35], которая при ожирении претерпевает определенную морфологическую и функциональную трансформацию, приводящую в дальнейшем к системному субклиническому воспалению, метаболическим нарушениям и дисфункции эндотелия сосудов. Увеличивается инфильтрация жировой ткани иммунными клетками, в ней происходит поляризация макрофагов по М1 типу, повышаются локальная выработка ИЛ-6, ФНО- α , лептина и других адипокинов, связанных с ИР [35, 36], сборка NLRP3-инфламасом, цитозольной мультибелковой платформы, где неактивный про-ИЛ-1 β расщепляется, превращаясь в активную форму, под действием каспазы-1 [37–39]. Провоспалительные цитокины в свою очередь через активацию путей различных киназ (янус-киназы – JAK / трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции – STAT, белки-супрессоры сигнализации цитокинов – SOCS, N-концевые киназы c-Jun – JNK, протеинкиназа C – PKC, киназу I каппа-би – IKK / нуклеарный фактор каппа-би – NF- κ B) блокируют проведение сигнала инсулина в адипоцитах, скелетных мышцах и клетках печени за счет нарушения связывания рецептора гормона с его внутриклеточным субстратом, а также повреждают β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, продуцирующие инсулин, вызывая их гибель [40–42]. В последнее

время стало активно обсуждаться возможное участие в этих процессах также ИЛ-17 [43].

По некоторым данным, у пациентов с РА чувствительность к инсулину хуже, чем при СКВ [44, 45], хотя ТФР оказывали сходное воздействие на ИР при обоих ИВРЗ [45]. Это косвенно подтверждает предположение о том, что различия связаны с другими факторами, например с выраженностью воспаления, профилем цитокинов и лекарственной терапией. Концентрации ФНО- α , ИЛ-6 и 17 в крови при СКВ и особенно при РА выше, чем у здоровых людей [46–51]. По данным С. Chung и соавт. (2008 г.), при обоих ИВРЗ индекс НОМА-IR – показатель, который используют для оценки ИР, коррелировал с ИМТ и уровнями маркеров воспаления (со скоростью оседания эритроцитов и С-реактивным белком), а при РА – еще с концентрацией ИЛ-6 и ФНО- α [44]. Более того, в метаанализе, включавшем суммарно 297 пациентов с активным РА, доказан положительный эффект терапии ингибиторами ФНО- α (иФНО- α) на ИР, в частности объединенная стандартизированная средняя разница (SMD) от исходного НОМА составила -0,82 (95% ДИ -1,38–-0,25) [52]. В отдельных исследованиях аналогичную пользу в отношении ИР у больных РА с/без СД 2 принесло применение антагониста рецепторов ИЛ-1 α и 1 β анакинры [53] и ингибитора янус-киназы тофацитиниба [54, 55]. Вместе с тем не во всех работах подтверждено снижение ИР у больных РА на фоне блокады пути ИЛ-6 [56–60], что требует дальнейшего изучения. Улучшение функции островковых β -клеток у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД 2 продемонстрировано только для прерывания сигналов ИЛ-1 [61, 62].

Другие факторы, связанные с ИВРЗ

Помимо провоспалительных цитокинов еще одним значимым фактором для развития ИР при ИВРЗ может быть воздействие интерферона (ИФН). Нарушение в системе ИФН типа I наряду с продукцией аутоантител является важным компонентом патогенеза СКВ. Оценка экспрессии ИФН типа I генного автографа (Type I IFN gene signature – IFNGS) помогает выделить определенный иммунофенотип СКВ и выбрать оптимальный метод иммуносупрессивной терапии [63, 64]. При наличии ИР у лиц без ИВРЗ отмечена устойчивая сверхэкспрессия генов, стимулируемых ИФН, а также повышены его сывороточные уровни [65]. Однако СД и МС при СКВ реже встречались у пациентов с высоким, а не с низким ИФН типа I генным автографом, а индексы НОМА были сопоставимы в этих подгруппах [66, 67]. Противомалерийный препарат гидроксихлорохин рекомендован всем пациентам с СКВ при отсутствии противопоказаний [68]. Он уменьшает выработку ИФН, улучшает резистентность к инсулину и снижает риск развития СД 2 [20, 69–71]. В 2024 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый препарат для лечения СКВ – анифролумаб, который представляет собой человеческое моноклональное антитело к субъединице 1 рецептора ИФН типа I. В единственном пока исследовании, где оценивали кардиометаболические нарушения на фоне лечения анифролумабом, доля больных СКВ с ИР в течение одного года не уменьшалась [67].

В ряде работ при РА прослеживаются взаимосвязи между органонеспецифическими аутоантителами и ИР [72, 73]. Так, в работе J. Giles и соавт. (2015 г.) индекс НОМА-IR был выше при позитивности по ревматоидному фактору (РФ) [72]. При раннем недифференцированном полиартрите ИР ассоциировалась с обнаружением РФ и антител к циклическому цитруллинированному пепти-

ду [73]. Однако убедительных доказательств влияния РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду или антинуклеарных антител на риск СД 2 при РА и СКВ пока не получено.

У взрослых пациентов с РА ($n=290$) изучали и диабет-ассоциированные аутоантитела [74]. Преимущественно это были антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA), тирозинфосфатазе (IA2-ab) и транспортеру 8 цинка (ZnT8-ab). Исходно их чаще обнаруживали у больных СД 1 (у 75%), однако в ряде случаев также выявляли и у пациентов с СД 2 (13%) и без ЭЗ (8%). У тех, у кого не было СД при включении в исследование, за 10 лет проспективного наблюдения новые случаи заболевания регистрировались одинаково часто как при наличии, так и при отсутствии диабет-ассоциированных аутоантител [74].

Дополнительным фактором, способствующим появлению ИР и СД 2 при ИВРЗ, может быть саркопения, так как мышцы являются одним из самых важных «потребителей» глюкозы в организме [75]. Больные РА и СКВ чаще, чем сопоставимые с ними по полу и возрасту люди без ИВРЗ, имеют патологический состав тела, включая саркопению и саркопеническое ожирение [76, 77].

Лекарственная терапия

Наконец, принципиальное значение для УО при ИВРЗ имеет выбор противовоспалительных препаратов. Известно, что применение глюкокортикоидов (ГК) связано с увеличением риска СД при РА на 46% [78], а при СКВ – на 45% [20]. Вероятность развития СД напрямую зависит от суточной и кумулятивной дозы, а также от длительности приема ГК [28, 79], поэтому внедрение в реальную клиническую практику современных рекомендаций по лечению РА и СКВ, ограничивающих их [68, 80], будет способствовать профилактике ЭЗ. Однако подавление воспаления на фоне ГК может нивелировать их собственный неблагоприятный метаболический эффект. Так, результаты субанализа исследования BeST показали, что применение преднизолона (медиана дозы 7,5 мг/сут) при РА достаточно безопасно в отношении развития СД [31]. Ранее в небольших группах больных продемонстрировано, что использование низких доз ГК не усиливало ИР ни при РА [81], ни при СКВ [82]. В то же время, по данным J. Wu и соавт. (2020 г.), даже минимальные дозы преднизолона (<5 мг/сут) увеличивают риск СД [28], вероятно, из-за того, что они способны стимулировать аппетит и приводят к накоплению жировой ткани в долгосрочной перспективе.

Другие препараты при РА и СКВ тоже могут воздействовать на УО за счет купирования воспаления, а также pleiotропных и стероид-сберегающих эффектов. Использование метотрексата и гидроксихлорохина ассоциировалось со снижением [78, 83–85], а лефлуномида и такролимуса – с увеличением риска СД при РА [84]. Как уже сказано ранее, аминохинолиновый препарат имел протективный эффект и при СКВ, тогда как иммуносуппрессанты в целом не оказывали подобного влияния [20, 70]. В ряде работ продемонстрирована способность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе ингибиторов ФНО- α [78], тоцилизумаба [86] и блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта [87], снижать вероятность развития СД при РА по сравнению с различными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). В метаанализе W. Xie и соавт. (2020 г.) [78] риск СД у пациентов с РА уменьшался при приеме гидроксихлорохина на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,56–0,66), метотрексата – на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,75–0,87), иФНО- α – на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,55–0,71) по срав-

нению с теми, кто такого лечения не получал. Кроме того, у больных РА с уже существующим сопутствующим СД те же БПВП (гидроксихлорохин, метотрексат), ГИБП (иФНО- α , тоцилизумаб, абатацепт) [88–92], а также барицитиниб [93] улучшали контроль гликемии, тогда как такролимус улучшал его при ВН [94]. Однако большинство результатов о снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на фоне терапии ИВРЗ получено в отдельных небольших группах. Кроме того, прямых сравнений ГИБП, позволяющих выбрать оптимальную схему лечения у коморбидных пациентов, очень мало. Все более пристальное внимание ревматологов и эндокринологов в последние годы уделяется блокаде сигнальных путей ИЛ-6 и 1. Так, при проведении post-hoc-анализа таких 3 клинических исследований, как MOBILITY, TARGET, MONARCH, показано, что добавление к БПВП сарилумаба, являющегося антителом к рецепторам ИЛ-6, приводило к уменьшению уровня HbA_{1c} , а его применение в качестве монотерапии было связано с большей выраженностью подобного эффекта к 24-й неделе терапии, чем использование иФНО- α (адалимумаба), особенно у пациентов с СД и/или исходным уровнем $HbA_{1c} \geq 7\%$ [95]. В метаанализе 8 рандомизированных контролируемых исследований I–IV фазы (суммарно – 2921 больной) подтверждено достоверное снижение уровня HbA_{1c} на фоне различных препаратов, блокирующих ИЛ-1 у больных СД ($n=2921$) [96], причем наилучшие результаты достигнуты в многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании TRACK при использовании анакинры у пациентов с сочетанием СД и РА [97]. В этом исследовании 17 пациентов получали анакинру, 15 – иФНО- α в течение 6 мес. В обеих группах наблюдались прогрессирующее снижение активности РА и отсутствие серьезных побочных эффектов. Однако только в группе анакинры отмечено значительное уменьшение концентрации глюкозы натощак в сыворотке крови и HbA_{1c} . Преимущества, выявленные при использовании анакинры по сравнению с иФНО- α , привели к досрочному прекращению исследования. При дальнейшем наблюдении до 18 мес в группе анакинры сохранялось стабильное снижение уровня HbA_{1c} , что позволило уменьшить антидиабетическую терапию, тогда как в группе иФНО- α требовалось ее увеличение для достижения сопоставимых значений HbA_{1c} [98]. Данная работа продемонстрировала очевидную пользу ингибирования ИЛ-1 у пациентов с сочетанием РА и СД 2, так как одновременно достигнуты терапевтические цели лечения обоих заболеваний. Однако в рутинной практике анакинра не очень удобна для применения из-за кратности подкожного введения (1 раз в сутки), частоты местных аллергических реакций и стоимости лечения. Остается неизвестным, можно ли добиться сопоставимых результатов, используя другие подходы для снижения уровня ИЛ-1, например подавление экспрессии NLRP3-инфламмосомы низкими дозами колхицина. В общей популяции приведенный препарат уменьшает выраженность воспаления, обладает благоприятными кардиопротективными эффектами, повышает чувствительность тканей к инсулину [39, 99]. Все это ставит перед ревматологами вопрос о целесообразности его применения у больных ИВРЗ не из группы микрокристаллических артритов, у которых выявлены ИР, МС и высок риск ССО [99].

Безусловно, больные ИВРЗ с сопутствующим СД представляют собой одну из наиболее тяжелых для курации групп из-за коморбидности, серьезных осложнений и вынужденной полипрагмазии. Показано, что увеличиваются вероятность макро- и микроваскулярных ССО [100–103], частота терминальной стадии хронической болезни почек

(ХБП) [104, 105], риск инфекций [106] и смертность [74, 107]. Кроме того, СД при РА может ассоциироваться с формированием особого, «трудно поддающегося лечению» (difficult-to-treat – D2T) варианта заболевания [108], который в широком понимании этого термина подразумевает недостижение намеченных целей адекватной терапии из-за рефрактерности к препаратам, их плохой переносимости, неблагоприятных явлений или недостаточной комплаентности пациентов [109, 110]. В этой связи возникает вопрос о возможности гипогликемических препаратов влиять на выраженность воспаления и отдаленные исходы при ИВРЗ. Конечно, предотвращение развития РА или СКВ с их помощью вряд ли возможно. Однако ряд сахароснижающих препаратов обладают дополнительными позитивными для лечения ИВРЗ свойствами. Речь идет в первую очередь о группе агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), которые применяют в терапии СД 2 и ожирения [111]. В культуре синовиальных фибробластов, полученных от пациентов с РА, под действием арГПП-1 уменьшался синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β и 6, а также матриксных металлопротеиназ-3 и 13 [112, 113]. В небольшом исследовании, включавшем 15 пациентов с РА и псориатическим артритом в комбинации с СД 2, отмечали снижение индекса DAS28 на фоне арГПП-1 (лираглутида), при этом у большинства «ответчиков» на терапию параллельно уменьшалась МТ [114]. Кроме того, у здоровых добровольцев назначение арГПП-1 предотвращало индуцированную высокими дозами преднизолона гипергликемию и дисфункцию островковых клеток поджелудочной железы, что потенциально можно использовать для профилактики стероидного диабета [115].

Метформин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT2), по-видимому, обладают некоторыми нефро- и кардиопротективными преимуществами [116–118]. Показано, что назначение метформина при СКВ ассоциировалось со снижением риска ВН, ХБП и ССО [116]. В большом многоцентровом когортном исследовании пациентов с СКВ и СД 2 ($n=3550$) участники, которые получали иSGLT2, имели меньшую вероятность развития сердечной недостаточности, ВН, необходимости диализа, трансплантации почки, смертности от всех причин, чем те, кто не принимали данные препараты [117]. В другой работе включение в схему лечения иSGLT2 у пациентов с СКВ и СД 2 было связано с большим снижением числа кардиоренальных осложнений: острого повреждения почек (ОР 0,49, 95% ДИ 0,39–0,63), ХБП (ОР 0,61, 95% ДИ 0,50–0,76), терминальной стадии почечной недостаточности (ОР 0,40, 95% ДИ 0,20–0,80), сердечной недостаточности (ОР 0,72, 95% ДИ 0,56–0,92), визитов в отделение неотложной помощи (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,99) и тяжелого сепсиса (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,94) по сравнению с ингибиторами дипептилпептидазы-4 [118]. Возможно, иSGLT2 следует вводить в комплексную терапию ВН наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина после стабилизации функции почек с помощью соответствующей иммуносупрессии [119].

Заключение

Таким образом, несмотря на явный прогресс в области знаний, касающихся нарушений УО при ИВРЗ, в этой проблеме остается много спорных моментов и ограниченных, не подтвержденных данных. В ближайшие годы наиболее актуальными и перспективными будут исследования, посвященные изучению вклада сигнальных путей отдельных цитокинов и других ИВРЗ-ассоциированных факторов в

различные аспекты патогенеза ЭЗ, а также разработка персонализированных рекомендаций по лечению больных с указанной коморбидностью. Данные работы должны внести свой вклад в развитие ревматологии и совершенствование курации пациентов с РА и СКВ, а также способствовать появлению новых подходов к терапии самого СД 2.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, анализе данных,

написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (государственное задание №122040400024-7).

Funding source. The article was prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology (state assignment No. 122040400024-7).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АО – абдоминальное ожирение
арГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1
БПВП – базисный противовоспалительный препарат
ВН – волчаночный нефрит
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
ГК – глюкокортикоид
ДИ – доверительный интервал
ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИФН – интерферон
иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α
иSGLT2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
МС – метаболический синдром

МТ – масса тела
ОР – относительный риск/отношение рисков
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКВ – системная красная волчанка
ССО – сердечно-сосудистое осложнение
ТФР – традиционный фактор риска
УО – углеводный обмен
ФНО-α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭЗ – эндокринное заболевание
DAS (Disease Activity Score) – индекс активности болезни
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

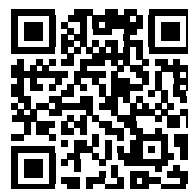
- Насонов Е.Л. Проблемы аутоиммунитета в ревматологии. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1056-03 [Nasonov EL. Autoimmunity in rheumatology: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1056-103 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202501
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2021;23(2S):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2021;23(2S):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm12507
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12 [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-12 (in Russian)]. DOI:10.14341/dm2004116-17
- Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., и др. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10-6 [Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, et al. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-3-10-16
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Cacciapaglia F, Spinelli FR, Bartoloni E, et al. Clinical Features of Diabetes Mellitus on Rheumatoid Arthritis: Data from the Cardiovascular Obesity and Rheumatic Disease (CORDIS) Study Group. *J Clin Med*. 2023;12(6):2148. DOI:10.3390/jcm12062148
- Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331-30. DOI:10.1007/s10067-018-4113-3
- Асеева Е.А., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г., и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):404-11 [Aseeva EA, Solov'yev SK, Klyukvina NG, et al. Irreversible organ damages in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):404-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-404-411
- Muñoz C, Isenberg DA. Review of major endocrine abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):791-9.
- Dregan A, Chowienzyk P, Molokhia M. Cardiovascular and type 2 diabetes morbidity and all-cause mortality among diverse chronic inflammatory disorders. *Heart*. 2017;103(23):1867-83. DOI:10.1136/heartjnl-2017-311214
- Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Evolution of Risk Factors for Atherosclerotic Cardiovascular Events in Systemic Lupus Erythematosus: A Longterm Prospective Study. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1841-89. DOI:10.3899/jrheum.161121
- Fernández-Garcés M, Haro G, Micó ML. Predisposing factors to nonfatal cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. An observational, cross-sectional, multicenter study in Spain from the risk/systemic lupus erythematosus thematic network. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17489. DOI:10.1097/MD.00000000000017489
- Liu S, Si S, Li J, et al. Association between type 1 diabetes and systemic lupus erythematosus: a Mendelian randomization study. *Clin Rheumatol*. 2024;43(1):41-8. DOI:10.1007/s10067-023-06800-8
- Xie W, Jiang H, Chen Y, et al. Relationship between type 1 diabetes and autoimmune diseases in European populations: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Genet*. 2024;15:1335839. DOI:10.3389/fgene.2024.1335839
- Liao KP, Gunnarsson M, Källberg H, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):653-60. DOI:10.1002/art.24362

16. Jiang P, Li H, Li X. Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(1):115-21.
17. Tian Z, McLaughlin J, Verma A, et al. The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2021;10(2):125-31. DOI:10.1097/XCE.0000000000000244
18. Jin Y, Chen SK, Liu J, Kim SC. Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(9):1248-326. DOI:10.1002/acr.24343
19. Bello N, Meyers KJ, Workman J, et al. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(3):325-41. DOI:10.1177/09612033221147471
20. Etchegaray-Morales I, Mendoza-Pinto C, Munguía-Realpozo P, et al. Risk of diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(8):2047-105. DOI:10.1093/rheumatology/keae204
21. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных системной красной волчанкой с помощью опросника FINDRISC. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):489-94 [Kondratieva LV, Popkova TV. Type II diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC questionnaire in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(5):489-94 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2020-489-494
22. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISC. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):504-8 [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):504-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-504-508
23. Ursini F, Russo E, D'Angelo S, et al. Prevalence of Undiagnosed Diabetes in Rheumatoid Arthritis: an OGTT Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2552. DOI:10.1097/MD.00000000000002552
24. Pei R, Wang J, He P, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in Chinese rheumatoid arthritis patients from 2018 to 2022: a real-world, single-center, retrospective study. *Front Immunol*. 2024;15:1445639. DOI:10.3389/fimmu.2024.1445639
25. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis: Results from a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(34):e7896. DOI:10.1097/MD.00000000000007896
26. Zhang K, Jia Y, Wang R, et al. Rheumatoid arthritis and the risk of major cardiometabolic diseases: a Mendelian randomization study. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(4):335-41. DOI:10.1080/03009742.2022.2070988
27. Wong CY, Ma BM, Zhang D, et al. Cardiovascular risk factors and complications in patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med*. 2024;11(1):e001152. DOI:10.1136/lupus-2024-001152
28. Wu J, Mackie SL, Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001220. DOI:10.1136/bmjdr-2020-001220
29. Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):346-52. DOI:10.1093/rheumatology/ket343
30. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. Poor clinical response in rheumatoid arthritis is the main risk factor for diabetes development in the short-term: A 1-year, single-centre, longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181203. DOI:10.1371/journal.pone.0181203
31. van der Pol JA, Allaart CF, Lems W, et al. Prednisone use, disease activity and the occurrence of hyperglycaemia and diabetes in patients with early rheumatoid arthritis: a 10-year subanalysis of the BeSt study. *RMD Open*. 2024;10(2):e004246. DOI:10.1136/rmdopen-2024-004246
32. Baker JF, England BR, George M, et al. Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):566-72. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219140
33. Spranger J, Kroke A, Möhlmg M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-7. DOI:10.2337/diabetes.52.3.812
34. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, et al. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):308-15. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.010
35. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-31. DOI:10.1152/ajpcell.00379.2020
36. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы Эндокринологии*. 2014;55(4):44-9 [Shvarts V. Adipose tissue inflammation. Part 1. Morphological and functional manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2014;55(4):44-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl200955444-49
37. Alenezi SA, Khan R, Snell L, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Obesity and PCOS – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10976. DOI:10.3390/ijms241310976
38. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(1):194-204. DOI:10.2337/db12-0420
39. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Ramírez B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces adipose tissue inflammation and extracellular matrix remodeling. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):1045-107. DOI:10.1038/s41423-019-0296-z
40. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*. 2020;126(11):1549-54. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.315896
41. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017;127(1):43-54. DOI:10.1172/JCI88880
42. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):81-90. DOI:10.1038/s41574-019-0286-3
43. Elahi R, Nazari M, Mohammadi V, et al. IL-17 in type II diabetes mellitus (T2DM) immunopathogenesis and complications: molecular approaches. *Mol Immunol*. 2024;171:66-76. DOI:10.1016/j.molimm.2024.03.009
44. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-12. DOI:10.1002/art.23600
45. Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, et al. Higher Prevalence and Degree of Insulin Resistance in Patients With Rheumatoid Arthritis Than in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2021;48(3):339-47. DOI:10.3899/jrheum.200435
46. Solus JF, Chung CP, Oeser A, et al. Genetics of serum concentration of IL-6 and TNF α in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a candidate gene analysis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(8):1375-82. DOI:10.1007/s10067-015-2881-6
47. Richter P, Macovei LA, Mihai IR, et al. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus-Focus on TNF- α and IL-17. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14413. DOI:10.3390/ijms241914413
48. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-590-599
49. Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г., и др. Оценка лабораторных показателей воспаления, инфекции и признаков субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):633-3 [Arshinov AV, Levshin NY, Maslova IG, et al. Assessment of laboratory indicators of inflammatory, infection and indicators of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):633-3 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-633-639
50. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Коротаева Т.В., и др. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):165-80 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, et al. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165-80 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-165-180
51. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Речкина О.П., и др. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая*

- ревматология. 2024;62(4):402-7 [Lapkina NA, Baranov AA, Rechkina OP, et al. IL-17A, IL-17F and IL-23 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):402-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-402-407
52. Lim WS, Teoh SE, Tang ASP, et al. The effects of anti-TNF- α biologics on insulin resistance and insulin sensitivity in patients with rheumatoid arthritis: An update systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2024;18(4):103001. DOI:10.1016/j.dsx.2024.103001
 53. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance in non-diabetic active rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14587. DOI:10.1097/MD.00000000000014587
 54. Wang CR, Tsai HW. Immediate-release tofacitinib reduces insulin resistance in non-diabetic active rheumatoid arthritis patients: A single-center retrospective study. *World J Diabetes*. 2022;13(6):454-65. DOI:10.4239/wjcd.v13.i6.454
 55. Di Muzio C, Di Cola I, Shariat Panahi A, et al. The effects of suppressing inflammation by tofacitinib may simultaneously improve glycaemic parameters and inflammatory markers in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: a proof-of-concept, open, prospective, clinical study. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):14. DOI:10.1186/s13075-023-03249-7
 56. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One*. 2010;5(12):e14328. DOI:10.1371/journal.pone.0014328
 57. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, et al. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):52. DOI:10.1186/s13075-015-0559-8
 58. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639-46. DOI:10.1002/jcsm.12189
 59. Toussiot E, Marotte H, Mulleman D, et al. Increased high molecular weight adiponectin and lean mass during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month multicentre study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):224. DOI:10.1186/s13075-020-02927-7
 60. Makrilakis K, Fragiadakis K, Smith J, et al. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):419-27. DOI:10.1007/s10067-014-2704-1
 61. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1269-73. DOI:10.1111/dom.12357
 62. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517-26. DOI:10.1056/NEJMoa065213
 63. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
 64. Авдеева А.С., Алексанкин А.П., Четина Е.В., и др. Иммунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394-401 [Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tchetina EV, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus – features of clinical and laboratory disorders. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394-401 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-394-401
 65. Adeva-Andany MM, Carneiro-Freire N, Castro-Quintela E, et al. Interferon Upregulation Associates with Insulin Resistance in Humans. *Curr Diabetes Rev*. 2025;21(3):86-105. DOI:10.2174/011573399829402240309105112
 66. Arnaud L, Furie R, Morand EF, et al. Burden of systemic lupus erythematosus in clinical practice: baseline data from the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) by interferon gene signature. *Lupus Sci Med*. 2023;10(2):e001032. DOI:10.1136/lupus-2023-001032
 67. Casey KA, Smith MA, Sinibaldi D, et al. Modulation of Cardiometabolic Disease Markers by Type I Interferon Inhibition in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(3):459-71. DOI:10.1002/art.41518
 68. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. DOI:10.1136/ard-2023-224762
 69. Rempenault C, Combe B, Barnette T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):98-103. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211836
 70. Li CX, Fan ML, Pang BW, et al. Association between hydroxychloroquine use and risk of diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a UK Biobank-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1381321. DOI:10.3389/fendo.2024.1381321
 71. Dima A, Jurcut C, Chasset F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X211073001. DOI:10.1177/1759720X211073001
 72. Giles JT, Danielides S, Szklo M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):626-36. DOI:10.1002/art.38986
 73. Mirjafari H, Farragher TM, Verstaep SM, et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR): an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R159. DOI:10.1186/ar3476
 74. Erlandsson MC, Tuameh M, Jukic Huduti E, et al. Clinical Significance of Diabetes-Mellitus-Associated Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2022;11(22):3676. DOI:10.3390/cells11223676
 75. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016;229(2):R67-81. DOI:10.1530/JOE-15-0533
 76. Сорокина А.О., Демин Н.В., Добровольская О.В., и др. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-94 [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, et al. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-94 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-487-494
 77. Santos MJ, Vinagre F, Canas da Silva J, et al. Body composition phenotypes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of Caucasian female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):470-6.
 78. Xie W, Yang X, Ji L, Zhang Z. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(4):598-607. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.04.005
 79. Movahedi M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, et al. Risk of Incident Diabetes Mellitus Associated With the Dosage and Duration of Oral Glucocorticoid Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1089-98. DOI:10.1002/art.39537
 80. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. DOI:10.1136/ard-2022-223356
 81. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1887-94. DOI:10.1136/ard.2011.151464
 82. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, et al. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):483-9.
 83. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. DOI:10.1371/journal.pone.0235637
 84. Nam SH, Kim M, Kim YJ, et al. Risk of New-Onset Diabetes Mellitus Associated with Antirheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population Study. *J Clin Med*. 2022;11(8):2109. DOI:10.3390/jcm11082109
 85. Su YJ, Chen HM, Chan TM, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs associated with different diabetes risks in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2023;9(3):e003045. DOI:10.1136/rmdopen-2023-003045
 86. Paul SK, Montvida O, Best JH, et al. Association of biological antirheumatic therapy with risk for type 2 diabetes: a retrospective cohort study in incident rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2021;11(6):e042246. DOI:10.1136/bmjopen-2020-042246
 87. Ozen G, Pedro S, Holmqvist ME, et al. Risk of diabetes mellitus associated with disease-modifying antirheumatic drugs and

- statins in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):848-54. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209954
88. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, et al. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3569-73. DOI:10.1002/art.27703
 89. Otsuka Y, Kiyohara C, Kashiwado Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196368. DOI:10.1371/journal.pone.0196368
 90. Gupta-Ganguli M, Cox K, Means B, et al. Does therapy with anti-TNF- α improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2011;34(7):e121. DOI:10.2337/dc10-1334
 91. Ogata A, Morishima A, Hirano T, et al. Improvement of HbA_{1c} during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1164-5. DOI:10.1136/ard.2010.132845
 92. Ursini F, Russo E, Letizia Hribal M, et al. Abatacept improves whole-body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: an observational study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(21):e888. DOI:10.1097/MD.0000000000000888
 93. Martinez-Molina C, Diaz-Torne C, Park HS, et al. Tofacitinib and Baricitinib in Type 2 Diabetic Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(3):360. DOI:10.3390/medicina60030360
 94. van Schaik M, Bredewold OW, Priester M, et al. Long-term renal and cardiovascular risks of tacrolimus in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(12):2048-57. DOI:10.1093/ndt/gfae113
 95. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):206. DOI:10.1186/s13075-020-02229-5
 96. Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol.* 2019;41(4):413-25. DOI:10.1007/s00281-019-00743-6
 97. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(9):e1002901. DOI:10.1371/journal.pmed.1002901
 98. Ruscitti P, Berardicurti O, Cipriani P, et al. Benefits of anakinra versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: long-term findings from participants further followed-up in the TRACK study, a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):403-6. DOI:10.55563/clinexprheumatol/phsqg7
 99. Насонов Е.Л., Драпкина О.М. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(5):445-64 [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an "ancient" medicine in the 21st century. *Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(5):445-64 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-445-464
 100. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117952. DOI:10.1371/journal.pone.0117952
 101. Bartels CM, Saucier JM, Thorpe CT, et al. Monitoring diabetes in patients with and without rheumatoid arthritis: a Medicare study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R166. DOI:10.1186/ar3915
 102. Hajiesmaeli Y, Tamhankar P, Stranges S, Barra L. Factors associated with incident cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A scoping review. *Autoimmun Rev.* 2024;23(5):103539. DOI:10.1016/j.autrev.2024.103539
 103. Semb AG, Rollefstad S, Ikdahl E, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: an international audit. *RMD Open.* 2021;7(2):e001724. DOI:10.1136/rmdopen-2021-001724
 104. Jiang MY, Hwang JC, Feng JJ. Impact of Diabetes Mellitus on the Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep.* 2018;8(1):6008. DOI:10.1038/s41598-018-24529-2
 105. Hansen RB, Falasinnu T, Faurschou M, et al. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Diabetes Mellitus: A Danish Nationwide Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(9):1871-87. DOI:10.1002/acr.25091
 106. Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1022-39. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.06.004
 107. Huang JF, Wu QN, Zheng XQ, et al. The Characteristics and Mortality of Osteoporosis, Osteomyelitis, or Rheumatoid Arthritis in the Diabetes Population: A Retrospective Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:8821978. DOI:10.1155/2020/8821978
 108. Watanabe R, Ebina K, Gon T, et al. Predictive factors and treatment outcomes associated with difficult-to-treat rheumatoid arthritis conditions: the ANSWER cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(9):2418-46. DOI:10.1093/rheumatology/keae265
 109. Галушко Е.А., Гордеев А.В., Матянова Е.В., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):661-6 [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(5):661-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201489
 110. Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А., и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология.* 2021;15(5):7-11 [Gordeev AV, Olyunin YA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
 111. Насонов Е.Л., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(2):135-44 [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(2):135-44 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-135-144
 112. Du X, Zhang H, Zhang W, et al. The protective effects of lixisenatide against inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol.* 2019;75:105732. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105732
 113. Zheng W, Pan H, Wei L, et al. Dulaglutide mitigates inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105649. DOI:10.1016/j.intimp.2019.05.034
 114. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Patients With Inflammatory Arthritis or Psoriasis: A Scoping Review. *J Clin Rheumatol.* 2024;30(1):26-31. DOI:10.1097/RHU.0000000000001949
 115. van Raalte DH, van Genugten RE, Linszen MM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care.* 2011;34(2):412-7. DOI:10.2337/dc10-1677
 116. Gonzalez Moret YA, Lo KB, Tan JJ. Metformin in Systemic Lupus Erythematosus: Investigating Cardiovascular Impact and Nephroprotective Effects in Lupus Nephritis. *ACR Open Rheumatol.* 2024;6(8):497-503. DOI:10.1002/acr2.11698
 117. Yen FS, Wang SI, Hsu CC, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Nephritis Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416578. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.16578
 118. Ma KS, Lo JE, Kyttaris VC, et al. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Primary Prevention of Cardiovascular, Renal Events, and Safety Outcomes in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Comorbid Type 2 Diabetes: A Population-Based Target Trial Emulation. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(4):414-22. DOI:10.1002/art.43037
 119. Wagner BR, Rao PS. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: are they ready for prime time in the management of lupus nephritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36(3):163-6. DOI:10.1097/BOR.0000000000001002

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия: превосходство в лечении сахарного диабета 1-го и 2-го типа

Т.Ю. Демидова, В.В. Титова✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия созданы для достижения более физиологичного профиля действия с быстрым и выраженным начальным пиком всасывания. Ускоренное всасывание сверхбыстродействующих аналогов инсулина приводит к более быстрому началу действия, при этом концентрация инсулина достигает пика в кровотоке раньше по сравнению с ультракороткими аналогами инсулина. Такой быстрый пик действия инсулина лучше соответствует постпрандиальному профилю всасывания глюкозы, что приводит к улучшению гликемического контроля и снижению риска постпрандиальной гипергликемии. Соответственно, быстрое начало и окончание действия аналогов инсулина сверхбыстрого действия обеспечивают большую гибкость в корректировке доз инсулина на основе содержания углеводов в пище и уровня физической активности. Более короткая продолжительность действия позволяет сократить частоту гипогликемических событий, может улучшить общее качество жизни и уменьшить страх гипогликемии, который является серьезной проблемой для многих пациентов с сахарным диабетом. Использование аналогов инсулина сверхбыстрого действия показало свою эффективность в компенсации постпрандиальной гипергликемии и снижении вариабельности глюкозы в разных группах пациентов, включая больных сахарным диабетом 1 и 2-го типа, детей и беременных женщин, кроме того, их использование в системах с замкнутым контуром показывает многообещающие результаты в улучшении гликемических показателей.

Ключевые слова: сахарный диабет, сверхбыстрый инсулин, гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, инсулинотерапия
Для цитирования: Демидова Т.Ю., Титова В.В. Аналоги инсулина сверхбыстрого действия: превосходство в лечении сахарного диабета 1-го и 2-го типа. Терапевтический архив. 2025;97(10):883–889. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203482

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Ultra-fast acting insulin analogs: superiority in the treatment of diabetes type 1 and type 2. A review

Tatiana Yu. Demidova, Victoria V. Titova✉

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract

Ultra-fast acting insulin analogs were created to achieve a physiological profile of action with more rapid and pronounced initial insulin peak. The accelerated absorption of ultra-fast-acting insulin analogues results in a more rapid onset of action, with insulin concentrations reaching their peak in the bloodstream earlier compared to rapid-acting insulin analogues. This rapid peak of insulin action better matches the postprandial glucose absorption profile, resulting in improved glycemic control and a reduced risk of postprandial hyperglycemia. Thus, the rapid onset and offset of action of ultra-rapid-acting insulin analogues provides greater flexibility in adjusting insulin doses based on the carbohydrate content of meals and physical activity levels. A shorter duration of action allows for a reduction in the frequency of hypoglycemic events, which may improve overall quality of life and reduce the fear of hypoglycemia, which is a serious problem for many patients with diabetes. The use of ultra-fast-acting insulin analogues has shown its effectiveness in compensating postprandial hyperglycemia and reducing glucose variability in various patient groups, including patients with type 1 and type 2 diabetes, children and pregnant women, in addition, their use in closed-loop systems has promising results in improving glycemic outcomes.

Keywords: diabetes mellitus, ultra-rapid insulin, glycemic control, hypoglycemia, insulin analogues, insulin therapy

For citation: Demidova TYu, Titova VV. Ultra-fast acting insulin analogs: superiority in the treatment of diabetes type 1 and type 2. A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(10):883–889. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203482

Введение

Инсулинотерапия является основой лечения сахарного диабета 1-го типа (СД 1), при котором способность организма вырабатывать инсулин нарушена, а также во многих случаях сахарного диабета 2-го типа (СД 2), в частности при наличии резистентности к инсулину и нарушении его

секреции [1]. Основную цель инсулинотерапии составляют имитация физиологической секреции инсулина, поддержание уровня глюкозы в целевом диапазоне для минимизации риска как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. Однако пациенты с СД часто не достигают оптимального гликемического контроля, в том числе из-за несовер-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Титова Виктория Викторовна – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины. E-mail: meteora-vica@mail.ru

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины

✉Victoria V. Titova. E-mail: meteora-vica@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8684-6095

Tatiana Yu. Demidova. ORCID: 0000-0001-6385-540X

шенных фармакокинетических профилей существующих препаратов инсулина, которые не полностью соответствуют естественной динамике его эндогенной секреции в ответ на поступление углеводов, что может привести к постпрандиальной гипергликемии и повышенному риску гипогликемии, особенно между приемами пищи или в ночное время [2]. Для устранения этих ограничений достигнуты значительные успехи в разработке аналогов инсулина с акцентом на улучшение их скорости всасывания и общих фармакокинетических свойств. Аналоги инсулина ультракороткого действия, такие как лизпро, аспарт и глулизин, разработаны для обеспечения более быстрого начала действия по сравнению с обычным человеческим инсулином, что позволяет более гибко дозировать инсулин и лучше контролировать постпрандиальные колебания уровня глюкозы.

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия представляют собой следующее поколение быстродействующих инсулинов с ускоренной абсорбцией, разработанных для достижения быстрого и выраженного начального пика всасывания инсулина. Разработка аналогов инсулина сверхбыстрого действия включает различные стратегии модификации молекулы инсулина и использования вспомогательных веществ для улучшения абсорбции. Данные стратегии направлены на преодоление препятствий, ограничивающих скорость всасывания инсулина, таких как самоассоциация молекул инсулина в димеры и гексамеры, а также медленная диффузия через подкожную жировую ткань [3]. Ускоренное всасывание инсулина и более точное его дозирование могут улучшить контроль глюкозы после приема пищи, снизить вариабельность гликемии, риски гипогликемии и потенциально снизить риск поздних осложнений, связанных с СД. В статье подробно рассматриваются механизмы действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства, а также клинические данные, подтверждающие превосходство препаратов инсулина сверхбыстрого действия по сравнению с их ультракороткими аналогами.

Фармакокинетика и фармакодинамика аналогов инсулина сверхбыстрого действия

Улучшенные фармакокинетические свойства аналогов инсулина сверхбыстрого действия достигаются за счет комбинации стратегий модификации молекулы инсулина и использования вспомогательных веществ, что приводит к более быстрому всасыванию и началу действия препарата [4]. В отличие от регулярного человеческого инсулина, который имеет тенденцию образовывать димеры и гексамеры в растворе, аналоги инсулина разработаны для более быстрой диссоциации на мономеры при инъекции, что способствует быстрому всасыванию из подкожной жировой ткани в кровоток. Инсулины лизпро и аспарт разработаны как аналоги инсулина короткого действия, которые точнее воспроизводят естественную эндогенную секрецию инсулина по сравнению с человеческим инсулином. Ключевое различие заключается в их аминокислотных последовательностях: у инсулина аспарт пролин в положении В28 заменен аспарагиновой кислотой, а у инсулина лизпро остатки лизина и пролина в положениях В28 и В29 поменялись местами. Данные небольшие изменения дестабилизируют гексамер инсулина, что приводит к его более быстрому всасыванию. Как инсулин аспарт, так и инсулин лизпро похожи на человеческий инсулин в связывании и активации инсулинового рецептора (IR) и сигнальных молекул каскада реакций [5], однако после подкожной инъекции они всасываются быстрее, что приводит к быстрому на-

чалу и сокращенной продолжительности действия и обеспечивает лучшую регуляцию постпрандиального уровня глюкозы.

Инсулины аспарт и лизпро доработаны с целью получения еще более быстродействующих препаратов, которые приближаются к пикам физиологического профиля действия инсулина, наблюдаемым в ответ на прием пищи. Сверхбыстрый инсулин аспарт дополнен вспомогательными веществами – ниаинамидом и аргинином. В присутствии ниаинамида гексамер инсулина аспарт быстрее высвобождает мономеры для абсорбции, а ниаинамид увеличивает местный кровоток в месте инъекции, что улучшает всасывание инсулина. Аргинин добавляется для улучшения стабильности [6]. Увеличение местного кровотока и проницаемости сосудов, а также потенциально более быстрое высвобождение мономеров лизпро могут аналогичным образом объяснить более быструю абсорбцию и действие новой сверхбыстрой формулы инсулина лизпро, которая включает аналог простагличина, трепростинил и цитрат в качестве добавок.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства аналогов инсулина сверхбыстрого действия по сравнению с инсулином ультракороткого действия

Сверхбыстрый аспарт имеет значительно более раннее начало действия по сравнению с инсулином аспарт (примерно на 5 мин раньше), достигает 50% своей максимальной концентрации примерно на 10 мин раньше и демонстрирует приблизительно в 1,5–2 раза более сильный начальный эффект снижения уровня глюкозы в течение первых 30 мин [7]. В фазе I перекрестного исследования с участием пациентов с СД 1 прямое сравнение фармакокинетических и фармакодинамических свойств ультракоротких и сверхбыстрых аналогов инсулина показало, что сверхбыстрый лизпро имел более быструю абсорбцию и значительно большее раннее воздействие инсулина в кровотоке по сравнению с другими своими аналогами [8]. По сравнению со стандартным инсулином лизпро действие сверхбыстрого лизпро начинается на 5 мин быстрее, в первые 30 мин после введения он действует примерно в 3 раза эффективнее, а в течение последующих 3 ч его воздействие снижается на 43% [9].

В исследовании, в котором сравнивали сверхбыстрый лизпро, сверхбыстрый аспарт, лизпро и аспарт, сверхбыстрый лизпро продемонстрировал самую быструю абсорбцию, а раннее 50% t_{max} достигнуто через 12,8 мин после введения сверхбыстрого лизпро, что на 5,9 мин быстрее, чем у сверхбыстрого аспарта, на 12,5 мин быстрее, чем у лизпро, и на 13,9 мин быстрее, чем у аспарта (все $p < 0,0001$), что привело к еще более раннему воздействию: действие сверхбыстрого инсулина лизпро в течение первых 15 мин ($AUC_{0-15min}$) увеличилось в 1,5 раза по сравнению со сверхбыстрым инсулином аспарт, в 5 раз по сравнению с лизпро и в 5 раз по сравнению с аспартом. Продолжительность воздействия сверхбыстрого лизпро более 3 ч (AUC_{3-7h}) после введения сокращена на 54% по сравнению со сверхбыстрым аспартом, на 49% по сравнению с лизпро и на 61% по сравнению с аспартом (все $p < 0,0001$) [8]. Более быстрое всасывание и более раннее воздействие инсулина, наблюдаемые при использовании сверхбыстрого лизпро, способствуют более точной имитации физиологической секреции инсулина и улучшению контроля постпрандиальной глюкозы.

Для сравнения реакции постпрандиальной глюкозы на фоне теста с твердой пищей с использованием сверхбыстрого лизпро или лизпро, введенных на -15, 0 и +15 мин относительно начала приема пищи среди пациентов с СД 1 и 2, проводили исследование с шестипериодным перекрестным дизайном [10, 11]. Сверхбыстрый лизпро привел к более низким отклонениям постпрандиальной глюкозы по сравнению с лизпро при дозировании до, во время или после приема пищи в ходе теста как при СД 1, так и при СД 2.

Имитация здоровой постпрандиальной секреции инсулина подразумевает не только более раннее начало и более быструю скорость абсорбции, но и более раннее окончание действия, более низкую концентрацию инсулина в позднюю фазу для снижения риска постпрандиальной гипогликемии [12]. В объединенном анализе исследования среди взрослых с СД 1 окончание воздействия произошло раньше для сверхбыстрого аспарта, чем для аспарта. Время до 50% максимальной концентрации аспарта в поздней части фармакокинетического профиля (t_{late} 50% C_{max}) было на 12,2 мин короче ($p<0,001$), а позднее воздействие с 2 ч и далее ($AUC_{IAsp,2-t}$) было на 11% меньше ($p<0,001$) для сверхбыстрого аспарта по сравнению с аспартом [13]. Профили фармакокинетики/фармакодинамики сверхбыстрого лизпро и лизпро были оценены у взрослых с СД 1 на фоне помповой инсулинотерапии [14]. Сверхбыстрый лизпро имел схожее общее воздействие, но более быстрое всасывание по сравнению с лизпро при использовании стандартного болюса или болюса двойной волны, а также показал значительно более ранний эффект снижения уровня глюкозы и тенденцию к более низким колебаниям постпрандиальной гликемии в течение полного 5-часового теста с едой по сравнению с лизпро.

Клинические преимущества сверхбыстрых аналогов инсулина

Исследование ONSET 1 проведено для сравнения сверхбыстрого аспарта, вводимого во время еды, со сверхбыстрым аспартом, вводимым после еды, и аспартом во время еды у пациентов с СД 1. Сверхбыстрый аспарт не уступал аспарту в снижении гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в группах лечения во время еды (вводили за 0–2 мин до еды) и после еды (вводили через 20 мин после начала еды); $p<0,0001$. Одно- и двухчасовое постпрандиальное увеличение уровня глюкозы было статистически значимо ниже в пользу сверхбыстрого аспарта, вводимого во время еды (-1,41 ммоль/л [95% доверительный интервал – ДИ -2--0,82]; $p<0,0001$, -0,93 ммоль/л [95% ДИ -1,63--0,23]; $p=0,0089$ соответственно) [15]. Первоначальный период исследования составил 26 нед и был продлен еще на 26 нед, чтобы определить, может ли более быстродействующий аспарт поддерживать улучшенный гликемический контроль HbA_{1c} в долгосрочной перспективе. Результаты полного 52-недельного исследования соответствовали первоначальному 26-недельному, а пациенты, получавшие лечение сверхбыстродействующим аспартом во время еды, достигли схожих улучшений в HbA_{1c} по сравнению с аспартом ($p=0,0424$). Улучшения отмечены в конечной точке прироста постпрандиальной глюкозы через 1 ч (-0,93 ммоль/л [95% ДИ -1,58--0,28]; $p=0,0054$); однако не было статистически значимой разницы в снижении постпрандиальной глюкозы через 2 ч (-0,4 ммоль/л [95% ДИ -1,19--0,4]; $p=NS$) [16]. Результаты исследования ONSET 1 свидетельствовали в пользу сверхбыстродействующего аспарта, вводимого во время еды, по

сравнению с введением после еды, с различной степенью снижения уровня HbA_{1c} и постпрандиальной глюкозы через 1 и 2 ч, но со схожим долгосрочным снижением HbA_{1c} у пациентов с СД 1. Сверхбыстрый аспарт испытан у пациентов с СД 2 в клиническом исследовании ONSET 2, а результаты были аналогичны результатам исследования ONSET 1, что свидетельствует о не меньшей эффективности снижения уровня HbA_{1c} по сравнению с инсулином аспарт ($p<0,0001$). Кроме того, снижение прироста уровня постпрандиальной глюкозы через 1 ч было статистически значимым (-0,59 ммоль/л [95% ДИ -1,09--0,09]; $p=0,0198$), однако снижение постпрандиальной глюкозы через 2 ч после приема пищи не достигло статистической значимости (-0,37 ммоль/л [95% ДИ -0,8--0,08]; $p=0,1063$) [17].

Программа PRONTO изучала влияние сверхбыстрого лизпро на контроль уровня глюкозы после еды. PRONTO-T1D, 26-недельное исследование с участием взрослых с СД 1, продемонстрировало, что сверхбыстрый лизпро не уступал лизпро, принимаемому во время еды, в изменении от исходного уровня HbA_{1c} со значительной разницей в контроле уровня глюкозы после еды как через 1 ч (-1,55 ммоль/л [95% ДИ -1,96--1,14]; $p<0,001$), так и через 2 ч (-1,73 ммоль/л [95% ДИ -2,28--1,18]; $p<0,001$). Введение сверхбыстрого лизпро после еды не уступало лизпро в изменении уровня HbA_{1c} и постпрандиальной глюкозы [18]. В исследовании PRONTO-T2D, которое также длилось 26 нед и включало взрослых с СД 2, сверхбыстрый лизпро продемонстрировал превосходство над лизпро, принимаемым во время еды, с точки зрения контроля уровня глюкозы после приема пищи на 1-часовой (-0,66 ммоль/л [95% ДИ -1,01--0,3]; $p<0,001$) и 2-часовой отметках (-0,96 ммоль/л [95% ДИ -1,41--0,52]; $p<0,001$), но не в изменении HbA_{1c} [19].

Реальная эффективность сверхбыстрого аспарта у пациентов с СД 1 при многократных ежедневных инъекциях исследована с использованием систем флэш-мониторирования глюкозы в исследовании GoBolus [20]. Результаты показывают, что сверхбыстрый аспарт улучшил HbA_{1c} на 0,19% без изменения средних доз инсулина или соотношений базального/болюсного инсулина. Сверхбыстрый инсулин аспарт по крайней мере так же эффективен, как аспарт, в контроле общего уровня глюкозы и может быть более эффективным в снижении постпрандиальных скачков глюкозы в пользу сверхбыстрого инсулина аспарта через 1 ч (-0,55 ммоль/л) и 2 ч (-0,60 ммоль/л) после еды. Управление постпрандиальной глюкозой становится решающим в общем контроле СД, особенно у людей, приближающихся к целевому диапазону HbA_{1c} [15]. Можно ожидать, что использование сверхбыстрого инсулина аспарт будет связано с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий по сравнению с инсулином аспарт [21].

Качество гликемического контроля определяется не только HbA_{1c} , но и показателями непрерывного мониторинга глюкозы, такими как время в диапазоне (TIR), время ниже диапазона (TBR) и время выше диапазона (TAR). Приведенные показатели помогают выявить потенциальные области для улучшения гликемии. Постпрандиальный уровень глюкозы оказывает значительное влияние как на HbA_{1c} , так и на время в диапазоне у лиц с СД 1 или 2. Неадекватно контролируемый постпрандиальный уровень глюкозы, такой как ранняя и поздняя постпрандиальная гипогликемия, связан с неблагоприятными клиническими исходами для пациентов с диабетом [22–24]. Хотя прямая причинно-следственная связь между улучшенным постпрандиальным контролем глюкозы и клиническими исходами не

установлена в клинических испытаниях, постоянно высокий постпрандиальный уровень глюкозы был связан с микрососудистыми и макрососудистыми заболеваниями и ретинопатией [25]. Усовершенствованные прандиальные инсулины, которые могут снизить постпрандиальные колебания уровня глюкозы, могут помочь улучшить общий гликемический контроль, снизить вариабельность уровня глюкозы и в конечном итоге улучшить результаты. Так, в исследовании GoBolis время в диапазоне увеличилось с 46,9 до 50,1% ($p=0,01$), что соответствует увеличению на 46,1 мин/день. Кроме того, время в гипергликемии сократилось с 49,1 до 46,1% ($>10,0$ ммоль/л; $p=0,026$) и с 20,4 до 17,9% ($>13,9$ ммоль/л; $p=0,013$), что соответствует сокращению на 43,5 ($p=0,024$) и 35,6 ($p=0,015$) мин в день в среднем в этих диапазонах, соответственно, без изменения времени в гипогликемии. Кроме того, средний уровень интерстициальной и постпрандиальной глюкозы улучшился с 10,4 до 10,1 ммоль/л ($p=0,035$) и с 11,9 до 11,0 ммоль/л ($p=0,002$) [20]. Аналогичным образом, в исследовании PRONTO-T1D сверхбыстрый лизпро увеличил дневной TIR на 43,6 мин ($p=0,020$; 44,0 мин, когда TIR составлял 3,9–10 ммоль/л [$p=0,020$]) и сократил ночное время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л на 11,5 мин ($p=0,009$) по сравнению с инъекцией лизпро во время еды. Средние профили глюкозы в течение 24-часового периода показали более низкие уровни глюкозы в крови при получении сверхбыстрого лизпро во время еды по сравнению с лизпро в течение всего дня, но более высокие уровни с вечера к раннему утру [18].

Способность сверхбыстродействующих аналогов инсулина эффективно управлять постпрандиальными колебаниями уровня глюкозы приводит к ощутимым клиническим преимуществам, в частности к снижению риска гипогликемии и улучшению общего гликемического контроля [21, 26]. Это особенно актуально, учитывая, что аналоги инсулина ультракороткого действия часто не в состоянии имитировать физиологическую реакцию инсулина на прием пищи, что приводит к постпрандиальной гипергликемии и повышенному риску гипогликемии из-за их большей продолжительности действия [21].

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия в помповой терапии

Клиническая программа испытаний сверхбыстрого инсулина аспарт включала исследование ONSET 5, оценивавшее эффективность сверхбыстрого инсулина аспарт, вводимого путем непрерывной подкожной инфузии инсулина. Сверхбыстрый аспарт показал такую же эффективность, как и аспарт, в снижении уровня HbA_{1c} через 16 нед и превосходил аспарт по изменению от исходного уровня прироста постпрандиальной глюкозы через 1 ч после теста с едой (ETD -0,91 ммоль/л [95% ДИ -1,43--0,39]), со статистически значимым снижением также через 30 мин и 2 ч. Не выявлено статистически значимой разницы в общей частоте тяжелой или подтвержденной гипогликемии [27]. Испытание PRONTO-Pump-2 показало не меньшую эффективность сверхбыстрого лизпро по сравнению с лизпро в отношении изменения HbA_{1c} на 16-й неделе. Сверхбыстрый лизпро продемонстрировал превосходство над лизпро в контроле уровней постпрандиальной глюкозы через 1 и 2 ч с ETD -1,34 ммоль/л (95% ДИ -2,0--0,68) через 1 ч и -1,54 ммоль/л (95% ДИ -2,37--0,72) через 2 ч (оба $p<0,001$) [28].

Системы с замкнутым контуром позволяют автоматически корректировать базальный инсулин, дополнительно

вводить корректирующие болюсы и обладают потенциалом для улучшения гликемического контроля, особенно при использовании со сверхбыстрыми инсулинами, учитывая их более эффективный постпрандиальный контроль глюкозы и снижение риска гипогликемии. Сверхбыстродействующие инсулины могут позволить устройству быстрее реагировать на повышенные уровни глюкозы. Различные испытания показали, что сверхбыстрые инсулины могут обеспечивать хороший гликемический контроль, с результатами, сопоставимыми с ультракороткими аналогами инсулина [29–31], а в некоторых случаях они даже обеспечивают лучший гликемический контроль с увеличенным временем в диапазоне, снижением среднего уровня глюкозы и аналогичным профилем безопасности при использовании с гибридными замкнутыми системами [32, 33]. Исследование с использованием системы CamAPS FX обнаружило сокращение времени в гипогликемии при использовании сверхбыстрого аспарта по сравнению с аспартом [34]. Два исследования специально сравнивали клинические результаты у детей и молодых людей с системой CamAPS FX или полностью замкнутой системой и также показали сопоставимую эффективность сверхбыстрого аспарта и аспарта [30, 35].

Аналоги инсулина сверхбыстрого действия у детей и подростков

Эффективность сверхбыстродействующего инсулина аспарт в педиатрической популяции продемонстрирована в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях: ONSET 7 [36] и PRONTO-Peds [37]. В обоих исследованиях сверхбыстрый аспарт или сверхбыстрый лизпро во время еды и после приема пищи сравнивали с аспартом или лизпро во время еды соответственно в течение 26 нед. Сверхбыстрые инсулины были не хуже или немного лучше ультракоротких в отношении влияния на уровень HbA_{1c} с расчетной разницей в лечении в -0,17% (95% ДИ -0,30--0,03) для сверхбыстрого аспарта во время еды в сравнении с аспартом. Согласно ретроспективному анализу данных ONSET 7 влияние на HbA_{1c} не зависело от возраста участников. В обоих исследованиях инъекции сверхбыстрого инсулина перед едой значительно снизили отклонения постпрандиальной глюкозы через 1 ч, в то время как получение сверхбыстрого инсулина после еды не уступает в этом отношении соответствующему приему ультракороткого инсулина во время еды. Кроме того, частота тяжелой или документированной гипогликемии и других побочных эффектов была сопоставима в обоих исследованиях, за исключением большего количества реакций в месте инъекции в исследовании PRONTO-Peds. Учитывая непредсказуемость потребления порции пищи маленькими детьми, сверхбыстрые инсулины могут быть предпочтительны для данной группы, так как их безопасно вводить в течение 20 мин после начала еды, однако для оптимального контроля гликемии предпочтительно получать болюс в начале приема пищи [38], что также подтверждается наличием повышенного риска ночной или постпрандиальной гипогликемии ≤ 4 ч при получении сверхбыстрых инсулинов после еды.

Небольшое проспективное исследование, проведенное у детей и подростков с СД 1 с использованием сверхбыстрого аспарта в помпе с автоматической коррекцией подачи инсулина под контролем непрерывного мониторинга гликемии, задокументировало увеличение TIR и меньшее время гипергликемии по сравнению с аспартом [39]. Три исследования с использованием гибридной или полностью

замкнутой системы у детей показали сопоставимую эффективность сверхбыстрого аспарта и аспарта [30, 35, 40]. Кроме того, португальский ретроспективный анализ у детей с СД 1 подтвердил увеличение TIR и уменьшение времени выше диапазона на фоне терапии сверхбыстрым аспартом в подгруппе участников, использующих терапию с помощью инсулиновой помпы [41].

Инсулины сверхбыстрого действия при СД во время беременности

Имеются ограниченные данные об использовании сверхбыстрых инсулинов у беременных женщин с гестационным СД или предгестационным СД [42]. Ретроспективное исследование женщин с гестационным СД на терапии множественными инъекциями инсулина показало значительно более низкие постпрандиальные уровни глюкозы и более низкую гликемическую вариабельность у женщин, использующих сверхбыстрый аспарт, по сравнению с теми, кто использовал аспарт [43]. Кроме того, исследование CorenFast оценивало более быстродействующий инсулин аспарт по сравнению с инсулином аспарт при лечении СД 1 или СД 2 во время беременности и после родов. Средний балл SD массы тела при рождении составил 1,0 (SD 1,4) в группе сверхбыстрого инсулина аспарт по сравнению с 1,2 (SD 1,3) в группе инсулина аспарт, а предполагаемая разница в лечении – -0,22 [95% ДИ -0,58–0,14]; $p=0,23$. На 33-й неделе беременности средний HbA_{1c} составил 6,0% (SD 0,9%) по сравнению с 6,1% (SD 1,2%), а предполагаемая разница в лечении – -1,01 (95% ДИ -2,86–0,83); $p=0,28$. Результаты показали более физиологический ответ на лечение с помощью сверхбыстрого аспарта, который может снизить постпрандиальные колебания уровня глюкозы без увеличения материнской гипогликемии [44].

Влияние контроля уровня глюкозы после приема пищи распространяется на исходы для плода, поскольку гипергликемия у матери является основным фактором, определяющим рост плода и исходы для новорожденного [44]. Исследования показали, что эффективное управление колебаниями уровня глюкозы после приема пищи с помощью сверхбыстродействующих аналогов инсулина связано со снижением частоты макросомии, дистонии плечиков и гипогликемии у новорожденных.

Заключение

Появление аналогов инсулина сверхбыстрого действия представляет собой значительный прогресс в лечении СД, предлагая потенциал для улучшения гликемического контроля за счет снижения постпрандиальных колебаний уровня глюкозы и большей гибкости в выборе времени приема пищи. Клинические исследования продемонстрировали эффективность аналогов инсулина сверхбыстрого действия в снижении постпрандиальных колебаний уровня глюкозы и улучшении общего гликемического контроля у лиц с СД 1 и 2. Быстрая кинетика всасывания и клиренса сверхбыстрых инсулинов приводит к более физиологическому профилю инсулина, характеризующемуся быстрым

началом действия и более короткой продолжительностью эффекта, что в конечном итоге улучшает контроль постпрандиальной глюкозы. Применение сверхбыстрых аналогов инсулина связано со снижением риска гипогликемии, учитывая более быстрое начало и более короткую продолжительность действия. Интеграция аналогов инсулина сверхбыстрого действия с инновационными технологиями, такими как непрерывный мониторинг уровня глюкозы и инсулиновые помпы, произвела революцию в управлении СД, позволив пациентам достичь приближенного к нормальному контролю гликемией и снизить риск осложнений, связанных с СД. В конечном счете продолжающаяся разработка и совершенствование аналогов инсулина в сочетании с достижениями в области технологий СД обещают улучшить жизнь людей с СД и снизить глобальное бремя данного хронического заболевания.

Раскрытие информации о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ООО «ГЕРОФАРМ».

Conflict of Interest Disclosures. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company GEROPHARM LLC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Ю. Демидова – концепция статьи, концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; В.В. Титова – перевод на английский язык, анализ материала, статистическая обработка, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. T.Yu. Demidova – concept of the article, study concept and design, text development, collection and processing of material, literature review, approval of the final version of the article; V.V. Titova – translation into English, material analysis, statistical processing, editing.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «ГЕРОФАРМ». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company GEROPHARM LLC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
ДИ – доверительный интервал

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шестакова М.В., Северина А.С. Сосудистые осложнения сахарного диабета в мире и в России: путь длиной в 100 лет. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1039-43 [Shestakova MV, Severina AS. Vascular complications of diabetes mellitus worldwide and in Russia: The path of 100 years. A review. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1039-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202498
- Демидова Т.Ю., Титова В.В. Инсулиноterapia – персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете. *Терапевтический архив*. 2021;92(12):201-6 [Demidova TY, Titova VV. Insulin therapy is a personalized approach to glycemic management in diabetes. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2021;92(12):201-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200449
- Chen G, Yu J, Gu Z. Glucose-Responsive Microneedle Patches for Diabetes Treatment. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(1):41-8. DOI:10.1177/1932296818778607
- Evans M, Wilkinson M, Giannopolou A. Fast-Acting Insulin Aspart: The Rationale for a New Mealtime Insulin. *Diabetes Ther*. 2019;10(5):1793-800. DOI:10.1007/s13300-019-00685-0
- Kurtzhals P, Nishimura E, Haahr H, et al. Commemorating insulin's centennial: engineering insulin pharmacology towards physiology. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(8):620-39. DOI:10.1016/j.tips.2021.05.005
- Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт – от портрета инсулина к портретам пациентов. *Медицинский Совет*. 2021;(7):8-16 [Demidova TY, Izmaylova MY. Fast-acting insulin aspart – from insulin portraits to patient portraits. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):8-16 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2021-7-8-16
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Faster-Acting Insulin Aspart versus Insulin Aspart Across a Clinically Relevant Dose Range in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(6):649-60. DOI:10.1007/s40262-016-0473-5
- Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1789-878. DOI:10.1111/dom.14094
- Leohr J, Dellva MA, LaBell E, et al. Pharmacokinetic and Glucodynamic Responses of Ultra Rapid Lispro vs Lispro Across a Clinically Relevant Range of Subcutaneous Doses in Healthy Subjects. *Clin Ther*. 2020;42(9):1762-77.e4. DOI:10.1016/j.clinthera.2020.07.005
- Kazda C, Leohr J, Liu R, et al. Ultra rapid lispro (URLi) shows accelerated pharmacokinetics and greater reduction in postprandial glucose versus Humalog® in patients with type 1 diabetes mellitus in a randomized, double-blind meal test early-phase study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(2):196-203. DOI:10.1111/dom.14563
- Leohr J, Kazda C, Liu R, et al. Ultra-rapid lispro shows faster pharmacokinetics and reduces postprandial glucose excursions versus Humalog® in patients with type 2 diabetes mellitus in a randomized, controlled crossover meal test early phase study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(2):187-95. DOI:10.1111/dom.14561
- Суплотова Л.А., Тилкиян А.Ш. Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты. *Медицинский Совет*. 2024;(13):146-54 [Suplotova LA, Tilkiyan AS. Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(13):146-54 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-262
- Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551-5. DOI:10.1007/s40262-017-0514-8
- Kazda CM, Leohr J, Liu R, et al. Ultra-rapid Lispro (URLi) Shows Faster Absorption of Insulin Lispro vs. Humalog® during Insulin Pump (CSII) Use in Patients with T1D. *Diabetes*. 2018;67(Suppl. 1). DOI:10.2337/db18-1006-p
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943-50. DOI:10.2337/dc16-1771
- Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1148-215. DOI:10.1111/dom.13205
- Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The ONSET 2 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951-5. DOI:10.2337/dc16-1770
- Malecki MT, Cao D, Liu R, et al. Ultra-Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control and Time in Range in Type 1 Diabetes Compared to Lispro: PRONTO-T1D Continuous Glucose Monitoring Substudy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(11):853-60. DOI:10.1089/dia.2020.0129
- Zhang Q, Chigutsa F, Chang AM. Efficacy and Safety of Ultra-Rapid Lispro in Younger and Older Patients with Type 2 Diabetes: Randomized Double-Blind PRONTO-T2D Study. *Diabetes Ther*. 2022;13(8):1547-57. DOI:10.1007/s13300-022-01290-4
- Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(3):203-12. DOI:10.1089/dia.2020.0360
- Pal R, Banerjee M, Bhadda SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster-acting insulin aspart administered by injection as compared to insulin aspart in people with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2021;38(3):e14515. DOI:10.1111/dme.14515
- Madsbad S. Impact of postprandial glucose control on diabetes-related complications: How is the evidence evolving? *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):374-85. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.09.019
- Riddle MC. Basal Glucose Can Be Controlled, but the Prandial Problem Persists – It's the Next Target! *Diabetes Care*. 2017;40(3):291-300. DOI:10.2337/dc16-2380
- Lefever E, Vliebergh J, Mathieu C. Improving the treatment of patients with diabetes using insulin analogues: current findings and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(2):155-69. DOI:10.1080/14740338.2021.1856813
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Adalsteinsson JE. Postprandial glucose and diabetic complications: systematic review of observational studies. *Acta Diabetol*. 2012;49(4):307-14. DOI:10.1007/s00592-011-0355-0
- Heise T, Piras de Oliveira C, Juneja R, et al. What is the value of faster acting prandial insulin? Focus on ultra rapid lispro. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(9):1689-701. DOI:10.1111/dom.14773
- Klonoff DC, Evans ML, Lane W, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):961-6. DOI:10.1111/dom.13610
- Warren M, Bode B, Cho JI, et al. Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(7):1552-51. DOI:10.1111/dom.14368
- Bode B, Carlson A, Liu R, et al. Ultrarapid Lispro Demonstrates Similar Time in Target Range to Lispro with a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(12):828-36. DOI:10.1089/dia.2021.0184
- Ware J, Allen JM, Boughton CK, et al. Hybrid Closed-Loop with Faster Insulin Aspart Compared with Standard Insulin Aspart in Very Young Children with Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Multicenter, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(6):431-3. DOI:10.1089/dia.2023.0042
- Hsu L, Buckingham B, Basina M, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Use with the MiniMed(TM) 670G System. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(1):1-7. DOI:10.1089/dia.2020.0083

32. Nwokolo M, Lakshman R, Hartnell S, et al. CamAPS FX Hybrid Closed-Loop with Ultra-Rapid Lispro Compared with Standard Lispro in Adults with Type 1 Diabetes: A Double-Blind, Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(12):856-63. DOI:10.1089/dia.2023.0262
33. Ozer K, Cooper AM, Ahn LP, et al. Fast Acting Insulin Aspart Compared with Insulin Aspart in the Medtronic 670G Hybrid Closed Loop System in Type 1 Diabetes: An Open Label Crossover Study. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(4):286-92. DOI:10.1089/dia.2020.0500
34. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, et al. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: A double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(6):1389-436. DOI:10.1111/dom.14355
35. Dovc K, Piona C, Yeşiltepe Mutlu G, et al. Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(1):29-36. DOI:10.2337/dc19-0895
36. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and Safety of Fast-Acting Insulin Aspart Compared With Insulin Aspart, Both in Combination With Insulin Degludec, in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The ONSET 7 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1255-22. DOI:10.2337/dc19-0009
37. Wadwa RP, Laffel LM, Franco DR, et al. Efficacy and safety of ultra-rapid lispro versus lispro in children and adolescents with type 1 diabetes: The PRONTO-Peds trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(1):89-97. DOI:10.1111/dom.14849
38. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1277-26. DOI:10.1111/pedi.13442
39. González de Buitrago Amigo J, González García A, Díaz Fernández P, et al. The impact of "faster aspart" on blood glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes treated using a sensor-augmented insulin pump. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;95(5):321-2. DOI:10.1016/j.anpede.2020.11.006
40. Dovc K, Bergford S, Fröhlich-Reiterer E, et al. A Comparison of Faster Insulin Aspart with Standard Insulin Aspart Using Hybrid Automated Insulin Delivery System in Active Children and Adolescents with Type 1 Diabetes: A Randomized Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(9):612-21. DOI:10.1089/dia.2023.0178
41. Costa C, Linhares MI, Bastos F, et al. Effect of ultra-rapid insulin aspart on glycemic control in children with type 1 diabetes: the experience of a Portuguese tertiary centre. *Diabetol Int.* 2022;13(3):531-3. DOI:10.1007/s13340-021-00565-8
42. Wong EY, Kroon L. Ultra-Rapid-Acting Insulins: How Fast Is Really Needed? *Clin Diabetes.* 2021;39(4):415-23. DOI:10.2337/cd20-0119
43. Ghosh A. Efficacy and Safety of Faster Aspart in Comparison to Insulin Aspart Among Indian Women with Gestational Diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19(8):e221222212124. DOI:10.2174/1573399819666221222154443
44. Nørgaard SK, Søholm JC, Mathiesen ER, et al. Faster-acting insulin aspart versus insulin aspart in the treatment of type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and post-delivery (CopenFast): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):811-21. DOI:10.1016/S2213-8587(23)00236-X

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2025



OMNIDOCTOR.RU

Патология околощитовидных желез – от Реклингхаузена до наших дней: опыт одного центра

Н.Г. Мокрышева, Р.Х. Салимханов✉, А.К. Еремкина, И.В. Ким, Е.Е. Бибик, Е.В. Ковалева, А.М. Горбачева, Е.И. Ким, О.К. Викулова, Г.А. Мельниченко

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Околощитовидные железы (ОШЖ) и заболевания, связанные с изменением их функциональной активности, интенсивно изучаются с XIX в. Представления о фундаментальных основах кальций-фосфорного обмена, методах диагностики и вариантах лечения минеральных нарушений претерпели существенные изменения за последние десятилетия. Накопленные предшественниками знания и опыт в изучении анатомии, физиологии, морфологии, молекулярной биологии и генетики как нормальных, так и измененных ОШЖ, а также внедрение инновационных методов лабораторной и инструментальной диагностики способствуют развитию указанной области эндокринологии. Современные достижения открыли новые возможности для оказания персонализированной помощи пациентам. В представленном нами историческом обзоре описаны подходы к минеральной и костной патологии, начиная с открытия ОШЖ и заканчивая современными достижениями на примере одного эндокринологического центра.

Ключевые слова: околощитовидные железы, первичный гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз

Для цитирования: Мокрышева Н.Г., Салимханов Р.Х., Еремкина А.К., Ким И.В., Бибик Е.Е., Ковалева Е.В., Горбачева А.М., Ким Е.И., Викулова О.К., Мельниченко Г.А. Патология околощитовидных желез – от Реклингхаузена до наших дней: опыт одного центра. Терапевтический архив. 2025;97(10):890–898. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203372

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

The single centre experience – from Recklinghausen to the present

Natalia G. Mokrysheva, Rustam Kh. Salimkhanov✉, Anna K. Eremkina, Ilya V. Kim, Ekaterina E. Bibik, Elena V. Kovaleva, Anna M. Gorbacheva, Ekaterina I. Kim, Olga K. Vikulova, Galina A. Mel'nichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

The parathyroid glands (PG) and diseases associated with changes in their functional activity have been studied since the 19th century. In the last few decades, the basic principles of calcium-phosphorus metabolism, diagnostic methods, and treatment options for mineral disorders has changed significantly. The knowledge and experience of previous investigators in the anatomical, physiological, morphological, molecular, and genetic aspects of normal and abnormal PG, along with the introduction of innovative laboratory and instrumental methods, has been instrumental in the development of the field. Recent advances have opened new possibilities for personalized patient care. In our historical review, we describe the approaches to mineral and bone pathology, starting with the discovery of the PG and ending with modern achievements using the single endocrinology center as an example.

Keywords: parathyroid glands, primary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism

For citation: Mokrysheva NG, Salimkhanov RKH, Eremkina AK, Kim IV, Bibik EE, Kovaleva EV, Gorbacheva AM, Kim EI, Vikulova OK, Mel'nichenko GA. The single centre experience – from Recklinghausen to the present. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(10):890–898. DOI: 10.26442/00403660.2025.10.203372

Информация об авторах / Information about the authors

✉Салимханов Рустам Халилович – врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез.

E-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com; SPIN-код: 3988-3140

Мокрышева Наталья Георгиевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. персонализированной и трансляционной медицины, дир. SPIN-код: 5624-3875

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отд-нием патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. SPIN-код: 8848-2660

Ким Илья Викторович – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием №3. SPIN-код: 7409-6123

Бибик Екатерина Евгеньевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. SPIN-код: 8522-9466

Ковалева Елена Владимировна – канд. мед. наук, рук. отд. цифровой трансформации. SPIN-код: 7387-6791

Горбачева Анна Максимовна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. SPIN-код: 4568-4179

✉Rustam Kh. Salimkhanov. E-mail: rustam.salimkhanov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8694-9679

Natalia G. Mokrysheva. ORCID: 0000-0002-9717-9742

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Ilya V. Kim. ORCID: 0000-0001-7552-259X

Ekaterina E. Bibik. ORCID: 0000-0001-5952-5846

Elena V. Kovaleva. ORCID: 0000-0002-9258-2591

Anna M. Gorbacheva. ORCID: 0000-0003-2669-9457

История открытия, развитие подходов к диагностике и лечению патологии ОЩЖ

История изучения околощитовидных желез (ОЩЖ) началась с их открытия в 1850 г. Ричардом Оуэном (Richard Owen, 1804–1892), профессором анатомии Королевского колледжа хирургов Англии, который впервые идентифицировал и описал ОЩЖ при аутопсийном исследовании индийского носорога в Лондонском зоопарке [1]. Лишь в 1877 г. Ивар Виктор Сэндстрем (Ivar Viktor Sandström, 1852–1889), студент Уппсальского университета, препарирова аутопсийный материал, исследовал строение ОЩЖ у животных и человека, подробно описав их размер, особенности локализации, анатомической и гистологической структуры, а также присвоил им название – *glandulae parathyroideae* [2]. К сожалению, заслуги Сэндстрема недостаточно оценило научное сообщество того времени, лишь спустя многие годы признали важный вклад ученого в анатомию и физиологию человеческого организма.

Изучение заболеваний, связанных с нарушениями функции ОЩЖ, тесно переплеталось с прогрессом в понимании природы патологии кальций-фосфорного обмена. Ключевым событием в 1891 г. стало описание профессором Страсбургского университета Фридрихом Даниелем фон Реклингхаузенем (Friedrich van Recklinghausen, 1833–1910) троих пациентов с заболеванием, известным как *osteitis fibrosa cystica* (фиброзно-кистозный остеитом) [3]. Сходный случай у пациентки с множественными переломами костей, выраженными деформациями скелета и выявленной при аутопсии «мягкой опухолью», гистологически явно отличающейся от щитовидной железы (ЩЖ), описан немецким патологоанатомом и онкологом Максом Асканазы (Max Askanazy, 1865–1940) в 1903 г. Однако лишь 27 лет спустя при пересмотре материала автор признал, что это был первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) [4].

Благодаря работам Якоба Эрдегейма (Jakob Erdheim, 1874–1937) и других исследователей в начале XX в. стало ясно, что поражение ОЩЖ вызывает патологические изменения костной ткани. Тем не менее конкретные механизмы этой взаимосвязи оставались неопределенными [5]. Интересно, что в течение длительного времени существовало заблуждение об идентичности заболеваний, описанных Реклингхаузенем в 1891 г. и Джеймсом Педжетом (James Paget, 1814–1899) в 1876 г., в связи с использованием первым автором термина *фиброзно-кистозный остеит*, а вторым – *деформирующий фиброзный остеит*. Последующие открытия привели к пониманию того, что фиброзное замещение костного мозга является неотъемлемой частью гистологических изменений каждого из состояний [3].

К одним из первых отечественных исследований, посвященных патологии ОЩЖ, вероятно, можно отнести докторскую диссертацию А.Е. Мельникова «Роль эпителиального тельца в организме», защищенную в 1909 г. в Санкт-Петербурге. Автор указал на жизненно важное зна-

чение органа, так как отметил связь с развитием тетании после удаления ОЩЖ и определил возможности лечения последних с помощью пересадки.

Первый опыт хирургического лечения ПГПТ датирован 1920-ми годами, однако в связи с недостаточным пониманием анатомо-физиологических особенностей он редко оказывался успешным. Альберт Дж. (Albert J.) – один из первых пациентов, которому в 1925 г. проведена паратиреоидэктомия. В послеоперационном периоде Альберт отметил значительное клиническое улучшение состояния, однако через 7 лет ПГПТ рецидивировал. Со временем активно накапливался опыт, методы паратиреоидэктомии совершенствовались. Основы стратегии и тактики хирургии гиперпаратиреоза (ГПТ) заложены О. Соре и Е. Чарчилл в 30-х гг. XX в. В последующие десятилетия они подверглись многочисленным модификациям и усовершенствованиям. Большой вклад в развитие хирургии ГПТ сделали N. Thompson, O. Clark, J.-F. Henry, C. Wang, S. Wells, G. Randolph, B. Niederle, R. Udelsman, G. Akerstrom, M. Gagner, P. Miccoli [6]. Обнаружено, что ПГПТ может ассоциироваться не только с единичным образованием, но и с поражением нескольких ОЩЖ. Английский хирург Джеймс Уолтон (James Walton, 1881–1955) подчеркивал необходимость ревизии органов шеи, а также ретротрахеальной и ретрозофагеальной областей, рекомендуя в ряде случаев проведение стернотомии [7].

Первые успехи в отношении хирургического лечения патологии ОЩЖ в России связаны с именем одного из выдающихся отечественных хирургов профессора В.А. Опеля (1872–1932), который в 1926 г. выполнил первую паратиреоидэктомию по поводу анкилозирующего спондилоартрита. В последующем ученый выдвинул теорию о взаимосвязи этого и еще ряда заболеваний (остеомаляция, болезни Педжета, склеродермии, гангрены) с гиперфункцией ОЩЖ. Опель предложил хирургическое удаление внешне неизмененных одной или двух ОЩЖ, так называемые «физиологические операции» [8].

Говоря о ПГПТ, нельзя не упомянуть имя профессора О.В. Николаева (1903–1980), родоначальника отечественной эндокринной хирургии, заведующего хирургическим отделением Института эндокринологии и химии гормонов. Первую операцию по поводу ГПТ он выполнил в 1938 г., к 1952 г. провел 16 операций, а к 1974 г. представил данные по 103 пациентам с ГПТ, которым суммарно выполнено 84 операции. Опубликованная им совместно с В.Н. Таркаевой в 1974 г. монография «Гиперпаратиреоз» стала в тот период наиболее крупным отечественным исследованием, в котором изложены основы патогенеза заболевания, его клинические и морфологические формы, предложена классификация, принципы диагностики и хирургического лечения [9].

По мере углубления понимания природы ПГПТ появились сведения о том, что, помимо костных нарушений, заболевание оказывает влияние и на другие системы в

Информация об авторах / Information about the authors

Ким Екатерина Игоревна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена. SPIN-код: 1628-2139

Виклова Ольга Константиновна – д-р. мед. наук, доц., зав. отд. эпидемиологии эндокринопатий. SPIN-код: 9790-2665

Мельниченко Галина Афанасьевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, зам. дир. Центра по научной работе. SPIN-код: 8615-0038

Ekaterina I. Kim. ORCID: 0000-0001-7879-8495

Olga K. Vikulova. ORCID: 0000-0003-0571-8882

Galina A. Mel'nichenko. ORCID: 0000-0002-5634-7877

организме. Фуллер Олбрайт (Fuller Albright, 1900–1969), американский эндокринолог, заметил связь между ПГПТ и нефролитиазом, отметил его высокую частоту – около 80% среди пациентов с ПГПТ, кроме того, Олбрайт первым внедрил скрининг нарушений ОЩЖ у пациентов с мочекаменной болезнью [10]. К 1940 г. появились данные об ассоциации ПГПТ с эрозивно-язвенной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта – в 8–30% случаев. Клинические проявления ПГПТ описывались как *painful bones, renal stones, abdominal groans, and psychic moans* [4]. Фуллер Олбрайт систематизировал нарушения кальций-фосфорного обмена, выделив первичный, вторичный и третичный ГПТ, а также впервые описал редкое состояние – псевдогипопаратиреоз.

В 1954 г. профессор Колумбийского университета Пол Вермер (Paul Wermer, 1898–1975) использовал термин *множественный эндокринный аденоматоз* для описания наследственного синдрома, объединяющего патологию нескольких эндокринных органов, а именно ОЩЖ, гипофиза и поджелудочной железы [11]. Другой синдром, известный как синдром множественных эндокринных неоплазий 2А-типа, включающий в себя сочетание ПГПТ, медуллярного рака ЩЖ и феохромоцитомы, в 1961 г. описал Джон Сиппл (John Sipple, 1930) [12]. Новые открытия в значительной степени улучшили понимание генетических особенностей ПГПТ, что способствовало появлению новых подходов к его диагностике и лечению.

Увеличение количества хирургических вмешательств на органах шеи по поводу ПГПТ нередко приводило к такой проблеме, как послеоперационная гипокальциемия, которая лишь частично корректировалась с помощью высококальциевой и низкофосфатной диеты, внутривенного введения препаратов кальция. Реже использовались экстракты ОЩЖ, не оказывающие положительного эффекта и лишь усугубляющие состояние пациентов.

Несмотря на наличие описаний симптомов гипопаратиреоза (ГипоПТ) в медицинской литературе XIX в., физиологические особенности ОЩЖ оставались неясными на протяжении длительного времени. Впервые связь между отсутствием ОЩЖ и развитием тетании заметил и доказал в своих экспериментах профессор физиологии Парижского университета Евгений Глей (Eugene Gley, 1857–1930) [13]. В последующие годы множество исследователей посвятили свою научную жизнь изучению судорожного синдрома при гипокальциемии, среди них патологоанатом Уильям Маккаллум (William MacCallum, 1874–1944) и химик Карл Вогтлин (Carl Voegtlin, 1876–1960) [14].

Изучение ГипоПТ актуализировало потребность в его терапии. В 1909 г. с целью облегчения симптомов гипокальциемии предпринимались попытки введения бычьего экстракта ОЩЖ [15], дальнейшее совершенствование которого привело к синтезу первого активного фрагмента генно-инженерного паратиреоидного гормона (ПТГ) 1-34 человека [16], а со временем и к синтезу полноразмерного рекомбинантного человеческого ПТГ 1-84, зарегистрированного Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) в качестве препарата для лечения ГипоПТ [17].

Развитие лабораторных методов определения ПТГ и кальция крови с внедрением биохимического скрининга пациентов привели к появлению диагностики различных патологий ОЩЖ. В 1977 г. Соломон Берсон (Solomon Berson, 1918–1972) и Розалин Ялоу (Rosalyn Yalow, 1921–2011) произвели революционную разработку радиоиммуннологического метода измерения концентрации инсулина

крови, за что Ялоу была удостоена Нобелевской премии по медицине. Метод в последующем успешно использовался для определения уровня ПТГ крови [18]. Прогресс в молекулярной биологии и генетике привел к созданию хемилюминесцентного иммуноанализа ПТГ II поколения, а уже к 1998 г. – анализатора ПТГ III поколения, способного детектировать как различные циркулирующие формы, так и интактный ПТГ, повысив качество исследования.

История и развитие подходов к диагностике и лечению патологии ОЩЖ в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова»

В настоящее время достигнуто понимание особенностей структуры и функции ОЩЖ в организме, а также таких патологических состояний, как первичный, вторичный, третичный ГПТ и ГипоПТ. Однако несмотря на это все еще остаются открытыми многочисленные вопросы патогенеза, молекулярно-генетических и эпигенетических особенностей заболеваний, связанных с нарушениями ОЩЖ, которые привлекают внимание специалистов по всему миру.

В России основоположниками выделения патологии ОЩЖ – ключевого регулятора кальций-фосфорного обмена – в отдельное эндокринологическое направление стали Людмила Яковлевна Рожинская и Наталья Георгиевна Мокрышева. Научная деятельность Натальи Георгиевны легла в основу создания Центра гиперпаратиреоза в 2015 г. с последующей его трансформацией в Отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена (ОПОЩЖ и НМО) к 2019 г.

Отсутствие систематической медицинской помощи пациентам с ПГПТ, ГипоПТ и другими минеральными нарушениями в России нередко приводило к несвоевременной диагностике заболеваний на поздних стадиях с уже сформировавшимися (в т.ч. необратимыми) тяжелыми осложнениями и, как следствие, к высокому риску инвалидизации и смертности среди этой категории пациентов. Активная деятельность коллектива ОПОЩЖ и НМО под руководством Н.Г. Мокрышевой позволила в значительной степени решить проблему. Достаточно отметить, что до 2011 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» госпитализировались не более 100 пациентов с минеральными и костными нарушениями с целью диагностики, консервативного и хирургического лечения, а в 2017 г. только хирургические вмешательства проведены более чем 300 пациентам с заболеваниями ОЩЖ. Число госпитализированных пациентов с патологией кальций-фосфорного обмена в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» увеличивается с каждым годом и на сегодня составляет не менее 1 тыс. пациентов в год, а количество хирургических вмешательств по поводу патологии ОЩЖ превышает 600–700 в год (**рис. 1**), что сопоставимо с ведущими мировыми центрами. На графике виден экспоненциальный рост числа операций.

Кроме того, отмечается стойкая тенденция к увеличению количества хирургических вмешательств по поводу заболеваний ОЩЖ (преимущественно ПГПТ) у пациентов старшей возрастной группы (**рис. 2 и 3**).

С накоплением опыта изменился подход к хирургическим вмешательствам по поводу ПГПТ. Если изначально любые операции на ОЩЖ имели ревизионно-поисковый характер, то с увеличением точности топических методов диагностики подавляющее большинство операций стали селективными, заключающимися в удалении исключительно патологически измененных ОЩЖ. Такой подход значи-

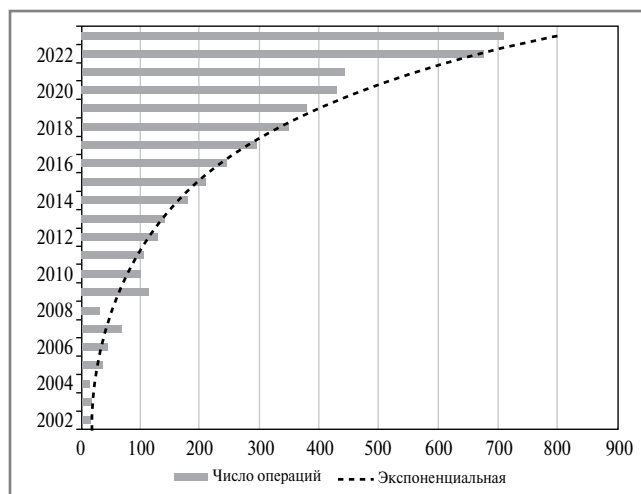


Рис. 1. Ежегодная хирургическая активность по поводу патологии ОЩЖ.

Fig. 1. Annual surgical activity for parathyroid glands (PG) pathology.

тельно снизил риски развития послеоперационных осложнений, прежде всего стойкого ГипоПТ.

В настоящее время при операциях на ОЩЖ хирург применяет «хирургическую карту» расположения ОЩЖ, которая позволяет минимизировать время поиска ОЩЖ в операционном поле, снижая время проведения операции в целом. Более того, на сегодня доступны специализированные инструментальные методы, направленные на поиск, идентификацию и определение жизнеспособности ОЩЖ, что также значительно снижает вероятность неудачи хирургического лечения.

Клиническая и научная профессиональная деятельность в этом направлении объединила специалистов ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» различных специальностей, включая эндокринологов, хирургов, ультразвуковых, рентгенологических и радиологических специалистов. Персонализированный мультидисциплинарный подход способствовал повышению качества решения поставленных задач и разработке современных методов диагностики и лечения нарушений кальций-фосфорного обмена. Налаженная преемственность между клиническими подразделениями позволила проводить каждому пациенту комплексную высокотехнологичную диагностику, включая лабораторные исследования специфических биохимических маркеров, инструментальные – рентгеновскую денситометрию, компьютерную томографию, современные методы радиоизотопной диагностики, в т.ч. скантинграфию ОЩЖ, совмещенную с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией. Взаимосвязь подразделений существенно упростила логистический путь пациента от первичного амбулаторного визита до хирургического лечения и дальнейшего динамического наблюдения внутри центра.

Важным вкладом в изучение проблемы за счет обобщения накопленного опыта и просвещения медицинского сообщества стала изданная в 2019 г. Н.Г. Мокрышевой монография «Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз».

Коллективом ОПОЩЖ и НМО изучаются «классические» и «неклассические» осложнения ПГПТ. Это привело к новому пониманию связи ПГПТ с патологией сердечно-сосудистой системы [19], нарушениями углеводного, липид-

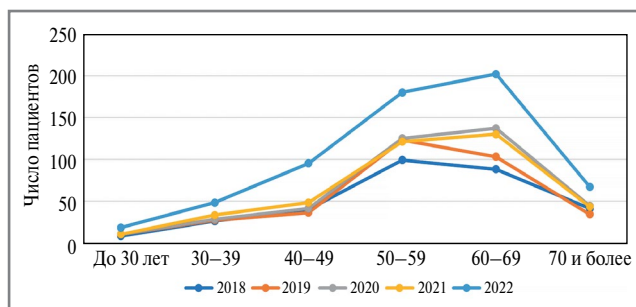


Рис. 2. Число женщин, прооперированных по поводу заболеваний ОЩЖ, по возрастным категориям.

Fig. 2. Age category of female patients operated for PG diseases.

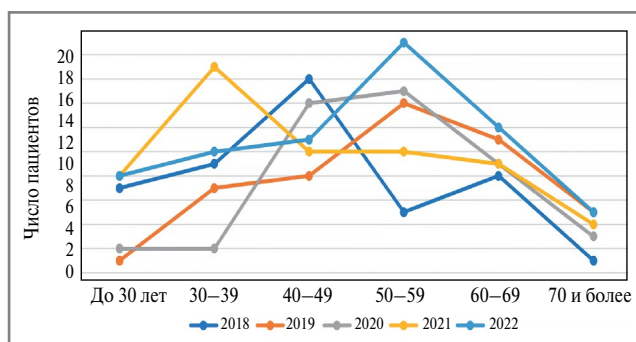


Рис. 3. Число мужчин, прооперированных по поводу заболеваний ОЩЖ, по возрастным категориям.

Fig. 3. Age category of male patients operated for PG diseases.

ного и пуринового обмена, инсулинорезистентностью [20] и анемическим синдромом [21]. Особое внимание уделяется поиску ассоциаций между нарушениями минерального обмена с саркопенией, поражениями опорно-двигательного аппарата, органов зрения, а также снижением когнитивных функций и синдромом обструктивного апноэ во время сна. Разрабатываются комплексные реабилитационные мероприятия, направленные на восстановление пациентов в послеоперационном периоде.

Дифференциация различных форм ГПТ нередко представляет сложности для клиницистов, в частности в условиях стационара с потребностью верификации диагноза в короткий срок. Команда специалистов ОПОЩЖ и НМО продолжает совершенствовать диагностические пробы, позволяющие устанавливать корректный диагноз за период госпитализации, что определяет тактику ведения пациентов [22, 23].

Актуальной областью исследований остается злокачественное поражение ОЩЖ. Карцинома ОЩЖ (папиллярная карцинома) – редкая (0,005% всех онкологических заболеваний [24]), но агрессивная и жизнеугрожающая причина ПГПТ. Согласно наблюдениям SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results – программа Национального института рака в США) заболеваемость папиллярной карциномой увеличилась на 60% за 16-летний период наблюдения и составила 5,73 на 10 млн человек [25]. На основании многоцентрового ретроспективного исследования коллектив авторов разработал инновационную методику предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований ОЩЖ

при ПГПТ с учетом особенностей клинического течения заболевания [26]. Применение математической модели позволяет выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства и значительно улучшить прогноз пациентов.

Особый акцент сотрудники центра делают на аккумуляции и интеграции современных отечественных и зарубежных научных достижений, трансляции их в клиническую практику. Коллектив активно занимается изучением таких редких наследственных форм ПГПТ, как синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 и 2А-типа, семейная гиперкальциемическая гипокальциурия, синдром ПГПТ с опухолью нижней челюсти [27]. Разработана математическая модель прогнозирования мутации в гене *MEN1* на основании клинического фенотипа пациентов с ПГПТ, продемонстрировавшая высокую классификационную способность на обучающей выборке [28]. Благодаря возможности проведения генетического исследования групп риска у пациентов своевременно диагностируется наследственная патология, назначается расширенное лабораторно-инструментальное обследование, по результатам которого выбирается оптимальная тактика лечения, в т.ч. определяется объем хирургического лечения, пациенты получают рекомендации по дообследованию родственников 1-й линии, информацию по планированию беременности и сопряженных рисках.

В настоящее время в стенах ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» активно внедряются инновационные исследования в области нарушений минерального обмена. Так, в задачи лаборатории клеточных и геномных технологий, основанной в 2018 г., входит разработка и трансляция современных методов регенеративной медицины в терапию эндокринных патологий, изучение молекулярных механизмов МЭН-1, влияния мутации *MEN1*, и в частности белка менина, на костную дифференцировку. Применяются новаторские и экспериментальные подходы в исследовании ткани измененных ОЩЖ, например детекция спектральных характеристик различных гистологических типов опухолей посредством конфокальной микроскопии.

Одно из ключевых направлений работы коллектива ОПОЩЖ и НМО – прогнозирование риска развития ГипоПТ, гипокальциемии и/или их коррекция у пациентов после хирургических вмешательств на органах шеи. Достижение целевых значений показателей кальций-фосфорного обмена необходимо для профилактики кратко- и долгосрочных осложнений ГипоПТ [29]. Стандартная терапия заболевания не всегда обеспечивает стабильный профиль кальциемии в течение дня, особенно при неправильно подобранных дозах препаратов и/или нарушениях режима приема. Результаты исследований привели к созданию метода суточного мониторинга кальциемии, позволив более точно корректировать схемы терапии, а также перераспределять препараты кальция и витамина D в течение суток с учетом их фармакокинетики и индивидуальных особенностей пациентов [30, 31].

Коллектив одним из первых в стране приобрел опыт применения препарата рекомбинантного ПТГ 1-34 (терипаратида) при хроническом ГипоПТ различного генеза, включая пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом [32].

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) чаще ассоциирован с дефицитом витамина D и хронической болезнью почек (ХБП), хотя можно выделить и другие причины его развития, такие как синдром мальабсорбции, печеночная недостаточность (II–IV стадии), прием лекарственных

препаратов, нарушающих метаболизм витамина D (в том числе глюкокортикоидов, противогрибковых средств), витамин D-зависимый рахит 1 и 2-го типов и другие. Гипокальциемия, гиперфосфатемия и дефицит витамина D приводят к компенсаторному повышению синтеза и секреции ПТГ, а длительная стимуляция паратиреоцитов обуславливает гиперплазию ОЩЖ [33].

Среди причин ВГПТ отдельное место, безусловно, занимает ХБП. По результатам эпидемиологических исследований российской популяции, признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью и у 36% лиц в возрасте старше 60 лет. Среди лиц трудоспособного возраста такие изменения определяются примерно в 16% случаев, однако при наличии сердечно-сосудистых заболеваний частота возрастает до 26%. В российской популяции пациентов с сахарным диабетом (СД) распространенность ХБП, по данным Федерального регистра на 01.01.2021, составила 25,9% среди лиц с СД 1-го типа и 18,4% – с СД 2-го типа. При этом истинная распространенность ВГПТ у пациентов с ХБП С3А–С5 остается неизвестной. Во многом это связано с тем, что степень компенсаторного повышения ПТГ сильно зависит от стадии ХБП и оптимальные сывороточные концентрации гормона в этой группе не определены. По результатам международного проспективного когортного исследования *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS, 2012–2015 гг., n=20 612)*, частота неконтролируемого ВГПТ (определяемого как стойкое повышение уровня ПТГ более 600 пг/мл) у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, в России достигает 30% [34]. Учитывая актуальность проблемы, в условиях специализированного отделения центра проводятся научные исследования. Так, систематизированы знания об эффективности нативных препаратов витамина D и селективного агониста рецепторов витамина D в коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП, о кардио- и нефропротекции при минеральных и костных нарушениях вследствие ХБП и СД, об эктопической кальцификации при ХБП, комплексном подходе к лечению различных форм ПТГ (вторичного и третичного) у пациентов с ХБП (V стадия, заместительная почечная терапия программным гемодиализом и состояние после аллотрансплантации почки). Систематизация знаний о ВГПТ, эффективных методах его диагностики и коррекции легла в основу монографии Н.Г. Мокрышевой и Л.В. Егшатын «Минерально-костный обмен при хронической болезни почек», опубликованной в 2020 г.

Результатом работы команды специалистов стало создание первых Национальных клинических рекомендаций по ПГПТ и хроническому ГипоПТ для практикующих врачей, что способствовало повышению осведомленности специалистов и качеству оказываемой ими помощи пациентам.

Инструменты клинко-эпидемиологического мониторинга патологий ОЩЖ

ПГПТ – одно из наиболее распространенных клинических и социально значимых заболеваний – до 2010 г. оставался недостаточно изученным в России в связи с отсутствием крупных эпидемиологических исследований. В 2006 г. на основании ретроспективного анализа 153 историй болезни пациентов, прооперированных по поводу ПГПТ в отделении хирургии центра (ранее ФГУ ЭНЦ) в период 1990–2005 гг., предпринята попытка создания отдельной базы данных. К 2009 г. число пациентов с ПГПТ в базе данных увеличилось до 561, при этом динамика появления новых пациентов с ПГПТ составляла примерно 160% в год [35].

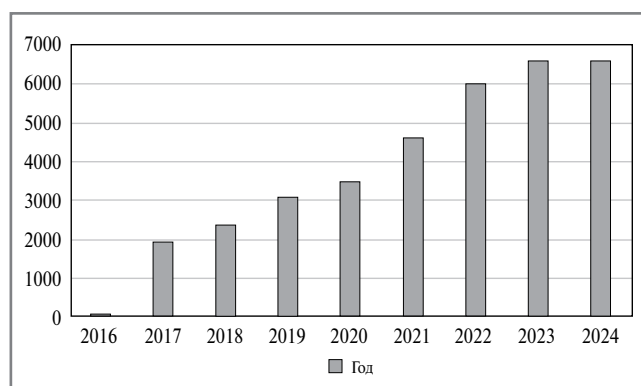


Рис. 4. Динамика числа пациентов Регистра ПГПТ (2016–03.2024).

Fig. 4. Dynamics of the patients number in the Russian registry of primary hyperparathyroidism (2016–03.2024).

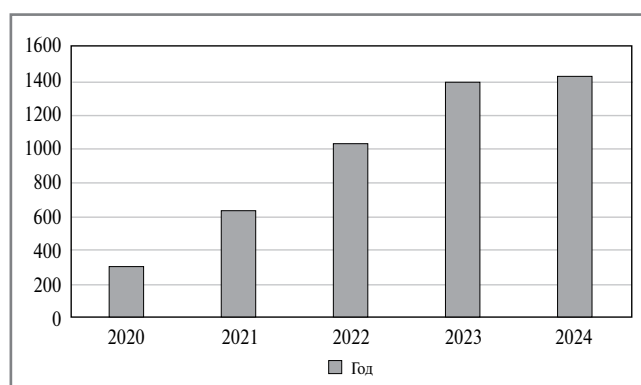


Рис. 5. Динамика числа пациентов Регистра ГипоПТ (2020–03.2024).

Fig. 5. Dynamics of the patients number in the Russian registry of chronic hypoparathyroidism (2016–03.2024).

Впервые крупное исследование, целью которого была эпидемиологическая характеристика ПГПТ в России, опубликовано в 2012 г. и включало 1053 пациента с ПГПТ, внесенных в базу данных центра в 2006–2012 гг. Соотношение мужчин и женщин составило 1:9 (101/953). Пик заболеваемости ПГПТ для обоих полов приходился на 50–60 лет; средний возраст составил $56,5 \pm 14$ лет (13–84). Среди пациентов преобладала симптомная форма заболевания, характеризующаяся тяжелыми костными и/или висцеральными нарушениями. Частота выявления бессимптомной формы ПГПТ составила 28%. МЭН-1-ассоциированный ПГПТ, диагностированный на основании клинических и/или генетических данных, имели 68 (6,4%) пациентов [36].

Потребность в систематическом сборе, анализе информации, повышении ее эпидемиологической значимости, а также ожидаемая высокая распространенность ПГПТ на территории страны способствовали радикальной смене дизайна исследования. Благодаря усилиям Н.Г. Мокрышевой в 2017 г. разработана и внедрена онлайн-версия Всероссийского регистра пациентов с ПГПТ (далее – Регистр ПГПТ) с возможностью самостоятельного подключения специалистов из различных регионов России.

Первая публикация, по данным Регистра ПГПТ, датируется 2017 г. [37]. Число пациентов составило 1914 (0,001% населения России). Средний возраст установления

диагноза ПГПТ – $55,6 \pm 10$ лет, активная фаза ПГПТ регистрировалась у 84,6% (1620/1914) пациентов, большинство из них имели симптомную форму заболевания – 67,1% (1087/1620), сочетанное поражение различных органов-мишеней фиксировалось у 35,8% (389/1087), изолированные костная и висцеральная патология – у 48,4% (526/1087) и 15,8% (172/1087) соответственно [38].

В настоящее время Регистр ПГПТ содержит динамически обновляемые клинические и социально-демографические сведения о более чем 6500 пациентах из 83 регионов России (рис. 4). Система онлайн-платформы Регистра ПГПТ унифицирована и содержит необходимую информацию для оценки параметров пациентов на протяжении всего периода заболевания: дата постановки диагноза, фаза, течение и форма заболевания, наличие «классических» и «неклассических» осложнений, данных инструментальных методов исследований (в т.ч. визуализирующих), терапия пациента, включая наличие и характер ранее проведенного хирургического лечения. Информация по каждому из критериев уточняется при очередном визите пациента к специалисту.

Наиболее актуальный анализ данных 6480 пациентов с ПГПТ возрастом 67 [59; 74] года проведен на основании выгрузки из Регистра ПГПТ от 14.11.2023. Возраст при постановке диагноза ПГПТ составил у мужчин – 52 [37; 64] года против 59 [51; 66] лет у женщин ($p < 0,001$, U-критерий); соотношение жен/муж – 5979/501. При первом визите активная фаза заболевания регистрировалась у 80,7% ($n=5228$), рецидив – у 1,6% ($n=105$), ремиссия – у 9,2% ($n=597$) пациентов. Среди пациентов с активной фазой преобладала симптомная форма – 77,9% ($n=4073$). Из осложнений ПГПТ чаще диагностировалась костная патология – 74,1% ($n=2891$) в сочетании с висцеральной – 45,0% ($n=1754$). У 17,2% ($n=1113$) пациентов отмечались низкоэнергетические переломы. У большинства (70,9%, $n=2765$) наблюдалось сочетание структурного и/или функционального поражения почек (40,1%, $n=2412$) и гастродуоденальных эрозий/язв (10,2%, $n=607$). Сердечно-сосудистые заболевания диагностировали в 48% случаев (2511), преобладала артериальная гипертензия (95,9%, $n=2407$). Наследственный генез ПГПТ подозревали у 837 (15,7%) пациентов. Генетический анализ выполнен в 185 (29,7%) случаях, мутации в генах *MEN1*, *CDC73*, *RET* подтвердились у 108 (58,4%), 6 (3,2%) и 2 (1,1%) пациентов соответственно. Хирургическое лечение проведено 3442 пациентам (53,1%), данные об исходе имелись у 1265, из них ремиссия – у 1016 (80,3%), рецидив/персистенция – у 249 (19,7%).

В 2018 г. в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» под непосредственным руководством Н.Г. Мокрышевой началась работа по созданию базы данных пациентов с ГипоПТ, включая случаи, ассоциированные с редкими наследственными синдромами. Проект трансформирован в формат Всероссийского регистра пациентов с хроническим послеоперационным и нехирургическим ГипоПТ (далее – Регистр ГипоПТ) в 2020 г. В настоящее время Регистр ГипоПТ включает динамически обновляемые сведения о более чем 1400 пациентах из 73 регионов России (рис. 5), что сопоставимо и даже превышает некоторые ведущие зарубежные базы данных по указанному заболеванию. Активная работа с Регистром ГипоПТ позволила впервые в России оценить клинко-демографические характеристики нозологии, эффективность различных комбинаций медикаментозных препаратов, а также отследить течение и его исходы у пациентов.

Последний анализ данных 1240 пациентов с ГипоПТ проведен на основании анализа выгрузки из Регистра ГипоПТ от 28.01.2024. Соотношение муж/жен составило 148/1092. Хронический послеоперационный ГипоПТ диагностирован в 88,4% (1096/1240) случаев, нехирургический – в 11,6% (144/1240). Первичная патология, по поводу которой проводилось хирургическое лечение, – рак ЩЖ (42%, 460/1096 случаев), узловой (25%, 275/1096) и диффузный токсический зоб (14%, 152/1096), ПГПТ (4%, 49/1096). В структуре нехирургического ГипоПТ преобладал идиопатический вариант – 46% (66/144), реже – аутоиммунный – в 17% (25/144), другие наследственные формы – в 8% (11/144) случаев. Клинико-лабораторная компенсация достигнута у 40,5% (434/1072) пациентов, субкомпенсация – у 44,6% (478/1072), декомпенсация – у 14,9% (160/1072). Медиана возраста при постановке диагноза нехирургического ГипоПТ ниже, чем в группе послеоперационного – 29 [8; 48] лет против 47 [36; 58] лет ($p < 0,001$; U-тест, поправка Бонферрони, $P_0 = 0,0045$).

В 2021 г. в Регистр ГипоПТ, а впоследствии и Регистр ПГПТ разработаны и внедрены системы поддержки принятия врачебных решений – информационные системы, предназначенные для помощи практикующим специалистам в решении клинических задач. Системы поддержки принятия врачебных решений базируются на утвержденных федеральных клинических рекомендациях по соответствующим нозологиям и позволяют на основании анализа внесенной информации уведомить пользователей о ее корректности, наличии/отсутствии осложнений, показаний к хирургическому лечению при ПГПТ, оценить назначенную схему терапии, предупредить о недопустимых комбинациях препаратов, а также напомнить о необходимости дообследования пациента.

Базы данных Регистров ПГПТ и ГипоПТ стали основой для научных публикаций в высокорейтинговых журналах мирового уровня [38, 39], а также неотъемлемой составляющей анализа подходов к диагностике, разработке персонализированных стратегий лечения, мониторинга и долгосрочного прогноза течения заболеваний исходя из индивидуального клинического статуса каждого пациента. В то же время сохраняется огромный потенциал для их дальнейшего развития, что предполагает постоянное накопление новой информации и внедрение современных цифровых технологий.

Деятельность специализированного отделения в совокупности с динамическим мониторингом пациентов с ПГПТ в Регистре не только открыли возможности для накопления данных, но и расширили перспективы изучения редких наследственных форм ПГПТ, злокачественного поражения ОЩЖ и других особенностей патологии. Разработаны и внедрены инновационные методы предопера-

ционной диагностики, а также получены новые сведения о сопутствующих заболеваниях и аспектах беременности у пациенток с ПГПТ.

Заключение

Сравнение современного подхода к диагностике и лечению нарушений кальций-фосфорного обмена с эпохой Реклингхаузена показывает очевидный значительный прогресс в понимании анатомо-физиологических, гистологических и молекулярно-генетических особенностей ОЩЖ в нормальном состоянии и при патологии. В то время как возможности прошлого существенно ограничивались субъективными наблюдениями и недостаточным доступом к информации, современные методы обследования и терапии базируются на широком спектре инновационных технологий и научных достижений, что положительно сказывается на скорости, качестве помощи пациентам и прогнозе течения заболеваний. Колоссальный опыт и достижения центра в области патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена стали возможными благодаря командной работе большого коллектива, базирующейся на уже накопленном опыте предшественников.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Государственное задание №123021300171-7 «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания, контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений» (2023–2025 гг.).

Funding source. State Assignment No. 123021300171-7, “Chronic Postoperative and Nonsurgical Hypoparathyroidism: Predictors of Disease Complications, Control of Diagnosis, Treatment, and Monitoring of Patients Using Medical Decision Support Systems” (2023–2025).

Список сокращений

ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз

ГипоПТ – гипопаратиреоз

ПТ – гиперпаратиреоз

МЭН – множественные эндокринные неоплазии

ОПОЩЖ и НМО – отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена

ОЩЖ – околощитовидные железы

ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз

ПТГ – паратиреоидный гормон

СД – сахарный диабет

ХБП – хроническая болезнь почек

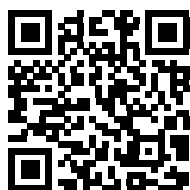
ЩЖ – щитовидная железа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med*. 2004;97(10):494-5. DOI:10.1177/0141076809701012
- Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Ups J Med Sci*. 2015;120(2):72-7. DOI:10.3109/03009734.2015.1027426
- Rowlands BC. Hyperparathyroidism: an early historical survey. *Ann R Coll Surg Engl*. 1972;51(2):81-90.
- Dorairajan N, Pradeep PV. Vignette hyperparathyroidism: glimpse into its history. *Int Surg*. 2014;99(5):528-33. DOI:10.9738/intsurg-d-13-00225.1
- Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А. История открытия околощитовидных желез и их роль в организме. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(1):35-43 [Mokrysheva NG, Krupinova JA. The History of the Discovery of Parathyroid Glands, and Their Role in the Body. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(1):35-43 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1072
- Welbourn RB, Stanley RF, Johnston DA, et al. The History of Endocrine Surgery. Bloomsbury Publishing; 1990.
- Palazzo FF, Delbridge LW. Minimal-access/minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 2004;84(3):717-34. DOI:10.1016/j.suc.2004.01.002
- Оппель В.А. Несколько замечаний о гиперфункции эпителиальных телец. *Вестник хирургии и пограничных областей*. 1930;19(5):39-48 [Oppel VA. Some remarks on hyperfunction of epithelial bodies. *Vestnik Khirurgii i Pogranichnykh Oblastei*. 1930;19(5):39-48 (in Russian)].
- Николаев О.В., Таркаева В.Н. Гиперпаратиреоз. М.: Медицина, 1974 [Nikolaev OV, Tarkava VN. Giperparatireoz. Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian)].
- Felsenfeld AJ, Levine BS, Kleeman CR. Fuller Albright and our current understanding of calcium and phosphorus regulation and primary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2011;31(3):346-57. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2011.Mar.10774
- Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16(3):363-71. DOI:10.1016/0002-9343(54)90353-8
- Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med*. 1961;31(1):163-6. DOI:10.1016/0002-9343(61)90234-0
- Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(2):320-2. DOI:10.4103/2230-8210.109703
- Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):801-7. DOI:10.1016/0272-6386(95)90447-6
- Berkeley WN, Beebe SP. A Contribution to the Physiology and Chemistry of the Parathyroid Gland. *J Med Res*. 1909;20(2):149-73.
- Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996;276(8):631-6. DOI:10.1001/jama.276.8.631
- Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-24. DOI:10.1210/jc.2015-3910
- Bornhorst JA, Franco AT, Hinson AM. Laboratory Testing, PTH Measurement of Needle Aspirates, and Intra Operative PTH Technologies. *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases*. 2017:517-28. DOI:10.1007/978-3-319-26794-4_42
- Dobrev EA, Gorbacheva AM, Bibik EE, et al. Cardiovascular and metabolic status in patients with primary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1266728. DOI:10.3389/fendo.2023.1266728/bibtex
- Bibik EE, Dobrev EA, Elfimova AR, et al. Primary hyperparathyroidism in young patients is associated with metabolic disorders: a prospective comparative study. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):57. DOI:10.1186/S12902-023-01302-9
- Горбачева А.М., Шкляев С.С., Еремкина А.К., и др. Анемия при первичном гиперпаратиреозе. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(4):514-26 [Gorbacheva AM, Shklyayev SS, Eremkina AK, et al. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2020;65(4):514-26 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-4-514-526
- Еремкина А.К., Елфимова А.Р., Абойшева Е.А., и др. Возможности применения короткой функциональной пробы с гидрохлоротиазидом в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(4):52-8 [Eremkina AK, Elfimova AR, Aboisheva EA, et al. The short test with hydrochlorothiazide in differential diagnosis between primary normocalcemic and secondary hyperparathyroidism for inpatient treatment. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):52-58 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13150
- Карасева Е.В., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., и др. Возможности применения короткой функциональной пробы с активными метаболитами витамина D в дифференциальной диагностике первичного и вторичного гиперпаратиреоза в условиях стационара. *Профилактическая медицина*. 2022;25(6):68-74 [Karaseva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The short test with active metabolites of vitamin D in differential diagnosis between primary normocalcemic and secondary hyperparathyroidism for inpatient treatment. *Profilakticheskaja Meditsina*. 2022;25(6):68-74 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20222506168
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86(3):538-44. DOI:10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<538::aid-cnrcr25>3.0.co;2-k
- Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007;109(9):1736-41. DOI:10.1002/CNCR.22599
- Krupinova JA, Elfimova AR, Rebrova OY, et al. Mathematical model for preoperative differential diagnosis for the parathyroid neoplasms. *J Pathol Inform*. 2022;13:100134. DOI:10.1016/j.JPI.2022.100134
- Пылина С.В., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., и др. Сравнительный анализ костных осложнений при МЭН1-ассоциированном и спорадическом первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(1):81-90 [Pylyina SV, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. Comparative analysis of bone complications/manifestations in sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(1):81-90 (in Russian)]. DOI:org/10.14341/probl13385
- Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Милютин А.П., и др. Прогнозирование наличия мутации в гене MEN1 на основании клинического фенотипа пациентов с первичным гиперпаратиреозом. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(5):4-15 [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Miliutina AP, et al. Predicting the presence of MEN1 gene mutation based on the clinical phenotype of patients with primary hyperparathyroidism. *Problems of Endocrinol (Lausanne)*. 2023;69(5):4-15 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13322
- Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol*. 2017;7:172. DOI:10.3389/fendo.2016.00172
- Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Серия клинических случаев. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):175-9 [Kovaleva EV, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Daily calcium profile in diagnosis of hypo- and hypercalcemia in patients with chronic hypoparathyroidism. clinical case series. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):175-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12729
- Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Елфимова А.Р., и др. Суточные профили кальциемии и кальциурии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом при различных уровнях 25(OH) витамина D. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(4):309-17 [Kovaleva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The daily calcium profile in patients with chronic hypoparathyroidism depending on different 25(OH) vitamin D level. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(4):309-17 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet13042
- Еремкина А.К., Горбачева А.М., Ененко В.А., и др. Опыт применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(4):30-3 [Eremkina AK, Gorbacheva AM, Enenko VA, et al. Experience in using teriparatide for the treatment of postoperative

- hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):30-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13075
33. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., и др. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1149-54 [Mokrysheva NG, Eremkina AK, Kovaleva EV, et al. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1149-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201109
34. Еремкина А.К., Шамхалова М.Ш., Ковалева Е.В., и др. Учебное пособие по вторичному гиперпаратиреозу вследствие хронической болезни почек. Под ред. Н.Г. Мокрышевой. М., 2022 [Eremkina AK, Shamkhalova MSh, Kovaleva EV, et al. *Uchebnoe posobie po vtorichnomu giperparatireozu vsledstvie khronicheskoi bolezni pochek*. Pod red. NG Mokryshevoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
35. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., и др. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ). *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(3):3-10 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mirnaia SS, et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of Federal state institution „Endocrinological Research Centre“). *Problems of Endocrinology*. 2011;57(3):3-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl20115733-10
36. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В., и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(5):16-20 [Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokina EV, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):16-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201258516-20
37. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. *Проблемы Эндокринологии*. 2019;65(5):300-10 [Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobrega EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):300-10 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl10126
38. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1203437. DOI:10.3389/fendo.2023.1203437
39. Kovaleva EV, Eremkina AK, Elfimova AR, et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:800119. DOI:10.3389/fendo.2022.800119

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2024



OMNIDOCTOR.RU