



Медицинский вестник Юга России

Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

Научный журнал Медицинский вестник Юга России

Учредитель и издатель — ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издается с 2010 г. Издание выходит ежеквартально

Т. 13 № 1 2022
(январь — март)

Главный редактор

Д.м.н., проф. Шлык С. В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Набока Ю. Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

Члены редакционной коллегии:

Д.м.н., проф. Аль-Шукри С. Х. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н. Беловолова Р. А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Бельцевич Д. Г. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Горблянский Ю. Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Дробота Н. В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Зотов П. Б. (Тюмень, Россия)

Д.м.н., проф. Иванов А. О. (Санкт-Петербург, Россия)

Д.м.н., проф. Кира Е. Ф. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М. И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т. А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коробкеев А. А. (Ставрополь, Россия)

Д.б.н., проф. Кузьмина Л. П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Латышева Т. В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Лебеденко А. А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Матвеев В. Б. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Петунина Н. А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Прокопенко Л. В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Пшеничная Н. Ю. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Румянцев С. А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А. Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., Сиволап Ю. П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л. П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Смирнов А. В. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В. А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Терещенко С. Н. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Трошина Е. А. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Чаплыгина Е. В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М. Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю. В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов Н. В. (Москва, Россия)

MD, Prof. Beckurts K. T. E. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

MD, Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А. С. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Бойцов С. А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Брико Н. И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А. Л. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Галимзянов Х. М. (Астрахань, Россия)

Академик РАН, д.б.н., проф. Гинтер Е. К. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О. И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Куцев С. И. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О. Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В. И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В. Е. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Румянцев А. Г. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фадеев В. В. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Фомин В. В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопалов А. В. (Москва, Россия)

Технический редактор

Соколова А. В.

Ответственный секретарь

Богданова Д. П.

Адрес редакции и издателя:

344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Тел. +79286116608

Цена свободная.

Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса России».

Верстка — ИП Ютишев А. С.

344004, Ростов-на-Дону, Рабочая пл., 25

Дата выхода в свет: 30.03.2022 Заказ № 50

Тираж 100.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77 — 76526 от 2 августа 2019 г.

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2021

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.14 — Акушерство и гинекология, 3.1.19 — Эндокринология, 3.1.18 — Внутренние болезни, 3.1.20 — Кардиология, 14.01.06 — Психиатрия, 3.1.21 — Педиатрия; 3.1.22 — Инфекционные болезни; 3.2.2 — Эпидемиология; 3.2.4 — Медицина труда; 14.03.09 — Клиническая иммунология, аллергология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Scientific journal

Medical Herald of the South of Russia

Founder, Publisher — Rostov State Medical University

The journal has been published since 2010. Publication Frequency: Quarterly

Vol. 13 № 1 2022
(January — March)

Editor-in-chief

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Medicine), Professor — Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Deputy Chief Editor:

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Rostov-on-Don, Russia

Editorial Office:

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Al-Shukri S.H. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Medicine) Belovolova R. A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beltsevich D. G. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Gorblyansky Yu. Yu. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Grineva E. N. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Drobotya N. V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Zotov P. B. (Tumen, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ivanov A. O. (St. Petersburg, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kira E. F. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kogan M. I. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kondratenko T. A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Korobkeev, A. A. (Stavropol, Russia)
Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kuzmina L. P. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Latysheva T. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Lebedenko A. A. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Matveev V. B. (Moscow, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Petunina N. A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Prokopenko L. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Pshenichnaya N. Yu. (Moscow, Russia)
Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Rumyantsev S. A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Rymashevskiy A. N. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Sivolap Yu. P. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Sizyakina L. P. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Smirnov A. V. (Volgograd, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), associate professor Soldatkin V. A. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Tereshenko S. N. (Moscow, Russia)

Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Troshina E. A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Chaplygina Ye. V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Cherkasov M. F. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shatokhin Y. V. (Rostov-on-Don, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov N. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Beckurts K. T. E. (Cologne, Germany)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Kurt G. Naber (Munich, Germany)

Consulting Editors:

Dr. Sci. (Medicine), Prof. Ametov A. S. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Boytsov S. A. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Prof. Briko N. I. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Vertkin A. A. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Galimzyanov Kh. M. (Astrakhan, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Biol.), Prof. Ginter E. K. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Kit O. I. (Rostov-on-Don, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Kutsev S. I. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Loran O. B. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Prof. Petrov V. I. (Volgograd, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Radzinskiy V. E. (Moscow, Russia)
Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Rumyantsev A. G. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Fadeev V. V. (Moscow, Russia)
Corresponding member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),
Prof. Fomin V. V. (Moscow, Russia)
Dr. Sci. (Medicine), Prof. Shestopalov A. V. (Moscow, Russia)

Technical editor

Anastasia V. Sokolova

Executive Secretary

Dina P. Bogdanova

Postal address:

29, Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru
Tel. + 79286116608

Registration certificate ПИ № ФС 77 — 76526 from 2 august 2019. Issued by the Federal Supervision Agency for Information Technologies and Communication (Roscomnadzor)

The journal is included in the list of periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation (VAK RF) for the publication of the main scientific results of thesis for the degree of Candidate and Doctor of Sciences

СОДЕРЖАНИЕ

Эндокринология

- ▶ Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко, Ю.А. Сорокина, Ю.С. Дегтярева, Е.М. Лондон
МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 5
- ▶ Н.В. Ворохобина, В.Л. Баранов, С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 13
- ▶ Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова, Т.Н. Короткова, Л.Д. Харчилава
АБНОРМАЛЬНАЯ КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И НАРУШЕНИЕ ИНКРЕТИНОВОГО ЭФФЕКТА
КАК ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА 24
- ▶ В.Д. Закиев, В.Р. Мустафина
САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ 43
- ▶ Д.Д. Омельчук, М.В. Дегтярев, П.О. Румянцев
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И РАДИОТЕРАНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ 52
- ▶ Ю.Г. Кривошеева, И.А. Иловайская
ПЕРВИЧНЫЕ ПРИЗНАКИ МАКРОАДЕНОМ ГИПОФИЗА, А ТАКЖЕ СПЕЦИАЛИСТЫ,
К КОТОРЫМ ОБРАЩАЮТСЯ ПАЦИЕНТЫ 65
- ▶ А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, К.А. Головатюк, Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, Е.Ю. Васильева, Е.Н. Гринева
УРОВЕНЬ ТТГ У БОЛЬНЫХ COVID-19 СРЕДНЕЙ И ТЯЖЁЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ 72
- ▶ А.В. Тиселько, М.К. Цыганова, М.И. Ярмолинская, Т.А. Зинина
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МАНИФЕСТНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 80
- ▶ Т.П. Тучина, Я.А. Колчанова, А.Р. Мелтонян, Л.К. Абрамян, А.Ю. Бабенко, М.М. Галагудза
ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ИДПП4 НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
А- И В-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА 88
- ▶ Г.Р. Газизова, Ф.В. Валеева, С.Р. Каримуллина
ФЕОХРОМОЦИТОМА И БЕРЕМЕННОСТЬ 98
- ▶ К.А. Погосян, Л.Г. Яневская, А.Н. Семенова, М.А. Молоткова,
Д.В. Беркович, Г.В. Рыжкова, Л.В. Белоусова, У.А. Цой
СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА
С КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ В ВИДЕ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОГО ОСТЕИТА,
ОСЛОЖНИВШЕГО РАЗВИТИЕМ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ..... 102

Внутренние болезни

- ▶ И.А. Хрипун, А.В. Хрипун
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ «ПЛАТФОРМА» ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. 109

Аллергология и иммунология

- ▶ Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Н.И. Семенова, М.В. Харитонова
РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ
СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА 117
- ▶ О.Н. Чибисова, Г.И. Луговская, О.В. Хабарова
ТЕСТ АКТИВАЦИИ БАЗОФИЛОВ В ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
НА МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ 124
- ▶ АКАДЕМИК РАН Ю.Л. ШЕВЧЕНКО И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)..... 129

CONTENTS

Endocrinology

- ▶ Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Sorokina Yu.A., Degtyareva Yu.S., London E.M.
METHODS FOR ASSESSING INSULIN RESISTANCE IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS 5
- ▶ Vorokhobina N.V., Baranov V.L., Fogt S.N., Kuznetsova F.V., Balandina K.A., Galakhova R.K.
PROMISING DEVELOPMENTS IN THE FIELD OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
OF BENIGN AND MALIGNANT THYROID NODULES. 13
- ▶ Demidova T.Y., Lobanova K.G., Korotkova T.N., Kharchilava L.D.
ABNORMAL GUT MICROBIOTA AND IMPAIRED INCRETIN EFFECT
AS A CAUSE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS. 24
- ▶ Zakiev V.D., Mustafina V.R.
SELF-MONITORING OF BLOOD GLUCOSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS FROM THE
STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE 43
- ▶ Omelchuk D.D., Degtyarev M.V., Rumyantsev P.O.
PERSONALIZED MOLECULAR VISUALIZATION AND RADIOTHERANOSTICS OF ADRENAL TUMORS 52
- ▶ Krivosheeva Y.G., Ilovayskaya I.A.
PRIMARY SIGNS OF PITUITARY MACROADENOMAS OF DIFFERENT HORMONAL ACTIVITY AND SPECIALISTS
TO WHOM PATIENTS REFERRED AT THE FIRST TIME 65
- ▶ 7. Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Golovatyuk K.A., Karonova T.L. Andreeva A.T., Vasilieva E.Y.,
Grineva E.N., Lagutina D.I.
SERUM TSH LEVEL IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE COVID-19 72
- ▶ Tiselko A.V., Tsyganova M.K., Yarmolinskaya M.I., Zinina T.A.
CLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF OVERT DIABETES MELLITUS DURING PREGNANCY 80
- ▶ Tuchina T.P., Kolchanova I.A., Meltonyan A.R., Abramyan L.K., Babenko A.Yu., Galagudza M.M.
EVALUATION EFFECTS OF IDPP4 THERAPY DIFFERENT DURATION ON THE FUNCTIONAL
STATE OF A- AND B- CELLS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. 88
- ▶ Gazizova G.R., Valeeva F.V., Karimullina S.R.
PHEOCHROMOCYTOMA AND PREGNANCY 98
- ▶ Pogolian K.A., Yanevskaya L.G., Semenova A.N., Molotkova M.A., Berkovich G.V.,
Ryzhkova D.V., Belousova L.V., Tsoi U.A.
HUNGRY BONE SYNDROME IN DELAY DIAGNOSED PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM
WITH FIBROCYSTIC OSTEITIS: A CASE REPORT. 102

Internal diseases

- ▶ Khripun I.A., Khripun A.V.
THE ROLE OF INNATE IMMUNITY IN THE FORMATION OF VARIOUS VARIANTS OF THE COURSE OF
SEASONAL ALLERGIC RHINITIS 109

Allergology and immunology

- ▶ Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I., Kharitonova M.V.
РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ
СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА 117
- ▶ Chibisova O.N., Lugovskaya G.I., Khabarova O.V.
BASOPHIL ACTIVATION TEST IN THE DIAGNOSIS
OF ALLERGIC REACTIONS TO LOCAL ANESTHETICS. 124
- ▶ ACADEMICIAN RAS YU.L. SHEVCHENKO AND HIS ROLE IN DEVELOPMENT NATIONAL HEALTH
(ON THE 75TH ANNIVERSARY) 129

Обзор
УДК 616.153.455.01:618.2:616.379-008.64
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12>

Методы оценки инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете

Н.И. Волкова¹, И.Ю. Давиденко¹, Ю.А. Сорокина¹, Ю.С. Дегтярева¹, Е.М. Лондон²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Лечебно-реабилитационный центр № 1, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Илья Юрьевич Давиденко, Davidenko.iu@gmail.com

Аннотация. Среди всех эндокринных заболеваний, осложняющих беременность, гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее распространённым. Данное нарушение углеводного обмена представляет серьёзную угрозу здоровью матери и плода, ассоциируясь с высоким риском перинатальных осложнений. При этом эффективное своевременное достижение нормогликемии у женщин, страдающих ГСД, позволяет значительно улучшить прогноз. Вопрос выбора терапии ГСД зависит от целого ряда факторов и решается в каждом случае индивидуально. Один из факторов, определяющих эффективность немедикаментозной терапии и необходимость фармакологической коррекции, может быть связан с патофизиологическими аспектами формирования гипергликемии во время беременности. Согласно современным представлениям о гетерогенности ГСД, выделяют различные его подтипы в зависимости от преобладания в патогенезе дисфункции β -клеток поджелудочной железы, инсулинорезистентности (ИР) или сочетания этих факторов. Поскольку преобладающим критерием верификации подтипов ГСД является наличие и выраженность ИР, в данном обзоре рассмотрены различные методы её верификации. Показано, что имеющиеся в настоящее время методики выявления ИР имеют ряд недостатков, заключающихся как в сложности и трудоёмкости выполнения (гиперинсулинемический эугликемический клэмп), так и в отсутствии чётких референсных интервалов (математические модели). Необходимо продолжить исследования, направленные на изучение методов определения ИР во время беременности для последующего определения подтипов ГСД.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, подтипы гестационного сахарного диабета, инсулинорезистентность, индексы инсулинорезистентности, гиперинсулинемический эугликемический клэмп

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Сорокина Ю.А., Дегтярева Ю.С., Лондон Е.М. Методы оценки инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):5-12. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12

Methods for assessing insulin resistance in gestational diabetes mellitus

Volkova N.I.¹, Davidenko I.Yu.¹, Sorokina Yu.A.¹, Degtyareva Yu.S.¹, London E.M.²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Medical and Rehabilitation Center #1, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Ilya Y. Davidenko, Davidenko.iu@gmail.com

Abstract. Among all endocrine diseases complicating pregnancy, gestational diabetes mellitus (GSD) is the most common. This violation of carbohydrate metabolism poses a serious threat to the health of the mother and fetus, associated with a high risk of perinatal complications. At the same time, the effective achievement of normoglycemia in a woman suffering from GSD can significantly improve the prognosis. The choice of GSD therapy depends on a number of factors and is decided individually in each case. One of the factors determining the effectiveness of non-drug therapy and the need for pharmacological correction may be related to the pathophysiological aspects of the formation of hyperglycemia during pregnancy. Currently, they talk about the heterogeneity of GSD and distinguish its various subtypes depending on the predominance of pancreatic beta-cell dysfunction, insulin resistance (IR) or a combination of these factors in the pathogenesis. Since the prevailing criterion for the verification of GSD subtypes is the presence and severity of IR, various methods of its verification are considered in this review. It is shown that the currently available methods for detecting IR have a number of disadvantages, consisting both in the complexity and complexity of implementation (hyperinsulinemic euglycemic clamp) and in the absence of clear reference intervals (mathematical models). It is necessary to continue research aimed at studying IR methods for the subsequent identification of GSD subtypes.

Keywords: gestational diabetes mellitus, subtypes of gestational diabetes mellitus, insulin resistance, insulin resistance indices, hyperinsulinemic euglycemic clamp

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Sorokina Yu.A., Degtyareva Yu.S., London E.M. Methods for assessing insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):5-12. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-5-12

Дефиниции

Распространённость заболеваемости сахарным диабетом (СД) в настоящее время неуклонно растет. Так, по данным Международной диабетологической федерации (International Diabetes Federation), в 2019 г. 223 млн женщин во всем мире страдали СД, а к 2045 г. это число может достичь 343 млн. Отдельно необходимо отметить, что до 20 млн женщин имели разные формы гипергликемии во время беременности, что составляет 16% живорождений. По оценкам, 84% из них были связаны именно с гестационным диабетом. Таким образом, каждые шестые роды происходят от беременности, протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета¹.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет собой заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного диабета². К основным факторам риска развития ГСД в настоящее время относят избыточный вес и ожирение матери, поздний возраст при рождении ребенка, ранее перенесенный ГСД, отягощенную наследственность по сахарному диабету 2 типа, этническую принадлежность [1].

Более того, ГСД представляет серьезную угрозу здоровью матери и плода. Так, показана высокая ассоциация с развитием преэклампсии, рождением крупного плода, родовых травм, неонатальных гипогликемии и мертворождением³. Помимо этого, ГСД является фактором риска развития ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и потомства в будущем. Таким образом, ГСД представляет собой актуальную проблему современной медицины.

Основными целями лечения ГСД является предотвращение чрезмерного роста плода и развития других осложнений. К немедикаментозным методам лечения относятся коррекцию диеты, увеличение физической нагрузки, контроль за набором веса, а также выполнение регулярного самоконтроля гликемии. Однако до 30% беременных с ГСД могут нуждаться в медикаментозной терапии, проводимой определенными видами инсулина, разрешенными к применению во время беременности. Зачастую при назначении такого вида терапии пациентки могут испытывать трудности, обусловленные снижением качества жизни из-за страха перед иглами, стоимости лечения, а главное, риска гипогликемий [1].

Вопрос выбора терапии ГСД зависит от целого ряда факторов и решается в каждом случае индивидуально. Один из факторов, определяющим эффективность немедикаментозной терапии и необходимость фармакологической коррекции, может быть связан с патофизиологическими аспектами формирования гипергликемии во время беременности.

Среди физиологических изменений, направленных на обеспечение потребностей растущего плода, выделяют постоянно изменяющуюся чувствительность к инсулину. В начале беременности она возрастает, способствуя

лучшему усвоению глюкозы в жировые запасы для обеспечения энергетических потребностей на более поздних сроках гестации [2]. Далее по мере нарастания в крови матери определенных гормонов (прогестерона, эстрогена, лептина, кортизола, плацентарных лактогена и гормона роста), развивается инсулинорезистентность (ИР). Возникающая ИР, помимо незначительного повышения глюкозы крови для более легкого её транспорта через плаценту для обеспечения потребностей плода, стимулирует образование эндогенной глюкозы и расщепление жиров, что дополнительно увеличивает уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови матери. Углеводный гомеостаз поддерживается за счёт изменений в β -клетках поджелудочной железы (как гипертрофии, так и гиперплазии) и увеличения секреции инсулина [3].

При нарушении углеводного гомеостаза развивается ГСД. Как правило, такие женщины и до зачатия имеют дефект β -клеток и исходную ИР. Дефекты β -клеток усугубляются при наличии ИР и снижении стимулированного инсулином захвата глюкозы. Это дополнительно усугубляет гипергликемию, развивает глюкозотоксичность и в результате перегружает β -клетки [2, 4].

Таким образом, гипергликемия у беременных так же, как и у небеременных, является следствием недостаточной секреции инсулина для текущего уровня чувствительности к нему.

Подтипы гестационного сахарного диабета

Известно, что дефект секреции инсулина или чувствительности к нему являются основными факторами развития СД 2 типа у небеременных. Исходя из этого мнения сделано предположение об аналогичном влиянии данных факторов на развитие ГСД у беременных.

На сегодняшний день в зависимости от преобладания характера процессов, лежащих в основе развития ГСД, выделены различные его подтипы [5,6]. Так, в исследовании «Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus» от 2016г Powe et. al. на группе беременных (809 человек) показали, что в основе ГСД могут лежать как дефекты секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему (1/3 женщин), так и дефекты чувствительности к инсулину с гиперинсулинемией. Более того, пациентки с преобладающей ИР имели измененный профиль адипокинов, более крупных детей при рождении, более высокий риск ГСД-ассоциированных осложнений даже в сравнении с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ). У женщин с ГСД на фоне дефекта секреции инсулина показатели ИМТ, глюкоза натощак, массы тела ребенка при рождении и риск осложнений были схожи с беременными с нормальным углеводным обменом [6].

Liu et. al. в работе 2018 г. так же изучали влияние различных подтипов ГСД на перинатальные исходы. Было выделено три подтипа ГСД: с преобладанием дисфункции β -клеток, с преобладанием ИР и смешанный тип (оба признака выражены равнозначно). Показано, что женщины, обладающие ГСД с сочетанием дисфункции β -клеток и ИР, имеют наибольшую частоту неблагоприятных перинатальных исходов [7].

Подобные данные получены и в исследовании «Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms

¹ <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>

² Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск – М.; 2021.

³ <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management>

of hyperglycemia» от 2019 г. ГСД выявлен у 33 из 111 обследованных женщин. В зависимости от преобладания ИР, дефекта β -клеток или сочетания этих факторов соответственно выделены типы ГСД. У женщин с ГСД с комбинацией ИР и дефекта β -клеток относительно женщин с нормальным углеводным обменом выявлен более высокий ИМТ до беременности, уровень глюкозы крови, рождение крупного ребенка и большая частота встречаемости ГСД-ассоциированных осложнений, включая неблагоприятные неонатальные исходы [8].

Также подтипы ГСД в зависимости от выраженности ИР выделены Benhalima et. al. в 2019 г. В проспективное когортное исследование «Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance» было включено 1813 беременных. Показано, что у женщин с ГСД с высокой ИР наблюдается более неблагоприятный метаболический профиль, более высокие степени гипергликемии, индекс массы тела, артериальное давление, уровни липидов и более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, чем у женщин с НТГ и женщин с ГСД и меньшей ИР. Помимо этого, женщины с ГСД с выраженной ИР имели более высокую степень гипергликемии как на ранних, так и на поздних сроках беременности по сравнению с женщинами с меньшей резистентностью к инсулину [9].

Опираясь на данные исследований последних лет, можно говорить о выделении различных подтипов ГСД, исходя из преобладания дефекта β -клеток, инсулинорезистентности или комбинации этих факторов. При этом разные подтипы ГСД имеют различные фенотипы и риски неблагоприятных исходов беременности. Так, женщины с ГСД с преобладающей ИР имели значительно больший процент кесарева сечения и рождения крупных младенцев относительно женщин с НТГ [6]. Помимо того, ГСД может быть ассоциирован с повышением частоты преждевременных родов, индукции родов, кесарева сечения, гипогликемии новорождённых, госпитализации в отделение интенсивной терапии, относительно женщин с НТГ [9].

Определение подтипов ГСД может иметь крайне важное клиническое значение, поскольку от механизмов, лежащих в основе патогенеза нарушений углеводного обмена, может зависеть выбор тактики лечения пациенток и, как результат, достижение ими нормогликемии. Учитывая тот факт, что основным критерием верификации подтипов ГСД является наличие и выраженность инсулинорезистентности, необходимо рассмотреть имеющиеся на сегодняшний день методы ее диагностики, а также их эффективность.

Методы выявления инсулинорезистентности

ИР понимают как состояние, сопровождаемое снижением утилизации глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, то есть резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [10].

На сегодняшний день нет чётких нормативных показателей, позволяющих однозначно говорить о наличии инсулинорезистентности. Более того, колебания чувствительности к инсулину в широких пределах также можно встретить и у здоровых лиц [11,12,13].

В настоящее время наиболее надежными методами количественной оценки действия инсулина являются гиперинсулинемический эугликемический клэмп и структурные математические модели. Гиперинсулинемический эугликемический клэмп (ГЭК) является «золотым стандартом» для измерения чувствительности к инсулину [14]. Это метод был предложен в 1966 г. Andres R. и соавт., затем разработан в 1976 г. De Fronzo K. и соавт. [15]. Тест может проводиться как при СД, так и у здоровых людей. С целью подавления продукции глюкозы печенью и собственной секреции инсулина внутривенно вводят инсулин с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (50–400, в среднем 100 мЕд/мл). Нормальный уровень глюкозы крови поддерживается путем варьирования скорости внутривенного введения глюкозы. Как правило, скорость инфузии инсулина составляет примерно 1 мЕд/кг/мин. или 40 мЕд на 1 м² поверхности тела в минуту. Гликемию измеряют каждые 5–10 мин. на анализаторах глюкозы или используют постоянный контроль уровня гликемии с помощью аппарата искусственной поджелудочной железы («Биостатор»). Используют нормогликемический вариант клэмпа для устранения влияния самой гипергликемии на утилизацию глюкозы и исключения глюкозурии. Отклонения от выбранного целевого уровня гликемии не должны превышать 10%. Примерно через 120–240 мин. достигается динамическое равновесие между скоростью введения глюкозы и поглощения ее тканями. Следовательно, общее количество глюкозы, вводимое за последние 60–120 мин. равновесного состояния и будут характеризовать индекс чувствительности к инсулину [16].

Данный метод крайне трудоёмок, требует больших затрат времени, наличия дорогостоящего оборудования, кроме того, методика его выполнения крайне неудобна для беременной женщины, поскольку требуется госпитализация. В настоящее время данный метод не нашел своего широкого применения в повседневной клинической практики, однако он является эталонным для научных исследований и разработки других методик определения ИР.

Учитывая это, разработан упрощённый подход к количественной оценке чувствительности к инсулину. За последние десятилетия различными авторами предложены несколько показателей чувствительности/резистентности к инсулину, основанные на наличии взаимосвязи между концентрацией инсулина, глюкозы, триглицеридов и других параметров, полученных или натощак или в ходе проведения ОГТТ с 75 г глюкозы. Выделяют две группы показателей. Одну группу составляют индексы инсулинорезистентности, рассчитанные при заборе крови натощак. К ним относят оценку модели гомеостаза-резистентности к инсулину (homeostasis model assessment — HOMA-IR), количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI), индекс McAuley [17].

Вторую же группу показателей составляют индексы, учитывающие данные глюкозы и инсулина, полученные в течение 120 мин. проведения стандартного ОГТТ. К этой группе относят индексы Matsuda, Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon [16]. В ходе разработки все показатели были соотнесены с данными, полученными в ходе ГЭК.

Правильное применение индексов имеет большое значение. Для клинических целей подходят HOMA-IR,

Таблица / Table 1

Индексы чувствительности/резистентности к инсулину для клинических целей
The indices for insulin sensitivity/resistance for clinical purpose

Индекс <i>Index</i>	Формула <i>Formula</i>	Нормальный уровень <i>Normal level</i>
HOMA	$I_0 \times G_0 / 22,5$ $I_0 \times G_0 / 22,5$	< 2,5
QUICKI	$1/(\log I_0 + \log G_0)$ $1/(\log I_0 + \log G_0)$	0,382 ± 0,007 для лиц с нормальным весом, <i>for nonobese</i> , 0,331 ± 0,010 для лиц с ожирением, <i>for obese</i> , 0,304 ± 0,007 для лиц с СД, <i>diabetic individuals</i>
Matsuda	$10000/\sqrt{(I_0 \times G_0 \times I_{\text{сред}} \times G_{\text{сред}})}$ $10000/\sqrt{(I_0 \times G_0 \times I_{\text{mean}} \times G_{\text{mean}})}$	< 4,3 предиктор ИР < 4.3 <i>predict IR</i>

Примечание. I_0 — инсулин в плазме натощак, мкЕд/мл, G_0 — глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, $G_{\text{сред}}$ — средняя концентрация глюкозы в плазме крови во время ОГТТ (мг/дл), $I_{\text{сред}}$ — средняя концентрация инсулина в плазме крови во время ОГТТ (мЕ/л), 10 000 — упрощающая константа для получения чисел от 0 до 12, $\sqrt{}$ — коррекция нелинейного распределения значений.

Note. I_0 — *fasting insulin (mIU/l)*, G_0 — *fasting glucose (mmol/l) concentration*. G_{mean} — *Mean plasma glucose concentration during OGTT (mg/dl)*, I_{mean} — *Mean plasma insulin concentration during OGTT (mU/l)*, 10,000 — *Simplifying constant to get numbers from 0 to 12*, $\sqrt{}$ — *correction of the nonlinear distribution of values*.

QUICKI и Matsuda (табл. 1), для исследовательских и эпидемиологических — ГЭК, индексы Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon [17].

Одним из наиболее широко используемых методов является оценка индекса HOMA, разработанная D.Matthews с соавт. в 1985 г. [16, 17]. Этот метод позволяет количественно оценить резистентность к инсулину и функцию β -клеток по уровням базальной глюкозы и инсулина. HOMA — это модель взаимосвязи динамики глюкозы и инсулина, которая предсказывает устойчивые концентрации глюкозы и инсулина натощак для широкого спектра возможных комбинаций резистентности к инсулину и функции β -клеток. Уровни инсулина зависят от реакции β -клеток поджелудочной железы на концентрацию глюкозы, в то время как концентрация глюкозы регулируется опосредованной инсулином продукцией глюкозы печенью. Следовательно, недостаточная функция β -клеток будет отражать сниженную реакцию β -клеток на стимулируемую глюкозой секрецию инсулина. А резистентность отражается уменьшением подавляющего влияния инсулина на выработку глюкозы в печени.

Модель HOMA является надежным клиническим и эпидемиологическим инструментом для оценки ИР.

Количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI) представляет собой вариацию уравнения HOMA. Использует логарифмическое преобразование инсулина и глюкозы. Имеет значительно лучшую линейную корреляцию с определением чувствительности к инсулину, по данным ГЭК, чем минимальная модель, особенно у пациентов с ожирением и диабетом [18].

Несмотря на то, что индексы HOMA и QUICKI, являются простыми, минимально инвазивными методами, референтные значения их требуют доработки. Так нормальный уровень индекса HOMA может колебаться по данным различных исследований 2,5–3,2.

Индекс Matsuda предложен Matsuda и De Fronzo и использует данные как всего трёхчасового ОГТТ, так и первых его двух часов. Это составной индекс расчета

чувствительности к инсулину всего организма, сочетающий в себе чувствительность к инсулину как печени, так и периферических тканей. Индекс рассчитывается на основе концентрации глюкозы в плазме и инсулина натощак и во время ОГТТ [19].

Индекс McAuley позволяет прогнозировать резистентность у лиц с нормогликемией [20]. В основе данного индекса регрессионный анализ, определяющий точки отсечения и важность различных данных для инсулинорезистентности (концентрация инсулина натощак, триглицеридов, аспартатаминотрансферазы, ИМТ, окружности талии) (табл. 2).

Индекс Belfiore используют для расчёта формул Belfiore при определении нормальных значений для базальной концентрации глюкозы и инсулина и среднего нормального значения для областей глюкозы и инсулина во время ОГТТ. Преимуществом формул Belfiore является сравнение значений инсулина и глюкозы в разные моменты времени (натощак, через 1–2 часа) с определёнными нормальными контрольными значениями [21].

Индекс Gutt отражает периферическую чувствительность к инсулину и поглощение глюкозы мышцами, что обусловлено доминирующей ролью периферических тканей в утилизации глюкозы после пероральной нагрузки глюкозой. Индекс Gutt содержит логарифмическую функцию и сложен в вычислении [22].

В другом индексе (Stumvoll) также используются уровни глюкозы, инсулина во время проведения ОГТТ, а также демографические показатели (возраст, пол, ИМТ) [23].

Следует отметить, что в первых попытках выявления различных подтипов ГСД были использовать только двух метода из представленных. Так, в исследовании «Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus» авторов Powe et. al. дефекты секреции инсулина определялся при значении индекса Stumvoll менее 25 перцентиля относительно пациенток с НТТ, в то время как ИР подтверждалась при таком же уровне индекса Matsuda. В работе Benhalima et.

Таблица / Table 2

Индексы чувствительности/резистентности к инсулину для эпидемиологических исследований
The indices for insulin sensitivity/resistance for epidemiological purpose

Индекс Index	Формула Formula	Нормальный уровень Normal level
McAuley	$e^{(2,63-0,28 \ln(I_0) - 0,31 \ln(TG_0))}$ $e^{(2,63-0,28 \ln(I_0) - 0,31 \ln(TAG_0))}$	< 5,8
Belfiore	$2/ISI_{Belfiore} = (G_{0s}/G_{ns}) \times (I_s/I_n) + 1$ $2/ISI_{Belfiore} = (G_s/G_n) \times (I_s/I_n) + 1$	Значение выше 1,27 патологическая ИР Values above 1.27 indicate pathological IR
Gutt	$75000 + (G_{0s} - G_{120s}) \times 0,19 \times \text{масса тела} /$ $120 \times \log I_{\text{сред}} \text{ ОГТТ} \times G_{\text{сред}} \text{ ОГТТ}$ $75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{body weight} /$ $120 \times \log I_{\text{mean}} \text{ ОГТТ} \times G_{\text{mean}} \text{ ОГТТ}$	—
Stumvoll	$0.156 - 0.0000459 \times I_{120} - 0.000321 \times I_0 - 0.00541 \times G_{120}$ $0.156 - 0.0000459 \times I_{120} - 0.000321 \times I_0 - 0.00541 \times G_{120}$	—

Примечание. I_0 — инсулин в плазме натощак, мкЕд/мл, G_0 — глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, $G_{\text{сред}}$ — средняя концентрация глюкозы в плазме крови во время ОГТТ (мг/дл), I_{120} — инсулин в плазме через два часа после ОГТТ, мкЕд/мл, G_{120} — глюкоза плазмы через два часа после ОГТТ, ммоль/л, $I_{\text{сред}}$ — средняя концентрация инсулина в плазме крови во время ОГТТ (мЕ/л), TG_0 — триглицериды плазмы натощак, ISI — индекс чувствительности к инсулину, G_{0s} , G_{ns} — концентрации глюкозы в плазме, выраженные в виде значений натощак или в виде площадей, полученных во время ОГТТ через 0, 1 и 2 часа, I_s , I_n — концентрации инсулина в плазме, выраженные в виде значений натощак или в виде площадей, полученных во время ОГТТ через 0, 1 и 2 часа.

Note. I_0 — fasting insulin (mIU/l), G_0 — fasting glucose (mmol/l) concentration. I_{120} — insulin concentration after OGTT at 2 h (mIU/l), G_0 — glucose concentration after OGTT at 2 h (mmol/l) G_{mean} — Mean plasma glucose concentration during OGTT (mg/dl), I_{mean} — Mean plasma insulin concentration during OGTT (mIU/l), TAG_0 — fasting triglycerides, ISI — insulin sensitivity index, G_s , G_n — plasma glucose concentrations expressed as fasting values or as areas obtained during a standard OGTT at 0 and 2 h, I_s , I_n — insulin concentrations expressed as fasting values or as areas obtained during a standard OGTT at 0 and 2 h.

al. «Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance» выделение подтипов ГСД основывалось только на использовании индекса Matsuda. Дефекты секреции инсулина определялся при показателе более 50 перцентиля, а ИР — при значении менее 50 перцентиля относительно пациенток с НТГ.

Таким образом, представленные индексы можно использовать в крупных эпидемиологических исследованиях для оценки взаимосвязей между переменными. Однако использование их в клинической практике имеет ряд ограничений, ввиду отсутствия установленных референсных значений. Несмотря на это, данные методы оценки ИР могут иметь хороший потенциал в диагностике различных подтипов ГСД. В связи с чем, необходимо продолжить исследования, направленные на изучение методов определения ИР во время беременности для последующей диагностики и назначения своевременного эффективного лечения.

Заключение

Представленные в данном обзоре литературные данные важны для понимания механизма формирования гипергликемии у беременных. Исследования последних лет показали наличие гетерогенности ГСД и влияние различных его подтипов на течение беременности и характер перинатальных исходов. Известно, что женщины с ГСД с преобладающей ИР более предрасположены к выполнению кесарева сечения и рождению крупных младенцев

относительно женщин с НТГ. Кроме того, ГСД может быть ассоциирован с повышением частоты преждевременных родов, индукции родов, кесарева сечения, гипогликемии новорожденных, госпитализации в отделение интенсивной терапии, относительно женщин с НТГ. Следовательно, определение подтипа ГСД в зависимости от преобладающего патогенетического механизма, может быть важнейшим фактором в выборе лечебно-профилактического подхода у таких женщин. Однако имеющиеся в настоящее время диагностические методики, позволяющие верифицировать инсулинорезистентность, имеют ряд недостатков. Так, ГЭК сложен и крайне трудоёмок в выполнении, несёт дискомфорт беременной. Математические же модели зачастую не имеют четко разработанных референсных интервалов и могут использоваться лишь для эпидемиологических целей. Индексы HOMA-IR, QUICKI, Matsuda предназначенные для клинических целей также обладают широким диапазоном диагностических значений. В то же время именно использование данных методов оценки ИР может стать основным звеном в формировании диагностических критериев подтипов ГСД. В связи с этим необходимо продолжить исследования, направленные на изучение методов определения ИР во время беременности для последующей диагностики и назначения своевременного эффективного лечения, что позволит улучшить прогноз как для матери, так и для ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8
2. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. DOI: 10.3390/ijms19113342
3. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-70. DOI: 10.1002/dmrr.390
4. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metab*. 2017;26(1):17-23. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.014
5. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет. *Акушерство и гинекология*. 2021;9:174-179. DOI: 10.18565/aig.2021.9.174-179
6. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1052-5. DOI: 10.2337/dc15-2672
7. Liu Y, Hou W, Meng X, Zhao W, Pan J, et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *J Transl Med*. 2018;16(1):289. DOI: 10.1186/s12967-018-1666-5
8. Feghali M, Atlash J, Ribar E, Caritis S, Simhan H, Scifres C. 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1):S66. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.091
9. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(11):2118-2128. DOI: 10.1007/s00125-019-4961-7
10. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):19-23. DOI: 10.14341/2071-8713-5313
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
12. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1195-209. DOI: 10.1172/JCI118903
13. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994;37(10):1025-35. DOI: 10.1007/BF00400466
14. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-4. DOI: 10.4103/2230-8210.146874

REFERENCES

1. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8
2. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. DOI: 10.3390/ijms19113342
3. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-70. DOI: 10.1002/dmrr.390
4. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metab*. 2017;26(1):17-23. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.014
5. Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;9:174-179 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.9.174-179
6. Powe CE, Allard C, Battista MC, Doyon M, Bouchard L, et al. Heterogeneous Contribution of Insulin Sensitivity and Secretion Defects to Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2016;39(6):1052-5. DOI: 10.2337/dc15-2672
7. Liu Y, Hou W, Meng X, Zhao W, Pan J, et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. *J Transl Med*. 2018;16(1):289. DOI: 10.1186/s12967-018-1666-5
8. Feghali M, Atlash J, Ribar E, Caritis S, Simhan H, Scifres C. 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(1):S66. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.091
9. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, Verhaeghe J, Vandeginste S, et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(11):2118-2128. DOI: 10.1007/s00125-019-4961-7
10. Mayorov A.Y., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23. (In Russ.). DOI: 10.14341/2071-8713-5313
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595
12. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1195-209. DOI: 10.1172/JCI118903
13. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994;37(10):1025-35. DOI: 10.1007/BF00400466
14. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(1):160-4. DOI: 10.4103/2230-8210.146874

- 15 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
- 15 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23. DOI: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
- 16 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. DOI: 10.1007/BF00280883
- 16 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. DOI: 10.1007/BF00280883
- 17 Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487
- 17 Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1487
- 18 Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(4):E804-12. DOI: 10.1152/ajpendo.00330.2002
- 18 Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284(4):E804-12. DOI: 10.1152/ajpendo.00330.2002
- 19 Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-70. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462
- 19 Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-70. DOI: 10.2337/diacare.22.9.1462
- 20 McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24(3):460-4. DOI: 10.2337/diacare.24.3.460
- 20 McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24(3):460-4. DOI: 10.2337/diacare.24.3.460
- 21 Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab*. 1998;63(2):134-41. DOI: 10.1006/mgme.1997.2658
- 21 Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab*. 1998;63(2):134-41. DOI: 10.1006/mgme.1997.2658
- 22 Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10:167-75. DOI: 10.1016/0168-8227(90)90040-z
- 22 Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10:167-75. DOI: 10.1016/0168-8227(90)90040-z
- 23 Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med*. 2001;21(1):31-51. PMID: 11321936
- 23 Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med*. 2001;21(1):31-51. PMID: 11321936

Информация об авторах

Наталья Ивановна Волкова, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

Илья Юрьевич Давиденко, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>.

Юлия Алексеевна Сорокина, научный сотрудник, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>.

Юлия Сергеевна Дегтярева, аспирант кафедры внутренних болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>.

Лондон Евгений Михайлович – заведующий терапевтическим отделением, Лечебно-реабилитационный центр № 1, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>

Information about the authors

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Chancellor on Scientific Research, head of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

Ilya Y. Davidenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of internal medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>.

Yuliya A. Sorokina, MD, researcher, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>.

Yuliya S. Degtyareva, postgraduate student of Department of internal diseases №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>.

Evgeny M. London – MD, head of the therapeutic department, Medical and Rehabilitation Center #1, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>

Вклад авторов:

И.Ю. Давиденко — концепция и дизайн статьи, редактирование;

Ю.А. Сорокина — поиск литературных источников, анализ материала, написание статьи.

Ю.С. Дегтярева, Е.М. Лондон — поиск литературных источников, анализ материала;

Н.И. Волкова — редактирование статьи и ее окончательное утверждение.

Authors' contribution

Ilya Y. Davidenko — conception, study design, text editing
Yuliya A. Sorokina — search for literary sources, analysis of the material, writing an article.

Yuliya S. Degtyareva, Evgeny M. London — search for literary sources, analysis of the material

Natalya I. Volkova — editing the article and its final approval

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 29.10.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 10.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.01.2022

Обзор
УДК: 616
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-13-23>

Перспективные разработки в области дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы

Н.В. Ворохобина, В.Л. Баранов, С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
Автор, ответственный за переписку: Галахова Рауля Камильевна, rgalakhova@gmail.com

Аннотация. В последние годы возможности определения природы узлов щитовидной железы были существенно улучшены посредством усовершенствования традиционных методов, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), а также путём создания принципиально новых подходов. В обзоре приведены наиболее актуальные достижения последних лет. Поиск литературы проведён в библиографической базе Российского индекса научного цитирования по словам «узел», «щитовидная железа», «диагностика», «рак» на сайте «<https://www.elibrary.ru>», а также в базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации США по словам «nodule», «thyroid», «diagnostics», «cancer» на сайте «<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>». Проведён анализ источников за последние 5 лет.

Ключевые слова: обзор, узел, щитовидная железа, диагностика, рак

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ворохобина Н.В., Баранов В.Л., Фогт С.Н., Кузнецова А.В., Баландина К.А., Галахова Р.К. Перспективные разработки в области дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов щитовидной железы. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):13-23. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-13-23

Promising developments in the field of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules

N.V. Vorokhobina, V.L. Baranov, S.N. Fogt, F.V. Kuznetsova, K.A. Balandina, R.K. Galakhova

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia
Corresponding author: Ravilya K. Galahova, rgalakhova@gmail.com

Abstract. In recent years, the ability to determine the nature of thyroid nodules has been significantly improved both through the improvement of traditional methods, such as ultrasound examination (ultrasound) and fine needle aspiration biopsy (TAB), and through the creation of fundamentally new approaches. The review contains the most relevant achievements of recent years. The literature search was carried out in the bibliographic base of the Russian Science Citation Index for the words «node», «thyroid gland», «diagnosis», «cancer» on the site «<https://www.elibrary.ru>», as well as in the database of medical and Biological publications of the US National Center for Biotechnology Information on «nodule», «thyroid», «diagnostics», «cancer» at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. The analysis of sources for the last 5 years has been carried out.

Keywords: review, nodule, thyroid gland, diagnostics, cancer

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Vorokhobina N.V., Baranov V.L., Fogt S.N., Kuznetsova F.V., Balandina K.A., Galakhova R.K. Promising developments in the field of differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):13-23. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-13-23.

Введение

Ряд авторов отмечает устойчивый тренд на увеличение заболеваемости и смертности, связанных с раком щитовидной железы (ЩЖ), в особенности с папиллярным [1,2]. Вероятность плохого прогноза при этом заболевании существенно зависит от сроков постановки верного диагноза. С развитием визуализирующих методов, а также с увеличением охвата ими населения,

определяется все большее число узловых образований ЩЖ. В общей популяции их встречаемость может составлять от 19 до 68%, из них только 9–15% злокачественные [3]. Дифференциальная диагностика узлов ставит перед собой целью исключение максимального количества злокачественных новообразований, при этом избежав напрасно выполненных тиреоидэктомий и других процедур.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

УЗИ является первоочередным методом диагностики заболеваний ЩЖ, в том числе узлов [4]. Современная аппаратура и накопленный опыт ультразвуковой семиотики опухолей ЩЖ позволяют высказать предположение об опухолевом росте, начиная с самых малых размеров (от 2–3 мм). Качество диагностики напрямую зависит от уровня профессионализма специалиста (возможность распознавания подозрительных изменений узла ЩЖ и шейных лимфоузлов, оценка подвижности голосовых связок при УЗИ). Существует ряд особенностей узла, которые указывают на злокачественную его природу (например, неровный край, микрокальцификаты, диспропорция «выше, чем шире», наличие центральной васкуляризации), однако ни один из них не может быть использован для однозначного подтверждения или исключения диагноза рака ЩЖ [5]. Стратификация риска рака ЩЖ в отношении вышеуказанных признаков основана на оценке в большей степени специфичности, чем чувствительности.

Применение искусственных нейронных сетей

Для улучшения точности УЗИ ЩЖ испытаны возможности технологий машинного обучения с компьютерной поддержкой. В настоящее время существует два подхода: классический вариант с машинным обучением на основе признаков, регистрируемых человеком, либо так называемое глубокое машинное обучение на основе искусственных нейронных сетей, при котором используются «сырые» изображения, полученные при УЗИ [6]. В 2020 г. вышел крупный метаанализ 19-ти исследований возможностей глубокого машинного обучения, число проанализированных узлов составило 4 781. В отношении злокачественных образований ЩЖ диагностические возможности метода оказались сопоставимы с таковыми у специалистов по УЗИ: чувствительность — 87% и 87% соответственно, специфичность — 85% и 87% соответственно [3].

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных шейных лимфатических узлов. Оценка риска метастазирования в лимфоузлы базируется также в большей степени на высокой специфичности признаков, чем на их чувствительности. В 2020 г. опубликованы результаты исследования, указывающего на значительный потенциал УЗИ при использовании машинного обучения для предсказания наличия метастазов папиллярного рака ЩЖ в лимфоузлах [7]. Развитие технологии в этом направлении поможет выполнять лимфаденэктомию только у нуждающихся пациентов.

Вышеприведённые данные, а также результаты других исследователей убедительно свидетельствуют о значительных перспективах применения ИНС при анализе изображений, полученных при УЗИ ЩЖ.

Современные методы ультразвукового исследования

Ряд авторов предлагает для дифференциации злокачественных узлов ЩЖ использовать усовершенствованные техники УЗИ, такие как УЗИ с контрастированием и эластография.

УЗИ с контрастированием может точно оценивать характеристики перфузии и васкуляризации опухоли и

может быть полезно для дифференциальной диагностики узлов ЩЖ. Для проведения исследования пациенту вводится специальный контраст, который не содержит йод и не обладает нефротоксичностью [8]. Доброкачественный узел быстро и равномерно захватывает контраст. Плохое накопление контраста и гетерогенное накопление контраста являются наиболее точными признаками злокачественности (чувствительность — 82% и 88%, специфичность — 85% и 93%, точность — 84% и 90% соответственно). Надёжным признаком доброкачественности является накопление контраста в виде кольца (чувствительность — 83%, специфичность — 93%, точность — 89%) [9]. Также УЗИ с контрастированием оценивает динамические параметры, такие как скорость выведения контраста из узла. В настоящее время нет обоснования широкого использования этого метода, исследования не показывают его преимуществ над традиционным УЗИ при использовании таких классификаций, как TIRADS [10], однако существуют исследования, показывающие целесообразность комбинирования этих двух методов. Например, в работе Zhang и соавт. диагностическая точность и УЗИ с контрастированием, и TIRADS составила 90%, тогда как комбинирование двух методов увеличило показатель до 96% [11].

В настоящее время активно развивается эластография узлов ЩЖ. Этот метод позволяет путём применения специального ультразвукового датчика объективно оценить плотность и подвижность узла. Полученные этим способом дополнительные характеристики образования позволяют существенно увеличить диагностические возможности использования изолированного УЗИ для выявления злокачественной опухоли ЩЖ. При твёрдом, плотном узле высок риск его злокачественности (92% чувствительности и 90% специфичности). В исследовании Qiu и соавт., анализировавших результаты применения эластографии у 1734 пациентов, имевших неопределённые результаты ТАБ, чувствительность и специфичность метода составили 77% и 87% соответственно. Сдвиговой и компрессионный варианты проведения исследования могут обладать большей точностью и будут развиваться в ближайшие годы [12]. Тимофеева Л.А. и соавт. указывают на повышение диагностической ценности при комбинировании компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны [13].

Достоинствами метода являются воспроизводимость, объективность, низкая стоимость и быстрота проведения. В настоящее время можно констатировать, что эластография может служить дополнительным методом дифференциальной диагностики узлов ЩЖ, а также может быть использована при динамическом наблюдении за пациентами, у которых по результатам ТАБ образование оказалось доброкачественным и не потребовало хирургического лечения [14]. Необходимо отметить, что в последующие годы данная технология, вероятно, будет развиваться, что даст новые сведения по использованию метода в клинической практике.

Классификация TIRADS

В течение многих лет оставалась нерешённой проблема унифицированности ультразвуковых заключений, которые, кроме размера образования и описательных

характеристик узла ЩЖ и лимфатических узлов шеи, должны были содержать заключение о степени подозрительности на злокачественный процесс. В 2009 г. E. Horvath и соавт. предложили классификацию TIRADS (Thyroid Image Reporting and Data System). С 2011 по 2017 гг. были предложены несколько новых модификаций этой системы, в том числе ACR-TIRADS, K-TIRADS, EU-TIRADS. В литературе последних лет предпринимаются попытки сравнить данные классификации. Yoon и соавт. проанализировали 2274 узла у 1836 пациентов. Негативное предиктивное значение для выявления злокачественного узла при использовании ACR-TIRADS, K-TIRADS, EU-TIRADS оказалось примерно одинаковым (97,3%, 95,2% и 94,7% соответственно), однако число напрасных тиреоидэктомий было существенно ниже при использовании первой классификации: 28,0%, 66,3%, 52,7% [15]. На и соавт. сравнили ACR-TIRADS, K-TIRADS, EU-TIRADS, а также несколько других классификаций. Полученные результаты свидетельствовали о существенно меньшем числе напрасных ТАБ при использовании ACR-TIRADS: 25,3% против 29,0–59,4%, несмотря на сходные величины негативного предиктивного значения для сравниваемых классификаций [16][17].

Создание TIRADS существенно улучшило дифференциальную диагностику узлов ЩЖ. Учитывая, что эта классификация в различных вариантах обширно применяется по всему миру, закономерно появление публикаций по сравнению различных систем. Весьма вероятно, что определенные варианты будут выходить на первый план, или произойдет унификация международного подхода с использованием единой классификации. Данные на сегодняшний день свидетельствуют о некоторых преимуществах ACR-TIRADS.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАБ на сегодня остается самым эффективным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. Точность метода зависит от квалификации специалистов, принимающих участие в выполнении процедуры и цитологическом исследовании пунктатов [18]. Ряд дополнительных исследований (иммуноцитохимический анализ, полимеразная цепная реакция) позволяют выявлять редкие опухоли ЩЖ, проводить дифференциальную диагностику лимфомы с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и уточнять диагноз при неопределенных заключениях цитологического исследования, таких как «фолликулярная неоплазия».

В некоторых случаях цитологическое исследование не является окончательным (так называемые промежуточные, неопределенные или подозрительные на злокачественные, аспираты). На основании данных ТАБ, как правило, невозможно отличить высокодифференцированный фолликулярный рак (из А- или В-клеток, т.н. гюртлеклеточный) от аденомы, поэтому предлагается формулировать цитологическое заключение фолликулярная опухоль (неоплазия) из А или В-клеток, и считать их подозрительными на злокачественные (промежуточными, неопределенными). Такие опухоли с неопределенным риском злокачественности (категории диагноза III и IV по классификации Bethesda) встречаются достаточно

часто (около 20% случаев) и обычно требуют хирургического вмешательства со срочным гистологическим исследованием [19]. При этом множество проводимых гемитироидэктомий проводится напрасно. Например, по данным Pascual et al. из 87 случаев установления категории III по классификации Bethesda лишь у 16 (23,4%) была выявлена злокачественная опухоль [20]. Одним из основных источников диагностических ошибок являются случаи получения нерепрезентативного материала, они встречаются примерно в 10% случаев и являются ассоциированными с раком ЩЖ в 1–4% наблюдений [21].

Одним из путей улучшения результатов ТАБ является разработка новых техник проведения процедуры. Например, Борсуков А.В. и соавт. указывают на то, что при ТАБ методом «свободной руки» происходят колебательные движения иглы в зоне биопсии, что может привести к смещению иглы из зоны интереса или даже к её выходу из узла. Авторы создали оригинальный способ вакуумной ТАБ (v-TAB). При использовании у пациентов с многоузловым зобом использование метода снижало вероятность неинформативных результатов (категория I по классификации Bethesda) на 11,1%, неопределенных результатов — на 9,9% [22].

Молекулярно-генетические методы исследования

В настоящее время подходы совершенствуются с развитием молекулярно-генетических методов исследования. Малигнизация клетки вызывается aberrантной экспрессией генов, в частности повышением активности онкогенов и уменьшением генов-супрессоров опухоли. В опухоли часто выявляется множество различных точечных мутаций, полиморфизмов, амплификаций или делеций определенных генов, транслокаций, эпигенетических изменений. Для определения принадлежности опухоли с неопределенным риском злокачественности к злокачественным или доброкачественным чаще всего применяются исследования на базе определения соматических мутаций в материале или экспрессии мессенджерных РНК (мРНК).

В настоящее время определение мутаций отдельных генов характеризуются ограниченными возможностями, поэтому для молекулярно-генетического исследования на сегодняшний день используются диагностические панели с различными комбинациями исследуемых генов, такие как ThyroSeq v2, Afirma, ThyGenX, ThyraMIR, Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 [18].

Эффективность молекулярно-генетического исследования с использованием технологий машинного обучения на основе искусственных нейронных сетей была впервые продемонстрирована в 2012 г. на примере теста Afirma, который определял экспрессию 167 генов и достигнул чувствительности 92% и специфичности 52% в отношении выявления злокачественных узлов [23]. В настоящее время существует следующая версия данного теста, анализирующего мРНК методом секвенирования нового поколения, а также тест на основе секвенирования ДНК и РНК, который определяет изменения в 112 генах, связанных с раком ЩЖ, либо альтераций в экспрессии генов [24]. Эффективность последних, наиболее современных систем была изучена Livhitz и соавт. (2021): в рамках рандомизированного исследования они

проанализировали 397 пациентов с доступными для биопсии 427 узлами неопределённой степени злокачественности [19]. Тесты на основе анализа РНК и ДНК – РНК продемонстрировали сходную высокую эффективность: чувствительность составила 100% и 97% соответственно, специфичность — 80% и 85%, положительная предиктивная ценность — 53% и 63%. Эти результаты дали возможность избежать диагностической тиреоидэктомии примерно половине пациентов (51% и 49% соответственно), что представляется несомненно важным достижением.

В настоящее время активно разрабатываются и другие методы молекулярной диагностики узлов на основе анализа материала, полученного с помощью ТАБ. Например, ряд исследователей активно изучают возможности анализа микроРНК. Santos и соавт. создали панель для определения 11 микроРНК (let-7a, miR-103, miR-125a-5p, let-7b, miR145, RNU48, miR-146b, miR152, miR-155, miR200b и miR-181). Для валидации методы были взяты 58 образцов доброкачественных узлов и 39 злокачественных, во всех случаях был установлен неопределённый диагноз по результатам ТАБ. Тест характеризовался чувствительностью 90%, специфичностью 92%, негативным предиктивным значением 90%, и позитивным предиктивным значением 76% [25]. В аналогичном исследовании Mazeh и соавт. с анализом 19 микроРНК и выборкой 274 образца, получились даже более точные показатели: чувствительность 91%, специфичность 100%, позитивное и негативное предиктивные значения 94% и 100% соответственно [26]. На настоящий момент данные, полученные исследователями, должны быть подтверждены в условиях клинической практики.

Лукиянов С.А. и соавт. провели анализ 14 микроРНК в гистологических образцах 67 пациентов с анапластическим раком ЩЖ, в качестве группы контроля послужили образцы доброкачественных узлов, фолликулярной аденомы, фолликулярного и папиллярного рака. Использование miR-21 и соотношения miR-21/miR-145 в качестве маркеров анапластического рака при цитологическом исследовании дало точный результат во всех 7 (100%) случаях. Данные результаты представляют интерес и также нуждаются в валидации проспективными клиническими данными [27].

Можно заключить, что молекулярно-генетические методы исследования при выполнении ТАБ обладают неоспоримыми достоинствами. 2021 г. ознаменован публикацией Livhitz и соавт. впервые показавших в рамках проспективного клинического исследования возможности молекулярно-генетических методов в плане сокращения числа напрасных тиреоидэктомий. Одним из факторов, лимитирующих широкое применение данных методов в клинической практике, является их высокая стоимость в настоящее время.

Трепанобиопсия

Альтернативой ТАБ является трепанобиопсия с выполнением гистологического исследования. Трепанобиопсия более травматична, однако достоверность результатов исследования может быть выше. По данным метаанализа 11-и исследований вероятность получения неопределённого результата при трепанобиопсии примерно в 4 раза ниже, чем при ТАБ (отношение рисков

0,27 [95% ДИ 0,16–0,46]) [28]. По данным На и соавт., на 14 818 случаев трепанобиопсии пришлось 181 осложнение (общая частота 1,11% [95%ДИ: 0,64–1,51%]), из них серьёзных — 0,06% [95%ДИ: 0,02–0,10%] [29]. Несерьёзные осложнения включали гематомы, временные изменения голоса, кровотечение, пункцию трахеи, дисфагию, инфекцию, кровотечение из носа и отек, наиболее серьезные — перманентное изменение голоса (2 случая), гематомы, потребовавшие госпитализации [29]. Редкость осложнений указывает на безопасность метода и его применимость в рутинной клинической практике, особенно с учетом того, что в настоящее время методика стала ещё менее опасной за счёт применения малотравматичных инструментов.

В то же время, несколькими исследованиями была показана сходная диагностическая ценность этих двух методов взятия материала [30–32]. По результатам метаанализа, включившего 10 078 пациентов, общая чувствительность и специфичность ТАБ и трепанобиопсии в отношении выявления рака ЩЖ составила соответственно 72% [95% ДИ: 69–74%] и 99% (95% ДИ: 98–99%) для ТАБ и 83% (95% ДИ: 81–85%) и 99% (95% ДИ: 98–99%) для трепанобиопсии, различия не были статистически значимыми [32]. Поэтому этот метод рекомендуется профессиональными организациями для проведения у пациентов с неопределёнными результатами после ТАБ. Также можно рекомендовать эту процедуру в сложных и неоднозначных случаях, например, когда клинические данные явно противоречат цитологическому заключению.

Жидкостная биопсия

Жидкостная биопсия — современный метод диагностики злокачественных образований, который включает изоляцию и анализ опухолевых клеток или ассоциированных с опухолью компонентов, циркулирующих в крови. Среди достоинств этого метода в сравнении с ТАБ можно отметить минимальную инвазивность, быстроту, возможность использования при множественных или труднодоступных узлах ЩЖ, а также возможность оценивать результаты анализа в динамике.

Циркулирующие микроРНК

МикроРНК представляют собой короткие (18–24 нуклеотида) молекулы, которые в свою очередь способны оказывать ингибирующее действие на экспрессию различных генов на посттранскрипционном этапе путём интерференции с кодирующими мРНК, около 10–30% всех человеческих генов могут регулироваться этими структурами [18].

Ряд исследований свидетельствует о потенциальной пользе циркулирующей микроРНК для различения доброкачественных и злокачественных узлов, в частности miR-451a [33], miR-146a-5p [33][34] и miR-222 [35]. Toraih и соавт. изучили диагностическое значение экзосомальных микроРНК в диагностике рака ЩЖ. Учёт содержания в плазме трех микроРНК (miR-146b-5p, miR-223-5p и miR-182-5p) позволял отличать злокачественные узлы с чувствительностью 93,8% и специфичностью 92,9%, также отмечено, что микроРНК могут иметь предиктивное значение для рака ЩЖ [36]. В настоящее время созданию

эффективных способов определения злокачественности узлов ЩЖ посредством оценки циркулирующих микроРНК препятствует отсутствие стандартизованных протоколов анализа [37].

Циркулирующие кольцевые РНК

В литературе последних лет можно обнаружить свидетельства о потенциальной пользе определения кольцевых РНК (кРНК) для целей дифференциальной диагностики узлов ЩЖ. Эти молекулы играют роль «губки» для микроРНК [38].

Shi с соавт. [39] изучали возможности определения кРНК в крови пациентов с папиллярным раком, доброкачественными узлами ЩЖ и здоровых людей. Методом ПЦР было выявлено, что содержание двух молекул (circRAGEF5 и hsa_circ_0058124) было существенно повышено при злокачественном новообразовании. Комбинированное увеличение уровней обеих кРНК более, чем в два раза чаще встречалось при папиллярном раке ЩЖ, чем при доброкачественных узлах (отношение рисков — 2,25 [95% ДИ 1,70–3,04]). Использование этого маркера позволяло дифференцировать злокачественное заболевание от доброкачественных узлов с чувствительностью 82,1% и специфичностью 64,0%. Несомненно, эти данные нуждаются в валидации до использования в клинической практике, однако данный путь диагностики представляется перспективным, особенно учитывая, что в последние годы было выявлено множество других кРНК, которые потенциально можно использовать в качестве диагностического биомаркера для выявления папиллярного рака ЩЖ, в частности circMAN1A2 [40], hsa_circ_0102272 [41], hsa_circ_0124055 [42], hsa_circ_0101622 [42], hsa_circ_0137287 [43] и circ_0006156 [44]. Некоторые из приведенных кРНК также коррелируют с хорошим или плохим прогнозом для пациентов.

Циркулирующая ДНК

Также определение методами жидкостной биопсии ряда мутаций циркулирующей ДНК может оказаться перспективным для определения злокачественного потенциала узла. Например, онкогенная мутация *BRAF*^{V600E} никогда не встречается при доброкачественных заболеваниях, однако при дифференцированном раке ЩЖ встречается примерно в двух из трёх случаев. Другой частой генетической абберацией при злокачественном новообразовании, также не встречающейся в норме, являются изменения гена *RET* [37]. Теоретически нахождение этих мутаций будет свидетельствовать о злокачественной природе узла ЩЖ. Существуют работы, указывающие на потенциал определения мутаций в циркулирующей свободной ДНК [45], однако другие работы не поддерживают применение этого подхода, указывая на отсутствие мутаций в циркулирующей свободной или опухолевой ДНК на ранних стадиях рака ЩЖ, даже если эти абберации присутствуют в опухоли [46–48].

Интересны результаты работы, обнаружившей положительную корреляцию между длиной циркулирующей свободной ДНК с категорией по классификации Bethesda [45].

Радионуклидная диагностика

Применение ТАБ затруднено у пациентов с множественными и труднодоступными узлами ЩЖ. Этих недостатков нет у радионуклидной диагностики.

Традиционно для диагностики рака ЩЖ применяется радионуклидная диагностика с использованием радиоактивного йода, либо ¹⁸F-дезоксиглюкозы. В последние десятилетия интенсивно развивается так называемая молекулярная визуализация опухоли, при которой используются специфические пептиды, антитела и их фрагменты, аптамеры и другие частицы, позволяющие более точно диагностировать заболевание [49].

Классическим агентом для радионуклидной диагностики является радиойод, который взаимодействует с натрий-йодным симпортером (НЙС). Существует достаточно много изотопов йода, однако в широкой практике используются ¹³¹I и ¹²⁴I, которые имеют приемлемый период полураспада и диагностическую ценность [50]. ¹²⁴I в настоящее время уделяется больше внимания, чем раньше, с учётом того, что будучи использованным для ПЭТ/КТ, он может давать более детальную информацию в сравнении с ¹³¹I [51]. В целом, учитывая, что НЙС, как правило, хорошо экспрессирован на клетках нормальной ткани ЩЖ, а также на дифференцированных опухолях, применение тестов с радиойодом в общем случае не применяется для дифференциальной диагностики узлов ЩЖ и поможет выявить только радиойод-резистентный дифференцированный, низкодифференцированный и анапластический рак [52].

В последние годы внимание различных исследователей привлекает изучение возможностей сцинтиграфии с технеция-99m-метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc-МИБИ). Метод существенно дешевле молекулярно-генетического тестирования и более доступен. Метаанализ 21 исследования 2013 г. показал чувствительность 82% и специфичность 46% для различения злокачественных и доброкачественных узлов, показатели несколько выше, если взять в анализ только «холодные» узлы (82% и 63% соответственно) [53]. Однако многие авторы отмечают высокое негативное предиктивное значение, достигавшее в некоторых исследованиях >97% [54], что делает ^{99m}Tc-МИБИ ценным именно для исключения злокачественного потенциала узла. Кроме того, ряд модификаций метода может также увеличить его диагностическую точность. Так, при проведении сканирования с ^{99m}Tc-МИБИ с расчётом индекса вымывания у 20 пациентов с узлами ЩЖ, у четырёх и которых впоследствии был подтвержден рак, чувствительность, специфичность, точность, негативное и позитивное предиктивное значения оказались равными 100% [55].

В настоящее время радионуклидную диагностику принято рассматривать как дополнительный при определении злокачественного потенциала узлов ЩЖ, применение его ограничено диагностической точностью и достаточно трудоемким выполнением.

Другие методы дифференциальной диагностики

Современные методы диагностики подразумевают использование ИНС и для других физических средств регистрации данных, отражающих строение ЩЖ и ассоциированных структур. Так, Halicek M. и соавт. [56] оценили

возможность использования глубоких свёрточных нейронных сетей (один из подклассов ИНС) для диагностики плоскоклеточного рака головы и шеи, а также рака ЩЖ с использованием гиперспектральной визуализации (ГСВ). Последняя представляет собой эффективный бесконтактный метод изучения спектральных и оптических свойств ткани. Гиперспектральные датчики позволяют регистрировать значительно более широкую часть электромагнитного спектра, чем человеческий глаз, что позволяет значительно расширить и усилить оптический информационный канал для ИНС. Авторами была создана СНС для классификации удалённых образцов плоскоклеточной карциномы, рака ЩЖ и образцов здоровых тканей головы и шеи с использованием ГСВ.

Валидация результатов проводилась с использованием стандартных гистологических методов, выполненных патологоанатомом, специализирующегося на раке головы и шеи. Предварительные результаты, полученные на выборке из 50 пациентов (из них 29 с плоскоклеточной карциномой головы и шеи, 21 с папиллярным, либо медулярным раком ЩЖ), продемонстрировали высокий потенциал применения ГСВ и способность СНС к глубокому обучению автоматической тканевой маркировке хирургических образцов, в частности, ИНС определяли рак ЩЖ с чувствительностью 86%, специфичностью 93% и диагностической точностью 90%. Данный метод дифференциации узлов, учитывая короткий период самого тестирования (около 30 сек.), возможно применять для интраоперационной диагностики.

Заключение

Литература последних лет наглядно демонстрирует возможности совершенствования традиционных методов дифференциальной диагностики узлов ЩЖ, а также появление в этой области множества новых перспективных подходов. Каждый из методов обладает своими преимуществами и недостатками. Стоит отметить, что в литературе появляется множество публикаций о

возможности комбинированного использования двух — трех методов для постановки верного диагноза. Вероятным путем развития знаний в этой области является создание стандартного алгоритма дифференциальной диагностики узлов ЩЖ, предусматривающего проведение различных последовательностей процедур для постановки точного диагноза с учётом особенностей клинической ситуации и таких факторов как, например, опыт центра в обследовании пациентов с новообразованием ЩЖ (если учреждение не имеет значительного опыта, возможно применение методов с использованием ИНС), стоимости обследования (возможно ограничение применения дорогостоящих методов путём ограничения популяции, которой он показан) или доступности исследования (при недоступности определенной процедуры она может быть заменена на равнозначный вариант). Наряду с реализацией подобной интегративной модели развития, несомненно, будут получены новые данные по диагностическим возможностям отдельных методов, таких как молекулярно-генетический анализ материала, полученного при ТАБ, и жидкостная биопсия.

Кроме того, необходимо отметить, что ряд новых методов обследования пациентов с узлами в перспективе сможет указывать не только на доброкачественную или злокачественную природу образования, но и определять прогноз для пациента в случае рака ЩЖ, последний может существенно отличаться от случая к случаю. Концепция стратификации пациентов по типу узла и по прогнозу его течения по результатам обследования является ключевой для понимания тактики ведения пациента и объективизации объема хирургической операции.

Проведённый анализ литературы показывает, что в настоящее время подходы к дифференциальной диагностике узлов ЩЖ активно развиваются, это значит, что со временем число напрасных тиреоидэктомий и других процедур будет существенно сокращено при сохранении на минимальном уровне рисков для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017;317(13):1338-1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719
2. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. PLoS One. 2017;12(6):e0179387. DOI: 10.1371/journal.pone.0179387
3. Xu L, Gao J, Wang Q, Yin J, Yu P, et al. Computer-Aided Diagnosis Systems in Diagnosing Malignant Thyroid Nodules on Ultrasonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Thyroid J. 2020;9(4):186-193. DOI: 10.1159/000504390
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

REFERENCES

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017;317(13):1338-1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719
2. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, et al. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. PLoS One. 2017;12(6):e0179387. DOI: 10.1371/journal.pone.0179387
3. Xu L, Gao J, Wang Q, Yin J, Yu P, et al. Computer-Aided Diagnosis Systems in Diagnosing Malignant Thyroid Nodules on Ultrasonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Thyroid J. 2020;9(4):186-193. DOI: 10.1159/000504390
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

5. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-50. DOI: 10.1089/thy.2014.0353
5. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-50. DOI: 10.1089/thy.2014.0353
6. Li X, Zhang S, Zhang Q, Wei X, Pan Y, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: a retrospective, multicohort, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):193-201. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30762-9
6. Li X, Zhang S, Zhang Q, Wei X, Pan Y, et al. Diagnosis of thyroid cancer using deep convolutional neural network models applied to sonographic images: a retrospective, multicohort, diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):193-201. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30762-9
7. Yu J, Deng Y, Liu T, Zhou J, Jia X, et al. Lymph node metastasis prediction of papillary thyroid carcinoma based on transfer learning radiomics. *Nat Commun*. 2020;11(1):4807. DOI: 10.1038/s41467-020-18497-3
7. Yu J, Deng Y, Liu T, Zhou J, Jia X, et al. Lymph node metastasis prediction of papillary thyroid carcinoma based on transfer learning radiomics. *Nat Commun*. 2020;11(1):4807. DOI: 10.1038/s41467-020-18497-3
8. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17745. DOI: 10.1097/MD.00000000000017745
8. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(44):e17745. DOI: 10.1097/MD.00000000000017745
9. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2-e44. DOI: 10.1055/a-0586-1107
9. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2018;39(2):e2-e44. DOI: 10.1055/a-0586-1107
10. Zhang J, Zhang X, Meng Y, Chen Y. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231775. DOI: 10.1371/journal.pone.0231775
10. Zhang J, Zhang X, Meng Y, Chen Y. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of thyroid nodules: An updated meta-analysis with comprehensive heterogeneity analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231775. DOI: 10.1371/journal.pone.0231775
11. Zhang Y, Zhou P, Tian SM, Zhao YF, Li JL, Li L. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1527-1536. DOI: 10.1007/s00330-016-4508-y
11. Zhang Y, Zhou P, Tian SM, Zhao YF, Li JL, Li L. Usefulness of combined use of contrast-enhanced ultrasound and TI-RADS classification for the differentiation of benign from malignant lesions of thyroid nodules. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1527-1536. DOI: 10.1007/s00330-016-4508-y
12. Qiu Y, Xing Z, Liu J, Peng Y, Zhu J, Su A. Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-needle aspiration cytology (FNAC): a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6624-6634. DOI: 10.1007/s00330-020-07023-0
12. Qiu Y, Xing Z, Liu J, Peng Y, Zhu J, Su A. Diagnostic reliability of elastography in thyroid nodules reported as indeterminate at prior fine-needle aspiration cytology (FNAC): a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6624-6634. DOI: 10.1007/s00330-020-07023-0
13. Тимофеева Л.А., Сенча А.Н., Тухбатуллин М.Г., Шубин Л.Б. Современные аспекты ультразвуковой эластографии в дифференциальной диагностике узловых новообразований щитовидной железы. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2019;9(3):30-40. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40
13. Timofeeva L.A., Sencha A.N., Tukhbatullin M.G., Shubin L.B. Modern aspects of ultrasound elastography in differential diagnosis of nodular thyroid neoplasms. *REJR*. 2019;9(3):30-40. (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2019-9-3-30-40
14. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238-53. DOI: 10.1055/s-0033-1335375
14. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correias JM, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013;34(3):238-53. DOI: 10.1055/s-0033-1335375
15. Yoon SJ, Na DG, Gwon HY, Paik W, Kim WJ, et al. Similarities and Differences Between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):W76-W84. DOI: 10.2214/AJR.18.20510
15. Yoon SJ, Na DG, Gwon HY, Paik W, Kim WJ, et al. Similarities and Differences Between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(2):W76-W84. DOI: 10.2214/AJR.18.20510
16. Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kang SY. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology*. 2018;287(3):893-900. DOI: 10.1148/radiol.2018171074
16. Ha EJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH, Kang SY. US Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Malignancy: Diagnostic Performance of Seven Society Guidelines Applied to 2000 Thyroid Nodules. *Radiology*. 2018;287(3):893-900. DOI: 10.1148/radiol.2018171074

17. Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. *Thyroid*. 2018;28(11):1532-1537. DOI: 10.1089/thy.2018.0094. Erratum in: *Thyroid*. 2019;29(1):159. Title and abstract corrected. PMID: 30311862.
18. Сердюкова О.С., Титов С.Е., Малахина Е.С., Рымар О.Д. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(3):140-148. DOI: 10.14341/ket9774
19. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):70-77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5935
20. García Pascual L, Surrallés ML, Morlius X, García Cano L, González Mínguez C. Prevalence and associated malignancy of Bethesda category III cytologies of thyroid nodules assigned to the "cytological atypia" or "architectural atypia" groups. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(10):577-583. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2018.07.001
21. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15:4. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17
22. Борсуков А.В., Тагил А.О. Использование вакуумной тонкоигольной аспирационной биопсии у пациентов с многоузловым зобом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2021;24(2):18–22. eLIBRARY ID: 46632677
23. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1203208
24. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):204-212. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4616. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019;5(2):271. PMID: 30419129; PMCID: PMC6439562.
25. Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECAD, Dufloth RM, et al. Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid*. 2018;28(12):1618-1626. DOI: 10.1089/thy.2018.0254.
26. Mazeh H, Deutch T, Karas A, Bogardus KA, Mizrahi I, et al. Next-Generation Sequencing Identifies a Highly Accurate miRNA Panel That Distinguishes Well-Differentiated Thyroid Cancer from Benign Thyroid Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(8):858-863. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0055
27. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Мудунов А.М., и др. Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(1):34–40. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40
17. Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. *Thyroid*. 2018;28(11):1532-1537. DOI: 10.1089/thy.2018.0094. Erratum in: *Thyroid*. 2019;29(1):159. Title and abstract corrected. PMID: 30311862.
18. Serdyukova O.S., Titov S.E., Malakhina E.S., Ryamar O.D. MicroRNAs – promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):140-148. (In Russ.) DOI: 10.14341/ket9774
19. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, Nguyen DT, Kim J, et al. Effectiveness of Molecular Testing Techniques for Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):70-77. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.5935
20. García Pascual L, Surrallés ML, Morlius X, García Cano L, González Mínguez C. Prevalence and associated malignancy of Bethesda category III cytologies of thyroid nodules assigned to the "cytological atypia" or "architectural atypia" groups. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(10):577-583. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2018.07.001
21. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15:4. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal_32_17
22. Borsukov A.V., Tagil A.O. Use of vacuum fine-needle aspiration biopsy in patients with multinodular goiter. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2021;24(2):18–22. (In Russ.). eLIBRARY ID: 46632677
23. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1203208
24. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, Yang SP, Sosa JA, et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):204-212. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4616. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2019;5(2):271. PMID: 30419129; PMCID: PMC6439562.
25. Santos MTD, Buzolin AL, Gama RR, Silva ECAD, Dufloth RM, et al. Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid*. 2018;28(12):1618-1626. DOI: 10.1089/thy.2018.0254.
26. Mazeh H, Deutch T, Karas A, Bogardus KA, Mizrahi I, et al. Next-Generation Sequencing Identifies a Highly Accurate miRNA Panel That Distinguishes Well-Differentiated Thyroid Cancer from Benign Thyroid Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(8):858-863. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0055
27. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Veryaskina Yu.A., Mudunov A.M., et al. New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11(1):34-40. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-34-40

28. Wolinski K, Stangierski A, Ruchala M. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(1):431-436. DOI: 10.1007/s00330-016-4356-9
29. Ha EJ, Suh CH, Baek JH. Complications following ultrasound-guided core needle biopsy of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28(9):3848-3860. DOI: 10.1007/s00330-018-5367-5
30. Shin I, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, et al. Core-Needle Biopsy Does Not Show Superior Diagnostic Performance to Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Thyroid Nodules. *Yonsei Med J.* 2020;61(2):161-168. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.2.161
31. Soumya, Whitehorn A, Ooi EH, Lockwood C. Accuracy of core needle biopsy compared to fine needle biopsy for the diagnosis of neoplasm in patients with suspected head and neck cancers: a systematic review protocol of diagnostic test accuracy. *JBISIR-D-19-00225*
32. Lan L, Luo Y, Zhou M, Huo L, Chen H, et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Thyroid Cancer With Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Core-Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:44. DOI: 10.3389/fendo.2020.00044
33. Zhang A, Wang C, Lu H, Chen X, Ba Y, et al. Altered Serum MicroRNA Profile May Serve as an Auxiliary Tool for Discriminating Aggressive Thyroid Carcinoma from Nonaggressive Thyroid Cancer and Benign Thyroid Nodules. *Dis Markers.* 2019;2019:3717683. DOI: 10.1155/2019/3717683
34. Rosignolo F, Sponziello M, Giacomelli L, Russo D, Pecce V, et al. Identification of Thyroid-Associated Serum microRNA Profiles and Their Potential Use in Thyroid Cancer Follow-Up. *J Endocr Soc.* 2017;1(1):3-13. DOI: 10.1210/js.2016-1032
35. Kondrotienė A, Daukša A, Pamedytė D, Kazokaitė M, Žvirblienė A, et al. Plasma-Derived miRNA-222 as a Candidate Marker for Papillary Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6445. DOI: 10.3390/ijms21176445
36. Toraih EA, Elshazli RM, Trinh LN, Hussein MH, Attia AA, et al. Diagnostic and Prognostic Performance of Liquid Biopsy-Derived Exosomal MicroRNAs in Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4295. DOI: 10.3390/cancers13174295
37. Wijewardene AA, Chehade M, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Bullock M. Translational Utility of Liquid Biopsies in Thyroid Cancer Management. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3443. DOI: 10.3390/cancers13143443
38. Li X, Jiang W, Zhong Y, Wu L, Sun G, et al. Advances of circular RNAs in thyroid cancer: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2021;140:111706. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111706
39. Shi E, Ye J, Zhang R, Ye S, Zhang S, et al. A Combination of circRNAs as a Diagnostic Tool for Discrimination of Papillary Thyroid Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:4365-4372. DOI: 10.2147/OTT.S247796
40. Fan CM, Wang JP, Tang YY, Zhao J, He SY, et al. circMAN1A2 could serve as a novel serum biomarker for malignant tumors. *Cancer Sci.* 2019;110(7):2180-2188. DOI: 10.1111/cas.14034
28. Wolinski K, Stangierski A, Ruchala M. Comparison of diagnostic yield of core-needle and fine-needle aspiration biopsies of thyroid lesions: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(1):431-436. DOI: 10.1007/s00330-016-4356-9
29. Ha EJ, Suh CH, Baek JH. Complications following ultrasound-guided core needle biopsy of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28(9):3848-3860. DOI: 10.1007/s00330-018-5367-5
30. Shin I, Kim EK, Moon HJ, Yoon JH, Park VY, et al. Core-Needle Biopsy Does Not Show Superior Diagnostic Performance to Fine-Needle Aspiration for Diagnosing Thyroid Nodules. *Yonsei Med J.* 2020;61(2):161-168. DOI: 10.3349/ymj.2020.61.2.161
31. Soumya, Whitehorn A, Ooi EH, Lockwood C. Accuracy of core needle biopsy compared to fine needle biopsy for the diagnosis of neoplasm in patients with suspected head and neck cancers: a systematic review protocol of diagnostic test accuracy. *JBISIR-D-19-00225*
32. Lan L, Luo Y, Zhou M, Huo L, Chen H, et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Thyroid Cancer With Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Core-Needle Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:44. DOI: 10.3389/fendo.2020.00044
33. Zhang A, Wang C, Lu H, Chen X, Ba Y, et al. Altered Serum MicroRNA Profile May Serve as an Auxiliary Tool for Discriminating Aggressive Thyroid Carcinoma from Nonaggressive Thyroid Cancer and Benign Thyroid Nodules. *Dis Markers.* 2019;2019:3717683. DOI: 10.1155/2019/3717683
34. Rosignolo F, Sponziello M, Giacomelli L, Russo D, Pecce V, et al. Identification of Thyroid-Associated Serum microRNA Profiles and Their Potential Use in Thyroid Cancer Follow-Up. *J Endocr Soc.* 2017;1(1):3-13. DOI: 10.1210/js.2016-1032
35. Kondrotienė A, Daukša A, Pamedytė D, Kazokaitė M, Žvirblienė A, et al. Plasma-Derived miRNA-222 as a Candidate Marker for Papillary Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6445. DOI: 10.3390/ijms21176445
36. Toraih EA, Elshazli RM, Trinh LN, Hussein MH, Attia AA, et al. Diagnostic and Prognostic Performance of Liquid Biopsy-Derived Exosomal MicroRNAs in Thyroid Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4295. DOI: 10.3390/cancers13174295
37. Wijewardene AA, Chehade M, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Bullock M. Translational Utility of Liquid Biopsies in Thyroid Cancer Management. *Cancers (Basel).* 2021;13(14):3443. DOI: 10.3390/cancers13143443
38. Li X, Jiang W, Zhong Y, Wu L, Sun G, et al. Advances of circular RNAs in thyroid cancer: An overview. *Biomed Pharmacother.* 2021;140:111706. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111706
39. Shi E, Ye J, Zhang R, Ye S, Zhang S, et al. A Combination of circRNAs as a Diagnostic Tool for Discrimination of Papillary Thyroid Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:4365-4372. DOI: 10.2147/OTT.S247796
40. Fan CM, Wang JP, Tang YY, Zhao J, He SY, et al. circMAN1A2 could serve as a novel serum biomarker for malignant tumors. *Cancer Sci.* 2019;110(7):2180-2188. DOI: 10.1111/cas.14034

41. Liu J, Zheng X, Liu H. Hsa_circ_0102272 serves as a prognostic biomarker and regulates proliferation, migration and apoptosis in thyroid cancer. *J Gene Med.* 2020;22(9):e3209. DOI: 10.1002/jgm.3209
42. Sun JW, Qiu S, Yang JY, Chen X, Li HX. Hsa_circ_0124055 and hsa_circ_0101622 regulate proliferation and apoptosis in thyroid cancer and serve as prognostic and diagnostic indicators. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4348-4360. DOI: 10.26355/eurrev_202004_21016
43. Lan X, Cao J, Xu J, Chen C, Zheng C, et al. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(8):e22573. DOI: 10.1002/jcla.22573
44. Wu G, Zhou W, Pan X, Sun Z, Sun Y, et al. Circular RNA Profiling Reveals Exosomal circ_0006156 as a Novel Biomarker in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;19:1134-1144. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.025
45. Salvianti F, Giuliani C, Petrone L, Mancini I, Vezzosi V, et al. Integrity and Quantity of Total Cell-Free DNA in the Diagnosis of Thyroid Cancer: Correlation with Cytological Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1350. DOI: 10.3390/ijms18071350
46. Lupo M, Guttler R, Geck Z, Tonozzi TR, Kammesheidt A, Braunstein GD. Is measurement of circulating tumor dna of diagnostic use in patients with thyroid nodules? *Endocr Pract.* 2018;24(5):453-459. DOI: 10.4158/EP-2017-0213
47. Cao S, Yu S, Yin Y, Su L, Hong S, et al. Genetic alterations in cfDNA of benign and malignant thyroid nodules based on amplicon-based next-generation sequencing. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1225. DOI: 10.21037/atm-20-4544
48. Suh YJ, Kwon MJ, Noh HM, Lee HK, Ra YJ, Kim NY. Limited Clinical and Diagnostic Utility of Circulating Tumor DNA Detection in Patients with Early-Stage Well-Differentiated Thyroid Cancer: Comparison with Benign Thyroid Nodules and Healthy Individuals. *Healthcare (Basel).* 2021;9(4):386. DOI: 10.3390/healthcare9040386
49. Wahl RL, Chareonthaitawee P, Clarke B, Drzezga A, Lindenberg L, et al. Mars Shot for Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Molecularly Targeted Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med.* 2021;62(1):6-14. DOI: 10.2967/jnumed.120.253450
50. Nagarajah J, Janssen M, Hetkamp P, Jentzen W. Iodine Symporter Targeting with 124I/131I Theranostics. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):34S-38S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186866
51. Wu D, Ylli D, Heimlich SL, Burman KD, Wartofsky L, Van Nostrand D. 124I Positron Emission Tomography/Computed Tomography Versus Conventional Radioiodine Imaging in Differentiated Thyroid Cancer: A Review. *Thyroid.* 2019;29(11):1523-1535. DOI: 10.1089/thy.2018.0598
52. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:111-120. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012
41. Liu J, Zheng X, Liu H. Hsa_circ_0102272 serves as a prognostic biomarker and regulates proliferation, migration and apoptosis in thyroid cancer. *J Gene Med.* 2020;22(9):e3209. DOI: 10.1002/jgm.3209
42. Sun JW, Qiu S, Yang JY, Chen X, Li HX. Hsa_circ_0124055 and hsa_circ_0101622 regulate proliferation and apoptosis in thyroid cancer and serve as prognostic and diagnostic indicators. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4348-4360. DOI: 10.26355/eurrev_202004_21016
43. Lan X, Cao J, Xu J, Chen C, Zheng C, et al. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(8):e22573. DOI: 10.1002/jcla.22573
44. Wu G, Zhou W, Pan X, Sun Z, Sun Y, et al. Circular RNA Profiling Reveals Exosomal circ_0006156 as a Novel Biomarker in Papillary Thyroid Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;19:1134-1144. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.025
45. Salvianti F, Giuliani C, Petrone L, Mancini I, Vezzosi V, et al. Integrity and Quantity of Total Cell-Free DNA in the Diagnosis of Thyroid Cancer: Correlation with Cytological Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1350. DOI: 10.3390/ijms18071350
46. Lupo M, Guttler R, Geck Z, Tonozzi TR, Kammesheidt A, Braunstein GD. Is measurement of circulating tumor dna of diagnostic use in patients with thyroid nodules? *Endocr Pract.* 2018;24(5):453-459. DOI: 10.4158/EP-2017-0213
47. Cao S, Yu S, Yin Y, Su L, Hong S, et al. Genetic alterations in cfDNA of benign and malignant thyroid nodules based on amplicon-based next-generation sequencing. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1225. DOI: 10.21037/atm-20-4544
48. Suh YJ, Kwon MJ, Noh HM, Lee HK, Ra YJ, Kim NY. Limited Clinical and Diagnostic Utility of Circulating Tumor DNA Detection in Patients with Early-Stage Well-Differentiated Thyroid Cancer: Comparison with Benign Thyroid Nodules and Healthy Individuals. *Healthcare (Basel).* 2021;9(4):386. DOI: 10.3390/healthcare9040386
49. Wahl RL, Chareonthaitawee P, Clarke B, Drzezga A, Lindenberg L, et al. Mars Shot for Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Molecularly Targeted Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med.* 2021;62(1):6-14. DOI: 10.2967/jnumed.120.253450
50. Nagarajah J, Janssen M, Hetkamp P, Jentzen W. Iodine Symporter Targeting with 124I/131I Theranostics. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):34S-38S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186866
51. Wu D, Ylli D, Heimlich SL, Burman KD, Wartofsky L, Van Nostrand D. 124I Positron Emission Tomography/Computed Tomography Versus Conventional Radioiodine Imaging in Differentiated Thyroid Cancer: A Review. *Thyroid.* 2019;29(11):1523-1535. DOI: 10.1089/thy.2018.0598
52. Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:111-120. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012

53. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, et al. Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44(1):70-8. DOI: 10.1007/s12020-013-9932-z
54. Yordanova A, Mahjoob S, Lingohr P, Kalff J, Türler A, et al. Diagnostic accuracy of [99mTc]Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. *Oncotarget*. 2017;8(55):94681-94691. DOI: 10.18632/oncotarget.21866
55. Campenni A, Siracusa M, Ruggeri RM, Laudicella R, Pignata SA, et al. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. *Sci Rep*. 2017;7(1):6147. DOI: 10.1038/s41598-017-06603-3
56. Halicek M, Lu G, Little JV, Wang X, Patel M, et al. Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging. *J Biomed Opt*. 2017;22(6):60503. DOI: 10.1117/1.JBO.22.6.060503.
53. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, et al. Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44(1):70-8. DOI: 10.1007/s12020-013-9932-z
54. Yordanova A, Mahjoob S, Lingohr P, Kalff J, Türler A, et al. Diagnostic accuracy of [99mTc]Tc-Sestamibi in the assessment of thyroid nodules. *Oncotarget*. 2017;8(55):94681-94691. DOI: 10.18632/oncotarget.21866
55. Campenni A, Siracusa M, Ruggeri RM, Laudicella R, Pignata SA, et al. Differentiating malignant from benign thyroid nodules with indeterminate cytology by 99mTc-MIBI scan: a new quantitative method for improving diagnostic accuracy. *Sci Rep*. 2017;7(1):6147. DOI: 10.1038/s41598-017-06603-3
56. Halicek M, Lu G, Little JV, Wang X, Patel M, et al. Deep convolutional neural networks for classifying head and neck cancer using hyperspectral imaging. *J Biomed Opt*. 2017;22(6):60503. DOI: 10.1117/1.JBO.22.6.060503.

Информация об авторах

Наталья Владимировна Ворохобина, д.м.н., проф., заведующая кафедрой эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, natalya.vorokhobina@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>.

Баранов Виталий Леонидович, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, Vitalii.Baranov@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>.

Фогт Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии им. акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Кузнецова Алла Васильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, Alla.Kuznetsova@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>.

Баландина Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, ksenya_sautina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>.

Галахова Равиля Камильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, rgalakhova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Natalya V. Vorokhobina, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, natalya.vorokhobina@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>.

Vitalii L. Baranov, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, Vitalii.Baranov@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-7184>.

Sergei N. Fogt, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, s_fogt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>.

Alla V. Kuznetsova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, Alla.Kuznetsova@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>.

Kseniya A. Balandina, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, ksenya_sautina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>.

Ravilya K. Galakhova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor. the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, rgalakhova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>.

Authors' contribution

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Поступила в редакцию / Received: 24.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: -

Принята к публикации / Accepted: 20.01.2022

Обзор
УДК: 616
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42>

Абнормальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2 типа

Т.Ю. Демидова¹, К.Г. Лобанова¹, Т.Н. Короткова², Л.Д. Харчилава¹

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

²Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Кристина Геннадьевна Лобанова, miss.sapog@mail.ru

Аннотация. В настоящее время установлено, что кишечная микробиота является одним из 11 звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа. Дело в том, что при нарушении состава кишечной микробиоты и изменении концентрации её активных метаболитов нарушаются процессы синтеза и секреции инкретиновых гормонов, нарушается гомеостаз углеводов и жиров в организме, изменяются процессы центральной регуляции аппетита, развивается хроническое воспаление и инсулинорезистентность периферических тканей. В данном обзоре обсуждаются возможные пути нарушения синтеза инкретиновых гормонов и инкретинового эффекта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа через призму кишечной микробиоты и её активных метаболитов и рассматриваются возможные пути коррекции измененного состава кишечной микробиоты препаратами инкретинового ряда. Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, PubMed, Web of Science.

Ключевые слова: кишечная микробиота, инкретиновый эффект, глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулиноотропный пептид, сахарный диабет 2 типа, обзор

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Короткова Т.Н., Харчилава Л.Д. Абнормальная кишечная микробиота и нарушение инкретинового эффекта как причины развития сахарного диабета 2 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):24-42. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42

Abnormal gut microbiota and impaired incretin effect as a cause of type 2 diabetes mellitus

T.Y. Demidova¹, K.G. Lobanova¹, T.N. Korotkova², L.D. Kharchilava¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia

²Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Corresponding author: Kristina G. Lobanova, miss.sapog@mail.ru

Abstract. It has now been established that the intestinal microbiota (CM) is one of the 11 links in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM2). The fact is that when the composition of BM is disrupted and the concentration of its active metabolites changes, the processes of synthesis and secretion of incretin hormones are disrupted, the homeostasis of carbohydrates and fats in the body is disrupted, the processes of central regulation of appetite change, chronic inflammation and insulin resistance of peripheral tissues develop. This review discusses possible ways of impairing the synthesis of incretin hormones and the incretin effect in patients with T2DM through the prism of BM and its active metabolites, and discusses possible ways of correcting the altered composition of BM with incretin drugs. A systematic literature search was carried out using the Scopus, PubMed, Web of Science databases

Key words: gut microbiota, incretin effect, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic peptide, type 2 diabetes mellitus, review.

Financing. The article is published without sponsorship.

For citation: Demidova T.Y., Lobanova K.G., Korotkova T.N., Kharchilava L.D. Abnormal gut microbiota and impaired incretin effect as a cause of type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):24-42. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-24-42.

Введение

Кишечная микробиота (КМ) — это совокупность микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В зависимости от происхождения,

общности генотипа и выполняемых функций КМ классифицируется на 12 типов, 709 родов и 2172 вида [1]. К основным типам КМ относят Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и

Verrumicrobia. При этом распространенность Firmicutes достигает 60–80%, Bacteroidetes — 20–30%, Actinobacteria — 10%, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrumicrobia — менее 1% [2]. Наиболее часто представленными родами бактерий в кишечнике метаболически здорового человека являются Bacteroides, Prevotella, Ruminococcus, Escherichia, Enterococcus, Clostridium, Faecalibacterium, Coprococcus, Roseburia, Bifidobacterium, Lactobacillus и некоторые другие [3]. Несмотря на то, что основная таксономическая единица КМ — вид, в настоящее время имеются трудности в идентификации бактерий на видовом уровне. Дело в том, что в качестве определения таксономического состава КМ как правило используется 16-рРНК секвенирование метагенома человека. Данный метод базируется на сравнении полученных в результате исследования нуклеотидных последовательностей с эталонными базами данных, наиболее распространенными из которых являются SILVA, GreenGenes и RDP. Важно, что таксономическая классификация кишечных бактерий динамически обновляется и дополняется. При этом нередко одни представители КМ мигрируют из одного рода в другой, так как отсутствуют четкие критерии гомологии нуклеотидной последовательности бактерий на уровне вида. Это затрудняет идентификацию бактерий на видовом уровне. Поэтому наиболее часто при оценке функциональных возможностей КМ ориентируются на представленность тех или иных родов бактерий в образцах стула [4,5].

Свои функции КМ осуществляет за счет активных метаболитов, к которым относят серотонин, индол, вторичные желчные кислоты (ВЖК), сероводород (H₂S) и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [2]. Важно отметить, что КМ выполняет не только пищеварительную функцию. Она также контролирует процессы дифференцировки, роста и апоптоза колоноцитов, обеспечивает защиту кишечного эпителия от эндотоксинов и патогенных микроорганизмов посредством активации синтеза ряда интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-10, ИЛ-8 и ИЛ-22, обеспечивает непроницаемость кишечного барьера для провоспалительных молекул и липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий, влияет на образование витаминов группы В и витамин К, обеспечивает деконъюгацию желчных кислот, регулирует аппетит через систему «кишечник-мозг-периферия». Немаловажными функциями КМ являются активация синтеза

инкретиновых гормонов и участие в гомеостазе углеводов и липидов в организме [4].

Инкретиновые гормоны — это гормоны ЖКТ, синтезирующиеся энтероэндокринными клетками (ЭЭК) и стимулирующие выработку инсулина. К классическим представителям инкретиновых гормонов относят глюкозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), вырабатываемый К-клетками, и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), вырабатываемый L-клетками кишечника [6]. Как ГИП, так и ГПП-1 связываются со своими рецепторами на поверхности β-клеток поджелудочной железы (ПЖЖ) и стимулируют высвобождение инсулина. Оба гормона инактивируются ферментом дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4), который образуется в щеточной каемке энтероцитов и эндотелиальных клеток кишечника [7].

Помимо инсулиноотропного действия инкретиновые гормоны обладают рядом других эффектов. На уровне ПЖЖ ГИП и ГПП-1 стимулируют пролиферацию и ингибируют апоптоз β-клеток. К отличительным эффектам ГПП-1 относят подавление секреции глюкагона в то время, как ГИП стимулирует высвобождение данного гормона α-клетками ПЖЖ [8]. По отношению к липидному обмену известно, что ГИП в отличие от ГПП-1 способен усиливать кровоток в жировой ткани, подавлять липолиз и стимулировать липогенез [9]. Напротив, действие ГПП-1 ассоциировано со снижением веса через афферентные волокна n.vagus и замедление опорожнения желудка, а также за счет увеличения экспрессии гена анорексигенного проопиомеланокортина и угнетения синтеза грелина и других пептидов ответственных за чувство голода (нейропептида NPY и агаути-пептид) [10, 11]. Более того, действие ГПП-1 связано с ингибированием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, натрийурезом и вазодилатацией, что определяет кардиопротективные и нефропротективные эффекты данного гормона. Также ГПП-1 и ГИП способны усиливать пролиферацию нейрональной ткани, тем самым осуществляя нейропротекцию и способствуя улучшению памяти. Отличительной особенностью ГИП является участие в процессах формирования костной ткани за счет увеличения активности остеобластов и ингибирования функциональной способности остеокластов [9, 12]. Сравнительная характеристика ГПП-1 и ГИП представлена в табл. 1.

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика ГПП-1 и ГИП [9, 12]
Comparative characteristics of GLP-1 and GIP [9, 12]

Признак / Feature	ГПП-1 / GLP-1	ГИП / GIP
Биохимическая структура Biochemical structure	Амидированный пептидиз 30 аминокислот Amidated 30 Amino Acid Peptide	Неамидированный пептид из 42 аминокислот Неамидированный пептид из 42 аминокислот
Выработка Production	L-клетки, расположенные в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке L-cells located in the distal small intestine and in the colon	K-клетки, расположенные в ДПК и проксимальном отделе тонкой кишки K-cells located in the duodenum and proximal small intestine

Признак / Feature	ГПП-1 / GLP-1	ГИП / GIP
Деградация <i>Degradation</i>	Ферментом ДПП-4 <i>DPP-4 enzyme</i>	Ферментом ДПП-4 <i>DPP-4 enzyme</i>
Период полувыведения <i>Half-life elimination</i>	1-2 мин <i>1-2 minutes</i>	7 мин <i>7 minutes</i>
Секреция инсулина	↑	↑
Контроль процессов пролиферации и апоптоза β-клеток <i>Control of the processes of proliferation and apoptosis of β-cells</i>	+	+
Секреция глюкагона <i>Glucagon secretion</i>	↓	↑
Панкреатическая секреция соматостатина <i>Pancreatic secretion of somatostatin</i>	↑	Вероятно, ↑
Усиление кровотока в жировой ткани <i>Increased blood flow in adipose tissue</i>	-	+
Подавление липолиза и активация липогенеза <i>Suppression of lipolysis and activation of lipogenesis</i>	-	+
Усиление депонирования липидов в подкожно-жировой клетчатке <i>Enhancing the deposition of lipids in the subcutaneous fat</i>	-	+
Активация афферентных волокон n.vagus <i>Activation of n.vagus afferent fibers</i>	+	-
Замедление опорожнения желудка <i>Slower gastric emptying</i>	+	-
Синтез желудочного и панкреатического соков <i>Synthesis of gastric and pancreatic juices</i>	↓	-
Синтез грелина <i>Ghrelin synthesis</i>	+	-
Контроль центральной регуляции аппетита <i>Control of central regulation of appetite</i>	+	Вероятно, +
Синтез агаути-пептида <i>Agouti peptide synthesis</i>	↓	Неизвестно
Синтез нейропептида NPY <i>Synthesis of neuropeptide NPY</i>	↓	Неизвестно
Снижение аппетита <i>Decreased appetite</i>	+	-
Масса тела <i>Body mass</i>	↓	Вероятно, ↑
Нейропротекция <i>Neuroprotection</i>	+	Вероятно, +
Снижение активации РААС <i>Decreased RAAS activation</i>	+	-
Вазодилатация <i>Vasodilation</i>	+	-
Натрийурез <i>Natriuresis</i>	+	-

Признак / Feature	ГПП-1 / GLP-1	ГИП / GIP
Кардиопротекция <i>Cardioprotection</i>	+	-
Нефропротекция <i>Nephroprotection</i>	+	-
Активность остеобластов <i>Osteoblast activity</i>	-	↑
Активность остеокластов <i>Osteoclast activity</i>	-	↓

Примечание: «+» — оказывает эффект; «-» — не оказывает эффект; ↑ — увеличение; ↓ — снижение.

Сокращения: ДПК — двенадцатиперстная кишка; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Notes: «+» — has an effect; «-» — has no effect; ↑ — increase; ↓ — decrease.

Abbreviations: RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system.

Важно, что КМ влияет на синтез как ГПП-1, так и ГИП посредством взаимодействия активных метаболитов, в первую очередь КЦЖК с рецепторами GPR43 (рецептор свободных жирных кислот 3 типа или FFAR3) и GPR41 (рецептор свободных жирных кислот 2 типа или FFAR2), расположенными на поверхности ЭЭК кишечника [13].

Инкретиновый эффект как механизм контроля гликемии

Впервые в 1960-е гг. ряд исследователей независимо друг от друга предположили возможное влияние ЖКТ на гомеостаз углеводов после получения результатов о том, что пероральная нагрузка глюкозой по сравнению с внутривенной была ассоциирована с большим повышением уровня инсулина. Позже, в 1973 г., Джон Браун выделил биоактивный пептид из дуоденальной слизи свиньи, описал биохимическую структуру и установил его влияние на секрецию инсулина. Важной особенностью являлось то, что данная молекула увеличивала секрецию инсулина только на фоне сопутствующей гипергликемии, в связи с чем этот гормон был назван «ГИП». Затем в середине 1980-х гг. был выделен еще один гормон кишечника, который проявлял глюкагоноподобную реактивность и образовывался из проглюкагона, в связи с чем был назван «глюкагоном кишечника». Однако при детальном изучении химической структуры данного пептида с помощью секвенирования генов было выявлено две молекулы со схожей химической структурой, которым было присвоено название «ГПП-1» и «ГПП-2». Позже было установлено, что именно ГПП-1 обладал инсулиноотропным эффектом и способностью подавлять секрецию глюкагона [14]. В 1986 г. Nauck M.A. и соавт. подтвердили ранее опубликованные данные о том, что пероральное и внутривенное введение глюкозы ассоциировано с одинаковой гипергликемией, однако большей секрецией инсулина при пероральной нагрузке глюкозой. Результатом данной работы было заключение о влиянии инкретиновых гормонов на постпрандиальный уровень гликемии, а «кишечный» механизм, посредством которого активировался синтез инсулина, был назван «инкретиновым эффектом» [15]. В настоящее время четко показано, что инкретиновый эффект описывает процесс стимуляции пероральной глюкозой синтеза ГПП-1 и ГИП, результатом которого

является усиление секреторной активности β -клеток ПЖЖ. Важно, что внутривенное введение глюкозы не связано с увеличением плазменной концентрации инкретиновых гормонов и ассоциировано с более низким уровнем инсулина в крови [16].

У здоровых людей до 70% секретируемого постпрандиального инсулина осуществляется за счет инкретинового эффекта, другими словами, за счет действия инкретинов (ГПП-1 и ГИП). Секреция ГПП-1 осуществляется при захвате глюкозы натрий-глюкозным котранспортером 1 типа (НГЛТ-1) и увеличении концентрации ионов натрия в L-клетках, что опосредует деполяризацию клеточной мембраны и приводит к открытию кальциевых каналов и экзоцитозу везикул, содержащих ГПП-1 [17]. Важно, что аминокислоты (триптофан и фенилаланин) и КЦЖК также усиливают синтез ГПП-1. Однако в данном случае синтез гормона сопряжен с другими типами рецепторов на L-клетках: с GPR-142 для аминокислот [18] и с GPR43 и GPR41 для КЦЖК [19]. В настоящее время внутриклеточный путь синтеза и секреции ГПП-1 после связывания аминокислот со своими рецепторами не изучен [18]. При взаимодействии КЦЖК с GPR43 рецептором происходит активация Gq и Gi-пути. При связывании КЦЖК с GPR41 активируется только Gi-путь. После запуска Gi-пути ингибируется аденилатциклаза, что приводит к снижению цАМФ, увеличению ионов Ca^{2+} в клетке и синтезу ГПП-1. Инициирование Gq-пути приводит к активации фосфолипазы C и стимуляции образования трифосфатинозитола, повышающего уровень внутриклеточного Ca^{2+} , что приводит к запуску процесса экзоцитоза везикул, содержащих ГПП-1 [20].

Подобно L-клеткам, K-клетки также в составе клеточной мембраны имеют НГЛТ-1. Совместная абсорбция глюкозы и натрия, сопряженная с работой данных транспортеров, приводит к высвобождению ГИП через механизм, связанный с повышением внутриклеточного Ca^{2+} [21]. Более того, K-клетки на поверхности своей мембраны имеют рецепторы GPR43 и GPR41, активация которых запускает процессы секреции ГИП [22].

Важно, что секреция инкретиновых гормонов зависит от состава потребляемой пищи. Так, в исследовании, проведенном С. Nergmann и соавт., было выявлено, что пероральное введение глюкозы приводило к двухфазному высвобождению ГПП-1. Ранняя фаза секреции гормона

начиналась через несколько минут после приема глюкозы и достигала пика через 30 мин., в то время как вторая фаза секреции достигала пика спустя 60 мин. после нагрузки глюкозой. Аналогичным образом отмечалось двухфазное высвобождение ГИП с пиком секреции через 5 и 45 мин. после пероральной нагрузки глюкозой. Параллельно увеличению уровня ГПП-1, и ГИП уже через 15 мин. после нагрузки глюкозой отмечалось увеличение концентрации инсулина в крови, что объяснялось развитием инкретинового эффекта. Также в данном исследовании прием жиров растительного происхождения (67 г кукурузного масла) был ассоциирован с продолжительным (> 120 мин) повышением уровня ГПП-1 в плазме, а прием 100 г галактозы и 25 г аминокислот приводил к увеличению концентрации ГПП-1 через 5 мин. после еды, с двумя пиками через 15 и 30 мин. Уровень ГИП на фоне данных пищевых нагрузок не изучался. Повышение уровня ГПП-1 на фоне приема жиров и аминокислот имело прямую зависимость с концентрацией инсулина в крови. Динамика глюкагона в крови не изучалась [23]. Однако другие исследования подтверждают, что повышение уровня ГПП-1 ассоциировано с прогрессивным снижением уровня глюкагона [24], а увеличение в крови ГИП – с увеличением концентрации глюкагона в крови [25]. Таким образом, в настоящее время определена роль как ГПП-1, так и ГИП в стимуляции секреции инсулина, а также выявлены стимулирующие эффекты ГИП и ингибирующие эффекты ГПП-1 в отношении секреции глюкагона.

Инкретиновый эффект ГПП-1 и ГИП осуществляется при взаимодействии данных гормонов со своими рецепторами, связанными с G-белком и расположенными на β -клетках ПЖЖ. При этом образуется внутриклеточная аденилатциклаза, которая в свою очередь активирует протеинкиназу А и обменный белок ЕРАК (цАМФ-связывающий протеин), активируемый цАМФ. В дальнейшем протеинкиназа А и ЕРАК способствуют транспорту ионов Са внутрь клетки посредством блокады калиевых каналов. Более того, ЕРАК стимулирует высвобождение эндогенного Са из эндоплазматического ретикула. Повышение уровня Са в β -клетке ПЖЖ усиливает экзоцитоз и деградацию инсулиновых везикул, что приводит к секреции инсулина [9, 26].

Также важно отметить роль инкретиновых гормонов в секреции глюкагона. При связывании ГИП со своим рецептором (GIPR) на α -клетках ПЖЖ в условиях гипо- и эугликемии за счет повышения внутриклеточной цАМФ, активации пути цАМФ/протеинкиназы А и повышения внутриклеточного Са, инициируется секреция глюкагона [27]. Напротив, эффекты ГПП-1 ассоциированы со снижением концентрации глюкагона в крови. Неог и соавт. была выдвинута гипотеза о том, что снижение секреции глюкагона ассоциировано с эффектами соматостатина, синтез которого увеличивается при связывании ГПП-1 со своим рецептором (GLP1R) на дельта-клетках ПЖЖ. Действительно инфузии высокоселективного антагониста рецепторов к соматостатину 2 типа полностью предотвращали ГПП-1 индуцированное ингибирование секреции глюкагона, в то время как инфузии моноклональными антителами к соматостатину приводили к снижению уровня глюкагона в крови [27].

Нарушение инкретинового эффекта при сахарном диабете 2 типа

Точный механизм, в результате которого у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) нарушается инкретиновый эффект, неизвестен. Однако можно предположить, что снижение синтеза инсулина у пациентов с хронической гипергликемией обусловлено либо изменением характера синтеза и секреции ГПП-1 и ГИП в ответ на потребляемые углеводы, белки и жиры, либо нарушением рецепторного взаимодействия данных гормонов со своими рецепторами на органах-мишенях, в том числе, на β -клетках ПЖЖ [16].

В ходе изучения и сравнения уровня инкретиновых гормонов у лиц с СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами были получены разрозненные результаты. Так, в ряде исследований было показано, что у лиц с предиабетом и СД2 секреция ГПП-1 снижалась на 20-30% [18, 28–30]. При этом уровень ГПП-1 коррелировал с уровнем инсулина в крови [29, 30]. Однако в других работах было продемонстрировано, что характер секреции ГПП-1 не различался между здоровыми пациентами и пациентами с СД2 [31, 32]. Аналогично, по данным большинства исследований, не отмечалось каких-либо отличий в концентрации уровня ГИП у пациентов с нарушениями углеводного обмена по сравнению со здоровыми добровольцами на фоне пероральной нагрузки глюкозой [31, 33, 34, 35]. С другой стороны, некоторые исследования демонстрировали как повышение [36], так и понижение [37] уровня ГИП у пациентов с предиабетом и СД2 по сравнению с лицами без углеводных нарушений. Возможно, противоречивые результаты в отношении характера изменения инкретиновых гормонов у пациентов с хронической гипергликемией частично могут объясняться разным индексом массы тела (ИМТ), выраженностью декомпенсации углеводного обмена и стажем СД2 пациентов, включенных в исследования.

В связи с наличием разрозненных данных в отношении концентрации инкретиновых гормонов у пациентов с СД2, вероятно, нужно ориентироваться не столько на изолированный уровень ГИП и ГПП-1 в крови, сколько на динамику секреции и пики секреции данных гормонов. Так, по данным Tuга и соавт., если у метаболически здоровых пациентов отмечалось резкое повышение уровня инкретинов сразу после орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с пиком концентрации через 30 мин. и длительностью плато до 130 мин., то у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе выявлялось более плавное повышение инкретинов в крови с пиковой концентрацией через 40 мин. и постепенным снижением уровня гормонов через 60 мин. после нагрузки глюкозой. Среди пациентов с СД2, несмотря на исходную, более высокую концентрацию инкретинов в крови, достоверно значимого повышения уровня инкретинов после ОГТТ не наблюдалось. При этом была выявлена прямая зависимость между уровнями инкретинов и гликемией во всех трех исследовательских группах, что говорит о нарушении инкретинового эффекта среди пациентов с СД2 [30].

Учитывая тот факт, что в литературе имеются данные о том, что характер секреции инкретиновых гормонов у

пациентов с СД2 не отличается от здоровых [29, 32, 35, 37, 38], существуют 2 основные гипотезы о нарушении рецепторного ответа на инкретины на уровне β -клетки. Первая теория объясняет нарушение инкретинового эффекта у пациентов с СД2 уменьшением β -клеточной массы ПЖЖ, в связи с чем физиологическое повышение инкретиновых гормонов после приема пищи не способно увеличить продукцию инсулина. Другая точка зрения предполагает наличие рецепторных дефектов, а именно специфическое снижение экспрессии рецепторов ГПП/ГПП-1 или компонентов пострецепторной передачи сигнала данных гормонов у пациентов с СД2. Несмотря на существующие концепции, в настоящее время ни одна из них не была научно доказана или опровергнута [16]. Таким образом, несмотря на накопленные данные вопрос о патогенетических механизмах, нарушения инкретинового эффекта у пациентов с углеводными нарушениями в настоящее время остается открытым.

Влияние кишечной микробиоты на синтез инкретиновых гормонов

В настоящее время установлено, что КМ за счет своих посредников контролирует синтез ряда гормонов, таких как ГПП-1, ГПП-2, ГИП, пептида тирозин-тирозин (РУУ), серотонина, холецистокинина, инсулина и др. [13]. С целью понимания патофизиологии развития углеводных нарушений более важной является оценка влияния КМ на синтез инкретиновых гормонов и инсулина.

Наибольший интерес в отношении синтеза инкретиновых гормонов представляют КЦЖК, так как они являются основными активными метаболитами КМ. КЦЖК образуются в процессе сахаролитической ферментации неперевариваемых углеводов (крахмал, инулин, целлюлоза, пектин, пшеничные и овсяные отруби) до образования пропионата, бутирата и ацетата [38]. Несмотря на то, что в настоящее время имеется ограниченное количество данных о роли конкретных представителей КМ в производстве КЦЖК, известно, что *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Prevotella copri*, *Roseburia inulinivorans*, *Eubacterium hallii*, *Blautia obeum*, *Coprococcus catus*, *Akkermansia muciniphila* ассоциированы с продукцией пропионата [38, 40]; *Eubacterium rectale*, *R. inulinivorans*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus eutactus*, *C. catus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium bifforme* влияют на образование бутирата [38], а некоторые бактерии из типа *Bacteroidetes* и *Bifidobacterium*, принадлежащие к типу *Actinobacteria*, а также *A. muciniphila* из типа *Verrucomicrobia* связаны с образованием ацетата [39]. КЦЖК участвуют в контроле процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза колоноцитов, контролируют проницаемость кишечного барьера, обладают противовоспалительным потенциалом по отношению к эпителиальным клеткам кишечника [39]. Однако немаловажными свойствами КЦЖК являются их способности контролировать кишечный глюконеогенез, метаболизм углеводов и липидов, синтез инкретиновых гормонов и инсулина при связывании со своими рецепторами GPR41 и GPR43, расположенными на

поверхности ЭЭК кишечника, печени, белой жировой ткани, скелетных мышц, β -клеток и α -клеток ПЖЖ [2, 39].

Несмотря на то, что все представители КЦЖК могут взаимодействовать с GPR41 и GPR43, наибольшим средством по отношению к GPR41 обладают пропионат и бутират, к GPR43 — пропионат и ацетат [41]. Важно, что на поверхности L-клеток, вырабатывающих ГПП-1, K-клеток, секретирующих ГИП и -клеток, продуцирующих инсулин, экспрессируются как GPR41, так и GPR43 [42]. Таким образом, логично предположить, что все КЦЖК ассоциированы с синтезом инкретиновых гормонов и инсулина. Однако, по данным исследования Нуа и соавт., связывание бутирата и пропионата с GPR41 не оказывало влияния на синтез ГПП-1 [7]. При этом после стимуляции пропионатом более низкая секреция ГПП-1 и РУУ наблюдалась среди мышей с отсутствием GPR43 на поверхности L-клеток [43], в связи с чем можно предположить ведущую роль GPR43 в контроле секреции ГПП-1. В отношении ГИП известно, что у мышей, получающих в качестве источника энергии мальтозу, отмечалось повышение его синтеза посредством связывания КЦЖК с GPR43. При этом увеличения концентрации в крови ГИП после связывания КЦЖК с GPR41 не отмечалось, что подтверждает ранее выдвинутое предположение о ведущей роли GPR43 в синтезе инкретинов [44]. Следовательно, можно сделать вывод о том, что на синтез ГПП-1 и ГИП преимущественно влияют пропионат и ацетат, так как они обладают большим средством к рецептору GPR43. Однако в настоящее время имеются противоречивые данные о роли пропионата, ацетата и бутирата в синтезе инкретиновых гормонов. Так, в исследовании Psichas A. и соавт., проведенном на мышах, введение пропионата в ободочную кишку было ассоциировано с увеличением уровня ГПП-1 как в яремной, так и в воротной вене [43]. Однако, по данным Christiansen C.B. и соавт., на синтез ГПП-1 преимущественно влияли бутират и ацетат, в то время как пропионат действовал на секрецию ГПП-1 не оказывая [45]. Ряд других исследований также подтверждали роль бутирата в синтезе инкретиновых гормонов за счет активации GPR43, что приводило к G-белок ассоциированному каскаду внутриклеточных реакций, направленных на повышение ионов кальция в L-клетках [46-48]. Таким образом, в настоящее время можно предположить, что бутират-зависимая активация GPR43 ассоциирована с синтезом инкретиновых гормонов, в то время как эффекты ацетата и пропионата на синтез ГПП-1 и ГИП еще предстоит выяснить.

Еще одним активным метаболитом КМ является H₂S. H₂S синтезируется как бактериями, которые участвуют в катаболизме цистеина (*Fusobacterium*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio* и *Enterobacter*), так и сульфатредуцирующими бактериями, такими как *Desulfovibrio*, *Desulfohalobium*, *Desulfotomaculum*. При этом доминантным родом является *Desulfovibrio*, который включает виды *D. piger* и *D. desulfuricans* [49].

H₂S — это биоактивный газ, который играет регулируемую роль в моторике ЖКТ, секреции и абсорбции клеток кишечника, пролиферации и дифференцировке

колоноцитов [50]. Более того, имеются данные, что H2S влияя на L-клетки, может потенцировать синтез ГПП-1 [50, 51]. В исследовании, проведенном Pichette J. и соавт., было показано, что через 4 недели кормления мышей пребиотико хондроитинсульфатом на фоне обогащения КМ сульфатредуцирующими бактериями, в особенности *D.piger*., отмечалось увеличение концентрации ГПП-1 в крови. Более того, в ходе данного исследования было обнаружено, что H2S-зависимая стимуляция секреции ГПП-1 происходила за счет фосфолирования митоген-активируемой протеинкиназы (путь p38 MAPK) и активации экзоцитоза ГПП-1, депонирующегося в L-клетках [52]. В настоящее время неизвестно, посредством активации каких клеточных рецепторов H2S регулирует процесс секреции инкретиновых гормонов, более того остается не до конца изучен механизм высвобождения ГПП-1 через путь p38 MAPK, однако полученные данные являются триггером изучения роли H2S в инкретиновом эффекте.

Также в процессе жизнедеятельности КМ, при бактериальном распаде триптофана образуется индол. Основными представителями КМ, ассоциированными с синтезом индола, являются *Lactobacillus*, *Bifidobacterium longum*, *Bacteroides fragilis*, *Parabacteroides distasonis*, *Clostridium bartlettii*, *E. hallii* [53]. Индол и его производные (индол-3-пропионат и индол-3-альдегид) участвуют в контроле барьерной функции кишечника, влияют на синтез противовоспалительных цитокинов (ИЛ-22), осуществляя иммунную функцию и защищая кишечный эпителий от патогенных микроорганизмов. Более того, индол является сигнальной молекулой для L-клеток, контролирующей синтез ГПП-1 [53]. Так, по данным Chimerel и соавт., кратковременное повышение концентрации индола в просвете кишечника ассоциировано с ингибированием К + каналов, расположенных на мембране L-клеток, и увеличением длительности потенциала действия, что в свою очередь опосредует усиленный транспорт ионов Ca^{2+} в клетку и стимулирует секрецию ГПП-1. С другой стороны, длительное воздействие индола на L-клетки замедляет выработку АТФ, блокируя НАДН-дегидрогеназу в митохондриях, что приводит к длительному и выраженному снижению секреции ГПП-1. Вероятнее всего оба этих процесса действуют параллельно друг другу, поддерживая ГПП-1 на определенном уровне [54].

Более того, имеются данные о влиянии ВЖК (дезоксихолевой и литохолевой) на синтез инкретинов. ВЖК образуются в толстом кишечнике за счет деконъюгации первичных желчных кислот (ПЖК) родами *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus*, относящимися к трем основным типам бактерий (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*) [55]. Образованные ВЖК дают эффект при связывании с рецептором желчных кислот 5 типа (TGR5) и с рецептором фарезиноида X (FXR) [56]. Предположительно, активация TGR5 связана с индукцией цАМФ-зависимого повышения уровня кальция в L-клетках и увеличения секреции ГПП-1 [57, 58, 59], в то время как активация FXR ассоциирована со снижением уровня ГПП-1 в крови [60]. Так, по данным Trabelsi и соавт., на примере трансгенных мышей VENUS, которые экспрессировали репортерные

гены FXR только в клетках, продуцирующих проглюкагон, показали, что активация FXR связана со снижением продукции и секреции ГПП-1 L-клетками за счет нарушения транскрипции гена проглюкагона (предшественник ГПП-1) и ингибирования процессов гликолиза и продукции АТФ в L-клетках кишечника [61]. Таким образом, активность TGR5 и FXR ассоциирована с разными эффектами по отношению к продукции и секреции инкретиновых гормонов. Важно, что наибольшей афинностью к FXR обладает хенодезоксихолевая кислота, которая является неконъюгированной ПЖК, тогда как наибольшим сродством с TGR5 обладают ВЖК (литохолевая и дезоксихолевая) [56], в связи с чем можно предположить, что концентрация ВЖК в толстом кишечнике напрямую связана с секрецией ГПП-1 и гомеостазом глюкозы в организме.

Роль кишечной микробиоты в нарушении синтеза инкретинов у пациентов с СД2

Изменение состава КМ у пациентов с СД2 возникает в результате уменьшения альфа-разнообразия и дисбаланса кишечных бактерий на родовом и видовом уровнях, что в свою очередь приводит к уменьшению синтеза КЦЖК, индола, H2S, ВЖК, участвующих в активации синтеза и секреции инкретиновых гормонов [62].

Важно отметить, что активные метаболиты КМ образуются в кишечнике под действием таких бактерий, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Desulfovibrio*, *Enterobacter*, *Coproccoccus*, *Eubacterium*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* [38-40, 49, 53, 55], которые, по данным большинства исследований, снижаются у пациентов с СД2 [44, 63, 64]. Так, по данным Zhang и соавт., у пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми отмечается снижение представленности *A.muciniphila*, *F.prausnitzii*, *Bacteroides* [44]. В исследовании Sedighi и соавт. *Bifidobacteria* значительно реже встречаются среди пациентов с СД2 по сравнению со здоровыми добровольцами [63]. Gurung и соавт. обобщили данные 42 исследований, оценивающих состав КМ у пациентов с СД2, и выявили, что такие роды бактерий, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Roseburia* и некоторые штаммы *Lactobacillus* отрицательно связаны с риском развития СД2, в то время как роды *Ruminococcus*, *Fusobacterium* и *Blautia* положительно ассоциированы с развитием углеводных нарушений [2].

Действительно, такие бактерии, как *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia*, *Roseburia* и *Lactobacillus* принимают активное участие в образовании КЦЖК, способствуют деконъюгации желчных кислот в толстом кишечнике до образования ВЖК, контролируют процесс образования индола из триптофана, что определяет их возможность косвенно участвовать в синтезе инкретиновых гормонов [53, 55]. Более того, перечисленные выше роды бактерий также участвуют в поддержании непроницаемости кишечного барьера для эндотоксинов и ЛПС, синтезируют противовоспалительные цитокины, поддерживают процессы дифференцировки и роста клеток кишечного эпителия, тем самым снижая риск развития системного воспаления, также являющегося

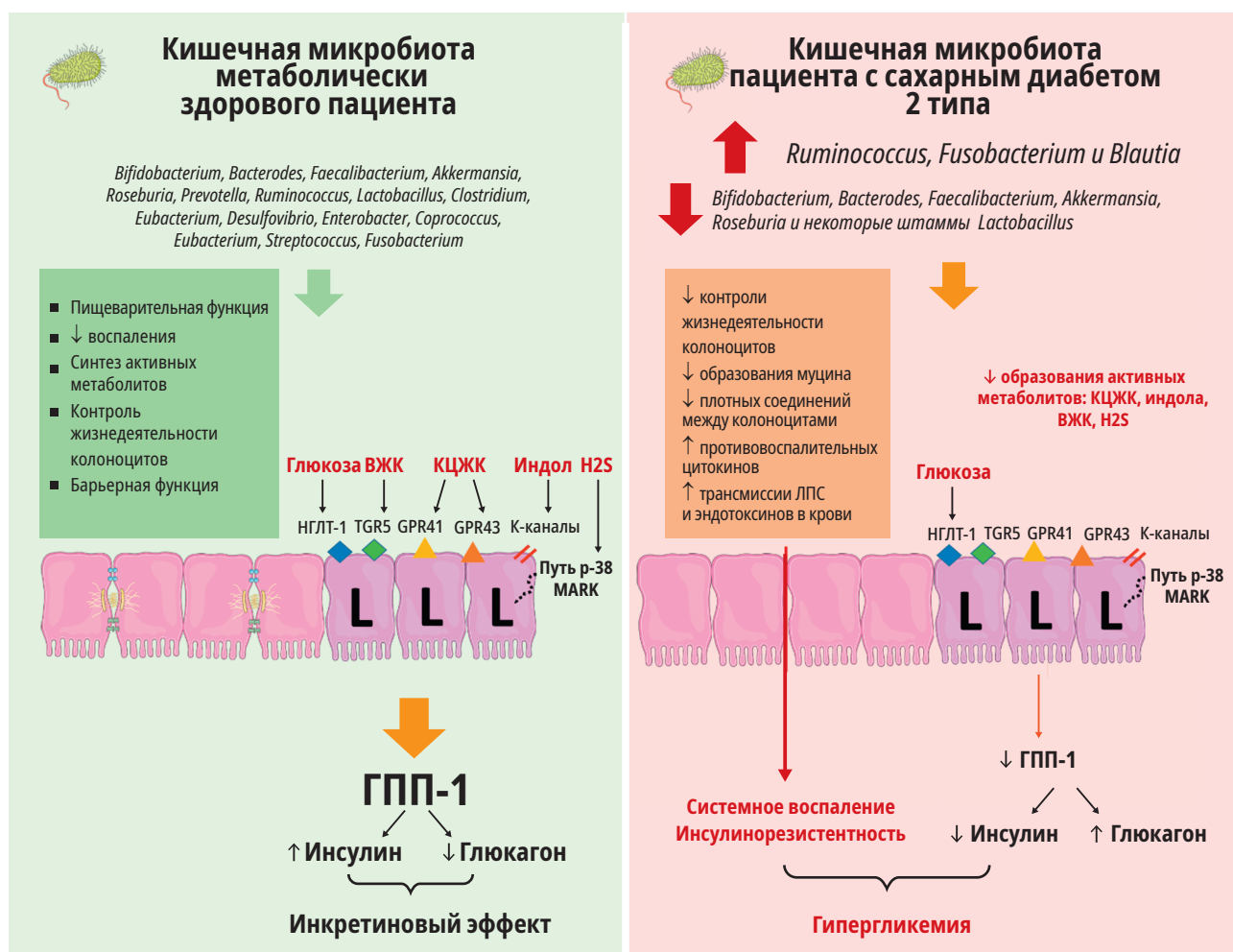


Рисунок 1. Сравнение влияния КМ на углеводный обмен метаболически здорового человека и пациента с СД2 [2, 39-41, 45, 50, 54, 56, 64, 65].

Figure 1. Comparison of the effect of CM on carbohydrate metabolism in a metabolically healthy person and a patient with T2DM [2, 39-41, 45, 50, 54, 56, 64, 65].

триггером развития углеводных нарушений [2, 65, 66]. Напротив, у пациентов с СД2 на фоне повышения *Fusobacterium nucleatum* и *Ruminococcus gnavus*, резко увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α). Одновременно с гиперпродукцией провоспалительных белков у пациентов с СД2 нарушается проницаемость кишечного барьера. Совокупность этих двух факторов приводит к тому, что ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ЛПС попадают в кровоток, приводя к развитию слабо выраженного системного воспаления [2]. Можно предположить, что провоспалительный потенциал у пациентов с углеводными нарушениями, который возникает при дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов, а также при снижении защитных механизмов КЦЖК по отношению к эпителиальным клеткам кишечника, предопределяет распространение воспалительного процесса не только за пределы кишечника, но и на L-клетки и K-клетки кишечника, приводя к их дисфункции и снижению продукции и синтеза ГПП-1 и ГИП, соответственно.

Важно, что у пациентов с углеводными нарушениями наблюдаются как изменения в составе КМ, так и снижение концентрации инкретиновых гормонов в крови, что в совокупности с другими патогенетическими путями (хроническое воспаление, дисфункция β-клеток ПЖЖ, инсулинорезистентность и др.) определяют риск развития СД2. Сравнение влияния КМ на углеводный обмен метаболически здорового человека и пациента с СД2 представлено на рис. 1.

Инкретиновая терапия в лечении СД2: модуляция кишечной микробиоты

Приоритетность инкретиновой терапии у пациентов с СД2 объясняется патогенетической обоснованностью: при СД2 отмечается выраженное снижение инкретинового эффекта. По данным большинства опубликованных исследований, применение агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) и ингибиторов ДПП-4 (идДПП-4) у пациентов с СД2 связано не только с нормализацией уровня гликемии, но и с изменением состава КМ (табл.2).

Таблица / Table 2

Модуляция кишечной микробиоты на фоне лечения препаратами инкретинового ряда
Modulation of intestinal microbiota during treatment with incretin drugs

Исследование/ <i>Research</i>	Группа исследования / <i>Study group</i>	Исследуемый препарат / <i>Study drug</i>	Длительность лечения / <i>Duration of treatment</i>	Изменение состава КМ / <i>Change of Gutmicrobiota</i>
1. Olivares и соавт.[67]	Мыши C57BL / 6J с ожирением, вызван- ным диетой с избы- точным содержанием жиров и углеводов, n=27 <i>C57BL / 6J mice with obesity caused by a diet high in fat and carbohydrates, n = 27</i>	Вилдаглиптин/ <i>Vildagliptin</i>	8 недель / <i>8 weeks</i>	↑: <i>Lactobacillus</i> SPP ↓: <i>Oscillibacter</i> spp,
2. Zhang и соавт.[68]	Крысы Цукера с СД2 были разделены на 4 группы в зависи- мости от получаемой терапии, n=32 <i>Zucker rats with T2DM were divided into 4 groups depending on the therapy received, n = 32</i>	I группа: 0,9% NaCl, (n=8) II группа: Метформин, (n=8) III группа: Ситаглиптин, (n=8) IV группа: Акарбоза, (n=8) I group: 0.9% NaCl, (n = 8) II group: Metformin, (n = 8) III group: Sitagliptin, (n = 8) IV group: Acarbose, (n = 8)	4 недели/ <i>4 weeks</i>	Терапия Метформином и ситаглип- тином/ <i>Metformin and sitagliptin therapy</i> ↑: <i>Lactobacillus</i> Терапия акарбозой/ <i>Acarbose therapy:</i> ↑: <i>Ruminococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i>
3. ZhangQ и соавт.[69]	Крысы Sprague- Dawley с СД2, возник- шим на фоне диеты с избыточным содер- жанием жиров, n=24 <i>Sprague-Dawley rats T2DM on a high-fat diet n = 24</i>	Вилдаглиптин / <i>Vildagliptin</i>	12 недель / <i>12 weeks</i>	↑: <i>Streptococcus</i> ; <i>Bacteroides</i> ↓: <i>Oscillibacter</i> , <i>Ruminiclostridium_6</i> , <i>Anaerotruncus</i> , <i>Eubacterium_</i> <i>coprostanoligenes_group</i> , <i>Ruminococcace</i> , <i>Kurthia</i> , <i>Christensenellaceae_R_7_group</i> , <i>Prevotellaceae</i>
4. Zhang и соавт. [70]	Крысы Sprague-Dawley с ожирением и СД2, индуцированным ди- етой с избыточным содержанием жиров и углеводов, n=15 <i>Obese Sprague-Dawley rats with T2DM induced by a diet high in fat and carbohydrates, n = 15</i>	Ситаглиптин / <i>Sitagliptin</i>	12 недель / <i>12 weeks</i>	↑: <i>Roseburia</i> ↓: <i>Blautia</i>

Исследование / Research	Группа исследования / Study group	Исследуемый препарат / Study drug	Длительность лечения / Duration of treatment	Изменение состава КМ / Change of Gutmicrobiota
5. Paul M. Ryan PhD и соавт. [71]	Мыши C57BL / 6, ко- торые в течение 24 нед. получали корм с избыточным содер- жанием жиров. В течение последних 12 нед. Животные по- лучали CCT, n=42 <i>Mice C57BL / 6, which for 24 weeks. received food with an excess of fat. During the last 12 weeks. animals received CCT, n=42</i>	I группа: Метформин, (n=21) II группа: аналог вилдаглип- тина - PKF-275-055, (n=21) I group: <i>Metformin, (n = 21)</i> II group: <i>analogue of vildagliptin — PKF-275-055, (n = 21)</i>	12 недель / 12 weeks	Метформин / Metformin: ↑: Akkermansia, Parabacteroides, Christensenella PKF-275-055: ↑: Ruminococcus, Dorea
6. Zhao L. и соавт. [72]	Крысы с индуциро- ванным диетой СД2 и ожирением, n=32 <i>Rats with diet-induced type 2 diabetes and obesity, n = 32</i>	Лираглутид / <i>Liraglutid</i>	12 недель / 12 weeks	↑: Clostridia ↓: вид Bacteroides
7. Qian Zhang и соавт. [73]	Крысы с индуциро- ванным диетой СД2 и ожирением, n=36 <i>Rats with diet-induced type 2 diabetes and obesity, n = 36</i>	I группа: контроль, (n=18) II группа: Лираглутид (n=18) I group: <i>control, (n = 18)</i> II group: <i>Liraglutide (n = 18)</i>	12 недель / 12 weeks	Терапия лираглутидом / Liraglutid therapy: ↑: Bacteroides_acidifaciens и Lachnoclostridium ↓: Prevotella и Ruminococcaceae
8. Qian Liu и соавт. [74]	Мыши с индуциро- ванным диетой СД2, n=40 <i>Mice with diet-induced type 2 diabetes, n = 40</i>	Лираглутид / <i>Liraglutid</i>	4 недели / 4 weeks	↑: Akkermansia, Romboutsia, norank_f_Bacteroidales_S24-7_group ↓: Klebsiella1, Anaerotruncus, Bacteroides, Lachnospiraceae_UCG-001, Lachnospiraceae_NK4A136_group
9. Moreira и соавт.[75]	Мыши с индуциро- ванным диетой СД2, n=17 <i>Diet-induced T2DM mice, n = 17</i>	Лираглутид / <i>Liraglutid</i>	12 недель/12 weeks	↑: Akkermansia muciniphila ↓: Proteobacteria

Исследование/ Research	Группа исследования / Study group	Исследуемый препарат / Study drug	Длительность лечения / Duration of treatment	Изменение состава КМ / Change of Gutmicrobiota
10. WangLi со- авт. [76]	Мыши с нормогликемией и гипергликемией, n=57 <i>Mice with normoglycemia and hyperglycemia, n = 57</i>	n=9 — нормогли- кемия, контроль/ <i>normoglycemia, control</i> n=10 — нормоглике- мия + саксаглиптин <i>/ normoglycemia + saxagliptin</i> n=10 — нормогли- кемия + лираглутид <i>/normoglycemia + liraglutide</i> n=9 — гипергли- кеми, контроль / <i>hyperglycemia, control</i> n=9 — гиперглике- мия + саксаглип- тин / <i>hyperglycemia + saxagliptin</i> n=9 — гиперглике- мия + лираглутид <i>/ hyperglycemia + liraglutide</i>	8 недель/ <i>8 weeks</i>	Изменения в составе КМ на фоне терапии лираглутидом мышей с гипергликемией по сравнению с нормогликемией/ <i>Changes in BM composition during liraglutide therapy in mice with hyperglycemia versus normoglycemia:</i> ↑: Turicibacter, Blautia, Lactobacillus. ↓: Erysipelotrichaceae Incertae Sedis, Marvinbryantia, Roseburia, Candidatus Arthomitus, Parabacteroides Изменения в составе КМ на фоне терапии саксаглиптином мышей с гипергликемией по сравнению с нормогликемией/ <i>Changes in BM composition during saxagliptin therapy in mice with hyperglycemia versus normoglycemia:</i> ↑: Turicibacter, Lactobacillus, Allobaculum ↓: Candidatus Arthomitus
11. Sandra Mrozinska и соавт.[77]	Пациенты с СД2, n=19. Пациенты с MODY-3, n=5 <i>Patients with type 2 diabetes, n = 19. Patients with MODY-3, n = 5</i>	I группа: Линаглиптин, n=9 II группа: препараты сульфо- нилмочевины, n=15 I group: Linagliptin, n = 9 II group: sulfonylurea preparations, n = 15	4 недели/ <i>4 weeks</i>	Изменения состава КМ на фоне терапии линаглиптином и пре- паратами сульфонилмочевины не наблюдалось / <i>No changes in gut microbiota composition were observed during therapy with linagliptin or sulfonylureas</i>
12. ZhangWan и соавт. [78]	Пациенты с СД2, n=37. <i>Patients with type 2 diabetes, n = 37</i>	I группа: Метформин, n=18 II группа: Лираглутид, n=19 I group: Metformin, n = 18 II group: Liraglutide, n = 19	6 недель / <i>6 weeks</i>	Метформин / Metformin: ↑: Sutterella, Dorea Лираглутид / Liraglutide ↑: Akkermansia и неизвестный род семейства Christensenellaceae / <i>Akkermansia and unknowngenus Christensenellaceae</i>
13. Shang и соавт. [79]	Пациенты с СД2, n=40 <i>Patients with type 2 diabetes, n = 40</i>	Лираглутид / <i>Liraglutide</i>	4 месяца / <i>4 months</i>	↑: Collinsella, Akkermansia и Clostridium на уровне рода/at the genus level; ↓: Clostridium на уровне семейства/ at the family level

Исследование/ Research	Группа исследования / Study group	Исследуемый препарат / Study drug	Длительность лечения / Duration of treatment	Изменение состава КМ / Change of Gutmicrobiota
14. Smits и соавт. [80]	Пациенты с СД2, ранее получавшие метформин или препараты сульфанилмочевины в течение как минимум 3 мес., которые были переведены на соответствующую терапию, n=51 <i>Patients with type 2 diabetes who previously received metformin or sulfonylureas for at least 3 months who were transferred to appropriate therapy, n = 51</i>	I группа: плацебо, n=17 II группа: Лираглутид, n=17 III группа: Ситаглиптин, n=17 I group: placebo, n = 17 II group: Liraglutide, n = 17 III group: Sitagliptin, n = 17	12 недель / 12 weeks	Изменений состава КМ по сравне- нию с группой плацебо на фоне те- рапии ситаглиптином или лираглу- тидом выявлено не было <i>Изменений состава КМ по сравне- нию с группой плацебо на фоне те- рапии ситаглиптином или лираглу- тидом выявлено не было</i>

Примечание: ↓ — снижение представленности бактерий в образцах стула; ↑ — увеличение представленности бак-
терий в образцах стула.

Note: ↓ — decrease in the presence of bacteria in stool samples; ↑ — increase in the presence of bacteria in stool samples.

Обращает на себя внимание закономерность повыше-
ния *Lactobacillus* [67, 68, 76] и *A. muciniphila* [74, 75,
78, 79] как на фоне терапии иДПП-4, так и на фоне тера-
пии арГПП-1. Несомненно, увеличение представленности
данных бактерий способствует улучшению метаболиче-
ских эффектов КМ. Так, действие отдельных штаммов
Lactobacillus сосредоточено на ферментации сложных
углеводов до образования КЦЖК и ВЖК, снижении ин-
сулинорезистентности периферических тканей за счет
увеличения экспрессии переносчиков глюкозы 4 типа
(GLUT-4), снижении активности альфа-гликозидаз [2, 66,
81]. В свою очередь деятельность *A. muciniphila* сосре-
доточена на защите кишечного эпителия за счет продукции
муцина и ГПП-2, поддержании непроницаемости кишеч-
ного барьера, образовании КЦЖК и окислении жирных
кислот [2, 65]. Также *Lactobacillus* и *A. muciniphila* кос-
венно связаны с функциональной активностью L-клеток
и K-клеток кишечника и синтезом инкретиновых гормо-
нов за счет эффектов КЦЖК, ВЖК и индола [2, 53, 55].

Таким образом, терапия иДПП-4 и арГПП-1 возможно
ассоциирована с улучшением состава КМ за счет увеличе-
ния концентрации бактерий, продуцирующих активные
метаболиты, эффекты которых в свою очередь направле-
ны на предотвращение развития системного метаболиче-
ского воспаления и поддержание синтеза инкретиновых
гормонов. Однако стоит отметить, что в настоящее время
в литературе имеется ограниченное количество исследо-
ваний, оценивающих модификацию КМ на фоне терапии
препаратами инкретинового ряда. Более того, имеющиеся
исследования в большинстве своем проведены на лабора-
торных животных или характеризуются малой выборкой
пациентов, в связи с чем сложно судить о закономерностях

в изменении состава КМ на фоне проводимого лечения.
Тем не менее полученные данные побуждают к проведе-
нию дальнейших исследований, направленных не только
на оценку характера изменения КМ на фоне проводимо-
го лечения, но и на изучение эффективности и безопасно-
сти ССТ, в том числе, препаратов инкретинового ряда, в
зависимости от исходного состава КМ. Данные результа-
ты, возможно, позволят определить индивидуальный под-
ход к пациентам с углеводными нарушениями в зависимо-
сти от состава КМ и разработать предсказательную модель
эффективности и безопасности основных групп сахарос-
нижающих препаратов (ССП).

Заключение

Абнормальная КМ и снижение инкретинового эффек-
та являются звеньями патогенеза СД2. Однако точные
механизмы, посредством которых развиваются наруше-
ния выработки ГПП-1, ГИП и инсулина у пациентов с из-
мененной КМ, в настоящее время не до конца известны.
Можно предположить, что более детальное изучение па-
тофизиологических аспектов влияния КМ и её активных
метаболитов на продукцию инкретиновых гормонов по-
зволит в будущем разработать новые подходы к старто-
вой терапии СД2 и внедрить новые классы препаратов,
действие которых будет ассоциировано с активацией ре-
цепторов, с которыми связываются активные метаболиты
КМ на поверхности L-клеток и K-клеток кишечника.
Примером таких препаратов могут служить агонисты ре-
цепторов TGR5, так как при активации данных рецепто-
ров ВЖК гипотетически должна увеличиваться секре-
ция ГПП-1. Таким образом, необходимы дальнейшие
исследования, посвященные изучению патогенетических

путей развития нарушений инкретинового эффекта у пациентов с измененным составом КМ на фоне углеводных нарушений, исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности ССТ в зависимости от исходного состава КМ, исследования, характеризующие

динамику изменений КМ в зависимости от получаемой ССТ и исследования, направленные на изучение взаимодействий активных метаболитов КМ со своими рецепторами на ЭЭК, что могло бы в будущем позволить разработать новые группы ССП.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510.
1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510.
2. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
2. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.051.
3. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y
3. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y
4. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *РМЖ*. 2017;25(17):1244-1247. eLIBRARY ID: 30397484
4. Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu., Tyakht A.V., Perfiliev A.V., et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *RMJ*. 2017;25(17):1244-1247. (In Russ.) eLIBRARY ID: 30397484
5. Schmidt TS, Matias Rodrigues JF, von Mering C. Ecological consistency of SSU rRNA-based operational taxonomic units at a global scale. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(4):e1003594. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003594
5. Schmidt TS, Matias Rodrigues JF, von Mering C. Ecological consistency of SSU rRNA-based operational taxonomic units at a global scale. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(4):e1003594. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003594
6. Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(1):73-8. DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f43a73
6. Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(1):73-8. DOI: 10.1097/MED.0b013e3282f43a73
7. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
7. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
8. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and When? *J Diabetes Investig*. 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):50-5. DOI: 10.1111/jdi.12466
8. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: Whether and When? *J Diabetes Investig*. 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):50-5. DOI: 10.1111/jdi.12466
9. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism*. 2019;96:46-55. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.04.014.
9. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism*. 2019;96:46-55. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.04.014
10. Howick K, Griffin BT, Cryan JF, Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):273. DOI: 10.3390/ijms18020273
10. Howick K, Griffin BT, Cryan JF, Schellekens H. From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food Intake Regulation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):273. DOI: 10.3390/ijms18020273
11. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м2. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):30-38. DOI: 10.14341/omet2018130-38
11. Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и индексом массы тела выше 35 кг/м2. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):30-38. DOI: 10.14341/omet2018130-38
12. Цыганкова О.В., Веретюк В.В., Аметов А.С. Инкретины сегодня: множественные эффекты и терапевтический потенциал. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):70-78. DOI: 10.14341/DM9841
12. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V., Ametov A.S. Incretins today: multiple effects and therapeutic potential. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):70-78. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9841
13. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):299-306. DOI: 10.14341/omet12457
13. Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oynotkinova O.S. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):299-306. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12457

14. Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:387. DOI: 10.3389/fendo.2018.00387
14. Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:387. DOI: 10.3389/fendo.2018.00387
15. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(2):492-8. DOI: 10.1210/jcem-63-2-492
15. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(2):492-8. DOI: 10.1210/jcem-63-2-492
16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29. DOI: 10.1111/dom.14496
16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 3:5-29. DOI: 10.1111/dom.14496
17. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019;128:94-105. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.04.010
17. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019;128:94-105. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.04.010
18. Pala L, Ciani S, Dicembrini I, Bardini G, Cresci B, et al. Relationship between GLP-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in different glucose tolerance conditions. *Diabet Med*. 2010;27(6):691-5. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03010.x
18. Pala L, Ciani S, Dicembrini I, Bardini G, Cresci B, et al. Relationship between GLP-1 levels and dipeptidyl peptidase-4 activity in different glucose tolerance conditions. *Diabet Med*. 2010;27(6):691-5. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03010.x
19. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Holst JJ, Tura A, et al. Insulin secretion and incretin hormones after oral glucose in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. 2004;53(5):624-31. DOI: 10.1016/j.metabol.2003.11.011
19. Rask E, Olsson T, Söderberg S, Holst JJ, Tura A, et al. Insulin secretion and incretin hormones after oral glucose in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. 2004;53(5):624-31. DOI: 10.1016/j.metabol.2003.11.011
20. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2020;100(1):171-210. DOI: 10.1152/physrev.00041.2018
20. Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2020;100(1):171-210. DOI: 10.1152/physrev.00041.2018
21. Röder PV, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One*. 2014;9(2):e89977. DOI: 10.1371/journal.pone.0089977
21. Röder PV, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One*. 2014;9(2):e89977. DOI: 10.1371/journal.pone.0089977
22. Tazoe H, Otomo Y, Karaki S, Kato I, Fukami Y, et al. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed Res*. 2009;30(3):149-56. DOI: 10.2220/biomedres.30.149
22. Tazoe H, Otomo Y, Karaki S, Kato I, Fukami Y, et al. Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. *Biomed Res*. 2009;30(3):149-56. DOI: 10.2220/biomedres.30.149
23. Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*. 1995;56(2):117-26. DOI: 10.1159/000201231
23. Herrmann C, Göke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion*. 1995;56(2):117-26. DOI: 10.1159/000201231
24. Ramracheya R, Chapman C, Chibalina M, Dou H, Miranda C, et al. GLP-1 suppresses glucagon secretion in human pancreatic alpha-cells by inhibition of P/Q-type Ca²⁺ channels. *Physiol Rep*. 2018;6(17):e13852. DOI: 10.14814/phy2.13852
24. Ramracheya R, Chapman C, Chibalina M, Dou H, Miranda C, et al. GLP-1 suppresses glucagon secretion in human pancreatic alpha-cells by inhibition of P/Q-type Ca²⁺ channels. *Physiol Rep*. 2018;6(17):e13852. DOI: 10.14814/phy2.13852
25. El K, Gray SM, Capozzi ME, Knuth ER, Jin E, et al. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Sci Adv*. 2021;7(11):eabf1948. DOI: 10.1126/sciadv.abf1948
25. El K, Gray SM, Capozzi ME, Knuth ER, Jin E, et al. GIP mediates the incretin effect and glucose tolerance by dual actions on α cells and β cells. *Sci Adv*. 2021;7(11):eabf1948. DOI: 10.1126/sciadv.abf1948
26. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-239. DOI: 10.12688/f1000research.20602.1
26. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-239. DOI: 10.12688/f1000research.20602.1
27. de Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia*. 2008;51(12):2263-70. DOI: 10.1007/s00125-008-1149-y
27. de Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. *Diabetologia*. 2008;51(12):2263-70. DOI: 10.1007/s00125-008-1149-y

28. Ahrén B, Carr RD, Deacon CF. Incretin hormone secretion over the day. *Vitam Horm.* 2010;84:203-20. DOI: 10.1016/B978-0-12-381517-0.00007-2
29. Tura A, Bagger JI, Ferrannini E, Holst JJ, Knop FK, et al. Impaired beta cell sensitivity to incretins in type 2 diabetes is insufficiently compensated by higher incretin response. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1123-1129. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.006
30. Tura A, Muscelli E, Gastaldelli A, Ferrannini E, Mari A. Altered pattern of the incretin effect as assessed by modelling in individuals with glucose tolerance ranging from normal to diabetic. *Diabetologia.* 2014;57(6):1199-203. DOI: 10.1007/s00125-014-3219-7
31. Knop FK, Vilsbøll T, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Inappropriate suppression of glucagon during OGTT but not during isoglycaemic i.v. glucose infusion contributes to the reduced incretin effect in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2007;50(4):797-805. doi: 10.1007/s00125-006-0566-z
32. Kozawa J, Okita K, Imagawa A, Iwahashi H, Holst JJ, et al. Similar incretin secretion in obese and non-obese Japanese subjects with type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(3):410-3. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.134
33. Laakso M, Zilinskaite J, Hansen T, Boesgaard TW, Vanttinen M, et al. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. *Diabetologia.* 2008;51(3):502-11. DOI: 10.1007/s00125-007-0899-2
34. Oh TJ, Kim MY, Shin JY, Lee JC, Kim S, et al. The incretin effect in Korean subjects with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(2):221-7. DOI: 10.1111/cen.12167
35. Yabe D, Kuroe A, Watanabe K, Iwasaki M, Hamasaki A, et al. Early phase glucagon and insulin secretory abnormalities, but not incretin secretion, are similarly responsible for hyperglycemia after ingestion of nutrients. *J Diabetes Complications.* 2015;29(3):413-21. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.12.010
36. Theodorakis MJ, Carlson O, Muller DC, Egan JM. Elevated plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide associates with hyperinsulinemia in impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1692-8. DOI: 10.2337/diacare.27.7.1692
37. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008;51(5):853-61. DOI: 10.1007/s00125-008-0951-x
38. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29-41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589
39. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: *Front Immunol.* 2019;10:1486.
28. Ahrén B, Carr RD, Deacon CF. Incretin hormone secretion over the day. *Vitam Horm.* 2010;84:203-20. DOI: 10.1016/B978-0-12-381517-0.00007-2
29. Tura A, Bagger JI, Ferrannini E, Holst JJ, Knop FK, et al. Impaired beta cell sensitivity to incretins in type 2 diabetes is insufficiently compensated by higher incretin response. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(12):1123-1129. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.10.006
30. Tura A, Muscelli E, Gastaldelli A, Ferrannini E, Mari A. Altered pattern of the incretin effect as assessed by modelling in individuals with glucose tolerance ranging from normal to diabetic. *Diabetologia.* 2014;57(6):1199-203. DOI: 10.1007/s00125-014-3219-7
31. Knop FK, Vilsbøll T, Madsbad S, Holst JJ, Krarup T. Inappropriate suppression of glucagon during OGTT but not during isoglycaemic i.v. glucose infusion contributes to the reduced incretin effect in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2007;50(4):797-805. doi: 10.1007/s00125-006-0566-z
32. Kozawa J, Okita K, Imagawa A, Iwahashi H, Holst JJ, et al. Similar incretin secretion in obese and non-obese Japanese subjects with type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(3):410-3. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.134
33. Laakso M, Zilinskaite J, Hansen T, Boesgaard TW, Vanttinen M, et al. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. *Diabetologia.* 2008;51(3):502-11. DOI: 10.1007/s00125-007-0899-2
34. Oh TJ, Kim MY, Shin JY, Lee JC, Kim S, et al. The incretin effect in Korean subjects with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(2):221-7. DOI: 10.1111/cen.12167
35. Yabe D, Kuroe A, Watanabe K, Iwasaki M, Hamasaki A, et al. Early phase glucagon and insulin secretory abnormalities, but not incretin secretion, are similarly responsible for hyperglycemia after ingestion of nutrients. *J Diabetes Complications.* 2015;29(3):413-21. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.12.010
36. Theodorakis MJ, Carlson O, Muller DC, Egan JM. Elevated plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide associates with hyperinsulinemia in impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1692-8. DOI: 10.2337/diacare.27.7.1692
37. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia.* 2008;51(5):853-61. DOI: 10.1007/s00125-008-0951-x
38. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29-41. DOI: 10.1111/1462-2920.13589
39. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277. Erratum in: *Front Immunol.* 2019;10:1486

40. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J.* 2014;8(6):1323-35. DOI: 10.1038/ismej.2014.14. Erratum in: *ISME J.* 2014;8(6):1352.
41. Bilotta AJ, Cong Y. Gut microbiota metabolite regulation of host defenses at mucosal surfaces: implication in precision medicine. *Precis Clin Med.* 2019;2(2):110-119. DOI: 10.1093/pcmedi/pbz008
42. Mishra SP, Karunakar P, Taraphder S, Yadav H. Free Fatty Acid Receptors 2 and 3 as Microbial Metabolite Sensors to Shape Host Health: Pharmacophysiological View. *Biomedicines.* 2020;8(6):154. DOI: 10.3390/biomedicines8060154
43. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(3):424-9. DOI: 10.1038/ijo.2014.153
44. Lee EY, Zhang X, Miyamoto J, Kimura I, Taknaka T, et al. Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway. *J Endocrinol.* 2018;239(3):267-276. DOI: 10.1530/JOE-18-0241
45. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(1):G53-G65. DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2017
46. Gérard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:29. DOI: 10.3389/fendo.2019.00029
47. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012;61(2):364-71. DOI: 10.2337/db11-1019
48. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009;58(7):1509-17. DOI: 10.2337/db08-1637
49. Blachier F, Andriamihaja M, Larraufie P, Ahn E, Lan A, Kim E. Production of hydrogen sulfide by the intestinal microbiota and epithelial cells and consequences for the colonic and rectal mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(2):G125-G135. DOI: 10.1152/ajpgi.00261.2020. Erratum in: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(4):G484.
50. Xiao A, Liu C, Li J. The Role of H2S in the Gastrointestinal Tract and Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1315:67-98. DOI: 10.1007/978-981-16-0991-6_4
51. Verbeure W, van Goor H, Mori H, van Beek AP, Tack J, van Dijk PR. The Role of Gasotransmitters in Gut Peptide Actions. *Front Pharmacol.* 2021;12:720703. DOI: 10.3389/fphar.2021.720703
52. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology.* 2017;158(10):3416-3425. DOI: 10.1210/en.2017-00391
53. Zhang LS, Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med.* 2016;8(1):46. DOI: 10.1186/s13073-016-0296-x
40. Reichardt N, Duncan SH, Young P, Belenguer A, McWilliam Leitch C, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J.* 2014;8(6):1323-35. DOI: 10.1038/ismej.2014.14. Erratum in: *ISME J.* 2014;8(6):1352.
41. Bilotta AJ, Cong Y. Gut microbiota metabolite regulation of host defenses at mucosal surfaces: implication in precision medicine. *Precis Clin Med.* 2019;2(2):110-119. DOI: 10.1093/pcmedi/pbz008
42. Mishra SP, Karunakar P, Taraphder S, Yadav H. Free Fatty Acid Receptors 2 and 3 as Microbial Metabolite Sensors to Shape Host Health: Pharmacophysiological View. *Biomedicines.* 2020;8(6):154. DOI: 10.3390/biomedicines8060154
43. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(3):424-9. DOI: 10.1038/ijo.2014.153
44. Lee EY, Zhang X, Miyamoto J, Kimura I, Taknaka T, et al. Gut carbohydrate inhibits GIP secretion via a microbiota/SCFA/FFAR3 pathway. *J Endocrinol.* 2018;239(3):267-276. DOI: 10.1530/JOE-18-0241
45. Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(1):G53-G65. DOI: 10.1152/ajpgi.00346.2017
46. Gérard C, Vidal H. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:29. DOI: 10.3389/fendo.2019.00029
47. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012;61(2):364-71. DOI: 10.2337/db11-1019
48. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes.* 2009;58(7):1509-17. DOI: 10.2337/db08-1637
49. Blachier F, Andriamihaja M, Larraufie P, Ahn E, Lan A, Kim E. Production of hydrogen sulfide by the intestinal microbiota and epithelial cells and consequences for the colonic and rectal mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(2):G125-G135. DOI: 10.1152/ajpgi.00261.2020. Erratum in: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(4):G484.
50. Xiao A, Liu C, Li J. The Role of H2S in the Gastrointestinal Tract and Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1315:67-98. DOI: 10.1007/978-981-16-0991-6_4
51. Verbeure W, van Goor H, Mori H, van Beek AP, Tack J, van Dijk PR. The Role of Gasotransmitters in Gut Peptide Actions. *Front Pharmacol.* 2021;12:720703. DOI: 10.3389/fphar.2021.720703
52. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology.* 2017;158(10):3416-3425. DOI: 10.1210/en.2017-00391
53. Zhang LS, Davies SS. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: opportunities for new therapeutic interventions. *Genome Med.* 2016;8(1):46. DOI: 10.1186/s13073-016-0296-x

54. Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep.* 2014;9(4):1202-8. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.032
55. Winston JA, Theriot CM. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2020;11(2):158-171. DOI: 10.1080/19490976.2019.1674124
56. Xie C, Huang W, Young RL, Jones KL, Horowitz M, et al. Role of Bile Acids in the Regulation of Food Intake, and Their Dysregulation in Metabolic Disease. *Nutrients.* 2021;13(4):1104. DOI: 10.3390/nu13041104
57. Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109138. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109138
58. Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, Dettlaff-Pokora A, Swierczynski J. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8698-8719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698
59. Parker HE, Wallis K, le Roux CW, Wong KY, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying bile acid-stimulated glucagon-like peptide-1 secretion. *Br J Pharmacol.* 2012;165(2):414-23. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x
60. Li P, Zhu L, Yang X, Li W, Sun X, et al. Farnesoid X receptor interacts with cAMP response element binding protein to modulate glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion by intestinal L cell. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):12839-12846. DOI: 10.1002/jcp.27940
61. Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, Ducastel S, Touche V, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nat Commun.* 2015;6:7629. DOI: 10.1038/ncomms8629
62. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog.* 2021;13(1):50. DOI: 10.1186/s13099-021-00446-0
63. Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog.* 2017;111:362-369. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.08.038
64. Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine.* 2019;66(3):526-537. DOI: 10.1007/s12020-019-02103-8
65. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;49:1-5. DOI: 10.1016/j.coph.2019.03.011
66. Gu Y, Wang X, Li J, Zhang Y, Zhong H, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun.* 2017;8(1):1785. DOI: 10.1038/s41467-017-01682-2
67. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, Beaumont M, Salazar N, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia.* 2018;61(8):1838-1848. DOI: 10.1007/s00125-018-4647-6
54. Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep.* 2014;9(4):1202-8. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.032
55. Winston JA, Theriot CM. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. *Gut Microbes.* 2020;11(2):158-171. DOI: 10.1080/19490976.2019.1674124
56. Xie C, Huang W, Young RL, Jones KL, Horowitz M, et al. Role of Bile Acids in the Regulation of Food Intake, and Their Dysregulation in Metabolic Disease. *Nutrients.* 2021;13(4):1104. DOI: 10.3390/nu13041104
57. Ma Q, Li Y, Li P, Wang M, Wang J, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109138. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109138
58. Kaska L, Sledzinski T, Chomiczewska A, Dettlaff-Pokora A, Swierczynski J. Improved glucose metabolism following bariatric surgery is associated with increased circulating bile acid concentrations and remodeling of the gut microbiome. *World J Gastroenterol.* 2016;22(39):8698-8719. DOI: 10.3748/wjg.v22.i39.8698
59. Parker HE, Wallis K, le Roux CW, Wong KY, Reimann F, Gribble FM. Molecular mechanisms underlying bile acid-stimulated glucagon-like peptide-1 secretion. *Br J Pharmacol.* 2012;165(2):414-23. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01561.x
60. Li P, Zhu L, Yang X, Li W, Sun X, et al. Farnesoid X receptor interacts with cAMP response element binding protein to modulate glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion by intestinal L cell. *J Cell Physiol.* 2019;234(8):12839-12846. DOI: 10.1002/jcp.27940
61. Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, Ducastel S, Touche V, et al. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nat Commun.* 2015;6:7629. DOI: 10.1038/ncomms8629
62. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog.* 2021;13(1):50. DOI: 10.1186/s13099-021-00446-0
63. Sedighi M, Razavi S, Navab-Moghadam F, Khamseh ME, Alaei-Shahmiri F, et al. Comparison of gut microbiota in adult patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Microb Pathog.* 2017;111:362-369. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.08.038
64. Zhao L, Lou H, Peng Y, Chen S, Zhang Y, Li X. Comprehensive relationships between gut microbiome and faecal metabolome in individuals with type 2 diabetes and its complications. *Endocrine.* 2019;66(3):526-537. DOI: 10.1007/s12020-019-02103-8
65. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;49:1-5. DOI: 10.1016/j.coph.2019.03.011
66. Gu Y, Wang X, Li J, Zhang Y, Zhong H, et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment. *Nat Commun.* 2017;8(1):1785. DOI: 10.1038/s41467-017-01682-2
67. Olivares M, Neyrinck AM, Pötgens SA, Beaumont M, Salazar N, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice. *Diabetologia.* 2018;61(8):1838-1848. DOI: 10.1007/s00125-018-4647-6

68. Zhang M, Feng R, Yang M, Qian C, Wang Z, et al. Effects of metformin, acarbose, and sitagliptin monotherapy on gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000717. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000717
69. Zhang Q, Xiao X, Li M, Yu M, Ping F, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184735. DOI: 10.1371/journal.pone.0184735
70. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora Disturbance during Progression of Glucose Intolerance and Effect of Sitagliptin: An Animal Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2093171. DOI: 10.1155/2016/2093171
71. Ryan PM, Patterson E, Carafa I, Mandal R, Wishart DS, et al. Metformin and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Differentially Modulate the Intestinal Microbiota and Plasma Metabolome of Metabolically Dysfunctional Mice. *Can J Diabetes*. 2020;44(2):146-155.e2. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.05.008
72. Zhao L, Chen Y, Xia F, Abudukerimu B, Zhang W, et al. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:233. DOI: 10.3389/fendo.2018.00233
73. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(1):34-44. DOI: 10.1177/1535370217743765
74. Liu Q, Cai BY, Zhu LX, Xin X, Wang X, et al. Liraglutide modulates gut microbiome and attenuates nonalcoholic fatty liver in db/db mice. *Life Sci*. 2020;261:118457. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118457
75. Moreira GV, Azevedo FF, Ribeiro LM, Santos A, Guadagnini D, et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *J Nutr Biochem*. 2018;62:143-154. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.009
76. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6:33251. DOI: 10.1038/srep33251
77. Mrozinska S., Gosiewski T., Sroka-Oleksiak A., Szopa M, Bulanda M., et al. The effect of linagliptin treatment on gut microbiota in patients with HNF1A-MODY or type 2 diabetes — a preliminary cohort study. *Clinical Diabetology*. 2019;8(6):263-270. DOI: 10.5603/DK.2019.0024
78. Wang Z, Saha S, Van Horn S, Thomas E, Traini C, Sathe G, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;1(1):e00009. DOI: 10.1002/edm2.9
79. Shang J, Liu F, Zhang B, Dong K, Lu M, et al. Liraglutide-induced structural modulation of the gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *PeerJ*. 2021;9:e11128. DOI: 10.7717/peerj.11128
80. Smits MM, Fluitman KS, Herrema H, Davids M, Kramer MHH, et al. Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(5):101223. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101223
81. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R167-77. DOI: 10.1530/EJE-14-0874
68. Zhang M, Feng R, Yang M, Qian C, Wang Z, et al. Effects of metformin, acarbose, and sitagliptin monotherapy on gut microbiota in Zucker diabetic fatty rats. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000717. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000717
69. Zhang Q, Xiao X, Li M, Yu M, Ping F, et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats. *PLoS One*. 2017;12(10):e0184735. DOI: 10.1371/journal.pone.0184735
70. Yan X, Feng B, Li P, Tang Z, Wang L. Microflora Disturbance during Progression of Glucose Intolerance and Effect of Sitagliptin: An Animal Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2093171. DOI: 10.1155/2016/2093171
71. Ryan PM, Patterson E, Carafa I, Mandal R, Wishart DS, et al. Metformin and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Differentially Modulate the Intestinal Microbiota and Plasma Metabolome of Metabolically Dysfunctional Mice. *Can J Diabetes*. 2020;44(2):146-155.e2. DOI: 10.1016/j.jcjd.2019.05.008
72. Zhao L, Chen Y, Xia F, Abudukerimu B, Zhang W, et al. A Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Lowers Weight by Modulating the Structure of Gut Microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:233. DOI: 10.3389/fendo.2018.00233
73. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(1):34-44. DOI: 10.1177/1535370217743765
74. Liu Q, Cai BY, Zhu LX, Xin X, Wang X, et al. Liraglutide modulates gut microbiome and attenuates nonalcoholic fatty liver in db/db mice. *Life Sci*. 2020;261:118457. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118457
75. Moreira GV, Azevedo FF, Ribeiro LM, Santos A, Guadagnini D, et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *J Nutr Biochem*. 2018;62:143-154. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.07.009
76. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep*. 2016;6:33251. DOI: 10.1038/srep33251
77. Mrozinska S., Gosiewski T., Sroka-Oleksiak A., Szopa M, Bulanda M., et al. The effect of linagliptin treatment on gut microbiota in patients with HNF1A-MODY or type 2 diabetes — a preliminary cohort study. *Clinical Diabetology*. 2019;8(6):263-270. DOI: 10.5603/DK.2019.0024
78. Wang Z, Saha S, Van Horn S, Thomas E, Traini C, Sathe G, et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;1(1):e00009. DOI: 10.1002/edm2.9
79. Shang J, Liu F, Zhang B, Dong K, Lu M, et al. Liraglutide-induced structural modulation of the gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *PeerJ*. 2021;9:e11128. DOI: 10.7717/peerj.11128
80. Smits MM, Fluitman KS, Herrema H, Davids M, Kramer MHH, et al. Liraglutide and sitagliptin have no effect on intestinal microbiota composition: A 12-week randomized placebo-controlled trial in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(5):101223. DOI: 10.1016/j.diabet.2021.101223
81. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. Mechanisms in endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R167-77. DOI: 10.1530/EJE-14-0874

Информация об авторах

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, t.y.demidova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Лобанова Кристина Геннадьевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, miss.sapog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>

Короткова Татьяна Николаевна, заведующий лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии, Москва, Россия, ttisha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

Харчилава Лия Джаникоевна, клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, harchilava.lia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2954-395X>

Вклад авторов

Т.Ю. Демидова, Т.Н. Короткова — редактирование статьи и ее окончательное утверждение;

К.Г. Лобанова, Л.Д. Харчилава — поиск литературных источников, анализ материала, написание статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Tatiana Y. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia, miss.sapog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>

Kristina G. Lobanova, assistant of the department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia, miss.sapog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3656-0312>

Tatiana N. Korotkova, head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia, ttisha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

Liya D. Kharchilava, clinical resident of department of endocrinology medical faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia, harchilava.lia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2954-395X>

Contribution of the authors

T.Y. Demidova, T.N. Korotkova — editing the article and its final approval;

K.G. Lobanova, L.D. Kharchilava — search for literary sources, analysis of the material, writing an article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 17.10.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 17.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 17.01.2022

Обзор
УДК: 616.43
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-43-51>

Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа с позиций доказательной медицины

В.Д. Закиев¹, В.Р. Мустафина²

¹ ООО «Инпромед», Москва, Россия

² Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Закиев Вадим Дмитриевич, zakiev739@gmail.com

Аннотация. Согласно клиническим рекомендациям, проведение самоконтроля гликемии пациентами в настоящее время является важной составляющей лечения сахарного диабета 2 типа. Однако самоконтроль гликемии ассоциирован со значительными затратами. Возможно ли сократить использование самоконтроля гликемии с целью оптимизации затрат на лечение сахарного диабета? И если это возможно, то у каких пациентов? Так как, согласно исследованию United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), снижение уровня гликированного гемоглобина на каждый 1% приводит к снижению риска микрососудистых осложнений на 37% и макрососудистых осложнений на 14%, а также к снижению смертности, в статье преимущественно рассмотрено влияние самоконтроля на уровень гликированного гемоглобина в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: Самоконтроль, сахарный диабет, доказательная медицина, обзор.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Закиев В.Д., Мустафина В.Р. Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа с позиций доказательной медицины. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):43-51. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-43-51

Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus from the standpoint of evidence-based medicine

V. D. Zakiev¹, V. R. Mustafina²

¹ Limited liability company «Inpromed», Moscow, Russia

² V.V. Vinogradov Hospital, Moscow, Russia

Corresponding author: Vadim D. Zakiev, zakiev739@gmail.com

Abstract. According to clinical guidelines self-monitoring of blood glucose is a part of the treatment of type 2 diabetes mellitus. However, self-monitoring of glycemia is associated with significant costs. That's why the issue if there is a possibility to decrease the use of self-monitoring of blood glucose is actual. Since the United Kingdom Prospective Study (UKPDS) showed that every 1% decrease in glycated hemoglobin leads to a 37% decrease in the risk of microvascular complications and 14% decrease in the risk of macrovascular complications as well as it leads to a decrease in mortality, the article mainly examined the effect of self-monitoring on the level of glycated hemoglobin in various clinical situations.

Keywords: blood glucose self-monitoring, diabetes mellitus, evidence-based medicine. Review

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Zakiev V.D., Mustafina V.R. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus from the standpoint of evidence-based medicine. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):43-51. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-43-51

Введение

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», проведение самоконтроля гликемии пациентами в настоящее время является важной составляющей лечения сахарного диабета (СД) 2 типа наряду с диетотерапией, физической активностью и фармакологическим лечением [1]. Термин «самоконтроль» подразумевает учёт больными СД субъективных ощущений, уровня гликемии, глюкозурии, особенностей питания, физической активности и других

показателей с целью принятия самостоятельных терапевтических решений. В более узком смысле, это самостоятельное определение пациентами в условиях повседневной жизни уровня глюкозы в крови и поддержание этого показателя близким к целевому значению. Современные портативные тест-системы дают возможность людям с диабетом самостоятельно оценивать важнейшие параметры обмена веществ в условиях повседневной жизни с точностью, близкой к лабораторной [2], что имеет большое значение для подбора терапии. Самоконтроль — это

самостоятельный вклад больного в лечебный процесс, материал для совместного обсуждения с врачом, собственный опыт, основа для понимания пациентом течения заболевания и эффективности терапии [3].

В то же время лечение больного СД является большой финансовой нагрузкой для пациента и системы здравоохранения различных стран мира [4 – 9]. В России средние затраты на лечение одного больного СД 2 типа, согласно исследованию ФОРСАЙТ-СД2, составляют 279 609 рублей, из которых более 105 тыс. рублей — прямые медицинские затраты (табл. 1) [6]. Согласно проведённому нами расчёту, для обеспечения средствами самоконтроля (глюкометрами для лиц с впервые выявленным СД и тест-полосками всех пациентов) только пациентов СД2

типа города Москвы необходимо затратить 1,2 млрд рублей в год (рис. 1) [10]. В Великобритании Национальной службой здравоохранения на самоконтроль уровня глюкозы в 2011 году было затрачено 158 млн фунтов стерлингов, что составляет 21% от всех затрат на лечение СД, выписываемое врачами (prescribing costs) [11]. При этом программы, направленные на сокращение использования самоконтроля гликемии, могут уменьшить экономическое бремя СД. Например, одна из таких программ позволила бы сохранить 21,8 млн фунтов стерлингов [12]. Кроме значительных затрат, имеются данные о том, что самоконтроль ассоциирован с уменьшением качества жизни у пациентов с СД 2 типа, не получающих инсулин [13], однако не все авторы согласны с этим [14].

Таблица / Table 1
Средние затраты на 1 пациента СД 2 типа в России, согласно исследованию ФОРСАЙТ-СД2 [6]
Mean costs per 1 person with Type 2 Diabetes Mellitus in Russia according to FORSIGHT-T2DM trial [6]

Виды затрат	Сумма, руб. / Amount, Rub.	%
Прямые медицинские затраты Direct medical costs	105 337	38
Прямые немедицинские затраты Direct non-medical costs	24 528	9
Непрямые (косвенные) затраты Indirect costs	149 754	54
Общие затраты Total costs	279 609	100

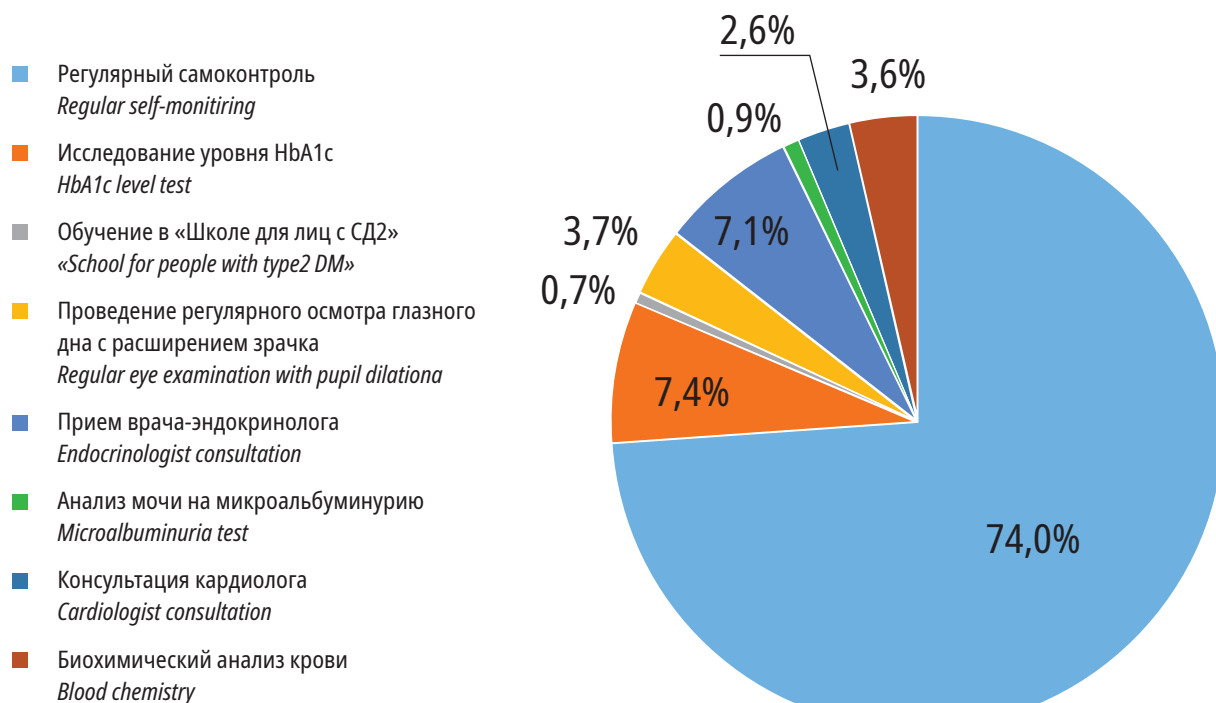


Рисунок 1. Структура затрат на профилактику осложнений СД 2 типа в г. Москве в 2016 г. [10]
Figure 1. Structure of costs for the prevention of Type 2 Diabetes Mellitus complications in Moscow in 2016 [10]

Таблица / Table 2

Результаты рандомизированных клинических исследований.
Results of randomized clinical trials

Автор, год публикации Author, year of publication	Количество пациентов Number of patients		Исходный уровень HbA1c Baseline HbA1c level		Уровень HbA1c в конечной точке HbA1c level at the end point		Продолжительность исследования Study duration	Средняя разница HbA1c по сравнению с исходным Mean HbA1c difference from baseline		Значимость отличия среднего изменения HbA1c по сравнению с исходным в группах (эффект самоконтроля) Significance of difference in average changes in HbA1c compared to baseline in groups (self-control effect)
	в группе самоконтроля Self-monitoring group	в контрольной группе Control group	в группе самоконтроля Self-monitoring group	в контрольной группе Control group	в группе самоконтроля Self-monitoring group	в контрольной группе Control group		в группе самоконтроля Self-monitoring group	в контрольной группе Control group	
Schwedes et al, 2002 [18]	113 чел.	110 чел.	8,47 ± 0,86	8,35 ± 0,75	7,47 ± 1,27%	7,81 ± 1,52%	6 месяцев	- 1,0 ± 1,08%	- 0,54 ± 1,41%	Разница между группами значима Difference significant (p = 0,0086)
Guerci et al, 2003 [19]	345 чел.	344 чел.	9,0 ± 1,3	8,9 ± 1,3	8,1 ± 1,6%	8,4 ± 1,4%	6 месяцев	- 0,88 ± 1,54%	- 0,60 ± 1,54%	Разница между группами значима Difference significant (p = 0,009)
Davidson et al, 2005 [20]	43 чел.	45 чел.	8,5 ± 2,2	8,4 ± 2,1	7,7% ± 1,6	7,8% ± 1,5	6 месяцев	- 0,8 ± 1,6%	- 0,6 ± 2,1 %	Разница между группами незначима Difference insignificant (p = 0,58)
Farmer et al, 2007 [21]	151 чел. – более интенсивный самоконтроль 150 чел. – менее интенсивный самоконтроль	152 чел.	7,53 ± 1,12 и 7,41 ± 1,02	7,49 ± 1,09	7,36 ± 1,05 и 7,28 ± 0,88	7,49 ± 1,20	12 месяцев	- 0,17 ± 0,73 % и - 0,14 ± 0,82 %	0,00 ± 1,02%	Разница между группами незначима Difference insignificant (p = 0,12)
Barnett et al, 2008 [22]	311 чел.	299 чел.	8,12 ± 0,89	8,12 ± 0,84	6,95 ± 0,97	7,20 ± 1,22	6 месяцев	- 1,15 ± 1,14%	- 0,91 ± 1,29%	Разница между группами значима Difference significant (p = 0,0265)

Автор, год публикации <i>Author, year of publication</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i>		Исходный уровень HbA1c <i>Baseline HbA1c level</i>		Уровень HbA1c в конечной точке <i>HbA1c level at the end point</i>		Продолжительность исследования <i>Study duration</i>	Средняя разница HbA1c по сравнению с исходным <i>Mean HbA1c difference from baseline</i>		Значимость отличия среднего изменения HbA1c по сравнению с исходным в группах (эффект самоконтроля) <i>Significance of difference in average changes in HbA1c compared to baseline in groups (self-control effect)</i>
	в группе самоконтроля <i>Self-monitoring group</i>	в контрольной группе <i>Control group</i>	в группе самоконтроля <i>Self-monitoring group</i>	в контрольной группе <i>Control group</i>	в группе самоконтроля <i>Self-monitoring group</i>	в контрольной группе <i>Control group</i>		в группе самоконтроля <i>Self-monitoring group</i>	в контрольной группе <i>Control group</i>	
O'Kane et al, 2008 [23]	96 чел.	88 чел.	8,8 ± 2,1%	8,6 ± 2,3%	6,9 ± 0,8%	6,9 ± 1,2%	12 месяцев	В исследовании не определялась разница HbA1c по сравнению с исходным	Разница в уровне HbA1c между группами через 12 мес. не значима <i>Difference in HbA1c levels between groups after 12 months. insignificant (p = 0,69)</i>	
N. Kleefstra et al, 2008 [24]	22 чел.	19 чел.	7,6 ± 0,5	7,7 ± 0,4	7,5 ± 0,8	7,5 ± 0,5	12 месяцев	- 0,1 ± 0,9	- 0,1 ± 0,8	Разница между группами незначима <i>Difference insignificant (p = 0,51)</i>
Harashima et al, 2012 [25]	46 чел. – группа самоконтроля из пальца 45 чел. – группа самоконтроля из ладони	46 чел.	7,25 ± 0,77% и 7,35 ± 0,7%	7,44 ± 0,74%	7,02 ± 0,59% и 7,19 ± 0,67%	7,75 ± 0,85%	6 месяцев	- 0,23 ± 0,10% и - 0,16 ± 0,06%	+ 0,31 ± 0,07%	Разница значима <i>Difference significant: - 0,54% (95%ДИ: - 0,77; - 0,31, p < 0,05) и - 0,48% (95%ДИ: - 0,69; - 0,29, p < 0,05).</i>
Young et al, 2017[26]	150 чел. – в группе без автоматических сообщений 142 чел. – в группе с автоматическими сообщениями	152 чел.	7,55 ± 1,10% и 7,61 ± 0,97%	7,52 ± 1,12%	7,49 ± 1,12% и 7,51 ± 1,13%	7,55 ± 1,24%	13 месяцев	- 0,05 ± 1,00% и - 0,10 ± 1,14%	+ 0,04 ± 1,12%	Разница незначима <i>Difference insignificant: - 0,05% (95%ДИ: - 0,27%; - 0,17%, p = 0,74) и - 0,09% (95%ДИ: - 0,31%; - 0,14%, p = 0,74)</i>

Возможно ли сократить использование самоконтроля гликемии с целью оптимизации затрат на лечение СД? Если возможно, то у каких пациентов? Так как, согласно исследованию United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на каждый 1% приводит к снижению риска макрососудистых осложнений на 37%, макрососудистых осложнений — на 14%, снижению смертности [15], а также к снижению риска гипогликемий у пациентов, принимающих пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) за исключением препаратов сульфонилмочевины и глинидов [16, 17]. В статье рассмотрено преимущественно влияние самоконтроля на уровень HbA_{1c}.

Обзор клинических исследований

Для ответа на вопрос о том, насколько самоконтроль уровня глюкозы у пациентов, получающих только пероральную сахароснижающую терапию, влияет на контроль гликемии с позиций доказательной медицины, нами была проанализирована литература не старше 2000 г. Было обнаружено 9 проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (табл. 2), 3 мета-анализа и 1 Кокрейновский обзор, а также 1 статья, посвящённая данным реальной клинической практике.

В шестимесячное исследование Schwedes et al., 2002 г., было включено 223 пациента с СД 2 типа, со значениями HbA_{1c} от 7,5 до 10%. Пациенты, получающие только диету или диету в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или метформином, были распределены на две группы: одна группа использовала устройство для мониторинга уровня глюкозы, вела дневник измерения уровня глюкозы, приёма пищи и получала консультирование; другая группа не была активно вовлечена в процесс самоконтроля, только консультировалась по вопросам питания и образа жизни. Выяснилось, что активное вовлечение в управление заболеванием, а также частый самоконтроль уровня глюкозы в крови снижал уровень HbA_{1c} на $1,0 \pm 1,08\%$ по сравнению с исходным против $0,54 \pm 1,41\%$ в контрольной группе ($p = 0,0086$) [18].

Исследование Guerçi et al., опубликованное в 2003 г., охватывало 689 пациентов с СД 2 типа, не получающих инсулинотерапию, в возрасте от 40 до 75 лет, с уровнем HbA_{1c} в пределах 7,5 – 11%. Пациенты были рандомизированы в группу мониторинга и контрольную группу. Они наблюдались каждые 6 недель в течение 6 месяцев. Пациенты в группе мониторинга получали одно и то же устройство для мониторинга гликемии и должны были выполнять не менее 6 анализов в неделю. Ведение пациентов было стандартизировано, включая лекарства, диету и физическую активность. В конечном итоге, HbA_{1c} был ниже в группе мониторинга ($8,1 \pm 1,6\%$) по сравнению с группой традиционного лечения ($8,4 \pm 1,4\%$, $p = 0,012$) при этом улучшения уровня гликемии происходило в основном в первые 3 месяца. Средняя разница уровня HbA_{1c} по сравнению с исходным в группе самоконтроля составила $-0,88 \pm 1,54\%$ и $-0,60 \pm 1,54\%$ в контрольной группе ($p = 0,009$) [19].

В исследование, проводившееся Davidson et al., 2005 г., было включено 88 пациентов с СД 2 типа, не получающих инсулин, также рандомизированных в группу мониторинга и группу контроля. Через 6 месяцев наблюдалось достоверное снижение уровня HbA_{1c} в обеих группах, однако его уровень в группах был схожим: $7,7 \pm 1,6\%$ в

группе самоконтроля ($p < 0,001$) и $7,8 \pm 1,5\%$ в контрольной группе ($p = 0,05$). При этом снижение достоверно не различалось между группами (группа мониторинга: $-0,8\%$ (95%ДИ: $-1,1; +0,6\%$); группа контроля: $-0,6\%$ (95%ДИ: $-1,1; +0,6\%$, $p = 0,58$) [20].

В исследовании Farmer et al., 2007 г., было включено 453 пациента, которые были разделены на три группы: контрольная группа (только контроль уровня HbA_{1c}), группа менее интенсивного самоконтроля (использование глюкометра и рекомендации интерпретации результатов с лечащим врачом) и группа более интенсивного самоконтроля (использование глюкометра, обучение по интерпретации результатов и применения полученных результатов на изменение диеты, физической активности и приверженности к терапии). Через 12 месяцев различия в уровне HbA_{1c} в трех группах не были достоверными (подробнее — см. табл. 2) [21].

В международном многоцентровом исследовании DINAMIC 1, опубликованном в 2008 г., приняли участие 610 пациентов, получавших гликлазид с модифицированным высвобождением. Пациентов наблюдали в течение 27 недель. Через 27 недель уровень HbA_{1c} был значительно ниже в группе самоконтроля ($8,12\% \pm 0,89\%$ до $6,95\% \pm 0,97\%$) по сравнению с контрольной группой ($8,12\% \pm 0,84\%$ до $7,20\% \pm 1,22\%$), различие в снижении уровня HbA_{1c} в группах статистически значимо ($p = 0,0265$). В обеих группах наиболее частым нежелательным событием была легкая и умеренная гипогликемия (8,7% и 7,0% пациентов в группе мониторинга и контрольной группе соответственно), при этом частота симптомной гипогликемии была ниже в группе мониторинга [22].

В исследовании ESMON продолжительностью 12 мес., проведённом в Северной Ирландии, также опубликованном в 2008 г., изучалось влияние самоконтроля глюкозы у пациентов не старше 70 лет ($n = 184$) с вновь диагностированным СД 2 типа, без терапии инсулином. Несмотря на то, что уровень HbA_{1c} достоверно снижался в каждой группе во всех трёхмесячных временных точках, не было достоверного различия между группой самоконтроля и контрольной группой ни в одной из временных точек, при этом самоконтроль был ассоциирован с увеличением уровня депрессии на 6%, по данным опросника благополучия (well-being questionnaire) [23].

В городе Зволле, Нидерланды, в рамках проекта ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care) проведено исследование, включившее 41 пациента с СД 2 типа, получавших пероральную сахароснижающую терапию. Было сформировано две группы, одна из которых включала контроль гликемии 4 раза в день 2 раза в неделю дополнительно к привычному лечению, а в контрольной группе пациенты не измеряли самостоятельно уровень глюкозы во время исследования. В результате исследования не отмечалось значительного уменьшения уровня HbA_{1c} как в группе самоконтроля, так и в контрольной группе. Такой результат, вероятно, связан не только с относительно небольшой выборкой, но и с тем, что в исследование изначально включались пациенты с умеренно контролируемым СД ($7,6 \pm 0,5\%$ в группе самоконтроля и $7,7 \pm 0,4\%$ в контрольной группе) и достаточно большим стажем заболевания [24].

Harashima et al. провели исследование SMBG-OHA (Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) Improves Glycemic

Control in Oral Hypoglycemic Agents), которое продолжалось 6 месяцев, в него были включены 137 пациентов с СД 2 типа, находящиеся на пероральной сахароснижающей терапии. Пациенты были распределены в три группы — группа отсутствия мониторинга, группа мониторинга гликемии из кончика пальца, группа мониторинга гликемии из ладони. Спустя 6 месяцев среднее значение HbA1c уменьшилось с $7,25 \pm 0,77\%$ до $7,02 \pm 0,59\%$ в группе самоконтроля из пальца ($p < 0,05$) и с $7,35 \pm 0,7\%$ до $7,19 \pm 0,67\%$ — в группе самоконтроля из ладони ($p < 0,05$). С другой стороны, среднее значение HbA1c достоверно увеличилось в группе контроля с $7,44 \pm 0,74\%$ до $7,75 \pm 0,85\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, самоконтроль из пальца и самоконтроль из ладони приводили к дополнительному уменьшению уровня HbA1c по сравнению с контрольной группой на — $0,54\%$ (95%ДИ: — $0,77$; — $0,31$, $p < 0,05$) и — $0,48\%$ (95%ДИ: — $0,69$; — $0,29$, $p < 0,05$) соответственно [25].

В 2015 г. Young et al. было опубликовано РКИ, в котором 450 пациентов с СД 2 типа без терапии инсулином были рандомизированы в три группы — группа без контроля гликемии, контроль гликемии один раз в сутки, группа контроля гликемии один раз в сутки с использованием автоматических сообщений через глюкометр. Через 12 месяцев значимого различия между уровнем HbA1c обнаружено не было, при этом уровень HbA1c остался примерно на том же уровне, что и был исходно (подробнее — см. табл. 2). Помимо этого, не было обнаружено статистически значимой разницы между качеством жизни пациентов, частотой таких нежелательных явлений, как частота гипогликемии [26].

Отдельно следует отметить другое исследование, проведенное в Нидерландах, в которое было включено 58 пациентов с СД 2 типа, использовавших пероральную сахароснижающую терапию и инсулин сверхдлительного действия один раз в сутки, при этом в исследование были включены только пациенты с удовлетворительным контролем HbA1C (не более $7,5\%$) на протяжении не менее 12 месяцев. Участникам необходимо было измерять гликемию перед основными приемами пищи, а также перед сном с различной частотой в зависимости от рандомизации в одну из трех групп: измерение 4-х точек гликемии 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели, или 1 раз в месяц. Исследование продолжалось 9 месяцев, по истечении которых не было обнаружено значимых различий в HbA1C в трёх группах. Таким образом, вопрос о частоте мониторинга гликемии у пациентов с СД 2 типа, принимающих инсулин сверхдлительного действия один раз в сутки, остаётся открытым [27].

Мета-анализ Welschen et al., опубликованный в 2005 г., включил 6 РКИ для оценки эффектов мониторинга уровня глюкозы крови у пациентов с диабетом 2 типа, которые не используют инсулин. Было обнаружено статистически значимое снижение HbA1c — на $0,39\%$ (95%ДИ: — $0,56\%$; — $0,21$) в пользу мониторинга по сравнению с контрольной группой [28].

Систематический обзор McIntosh et al, 2010 г., включил 9 РКИ, в котором сравнивался самоконтроль уровня глюкозы в крови с отсутствием самоконтроля среди пациентов, принимающих пероральную сахароснижающую лекарственную терапию, средняя разница между группой мониторинга и контрольной группой составила — $0,25\%$ (95%ДИ: — $0,36\%$; — $0,15\%$). Однако самоконтроль уровня глюкозы в крови не продемонстрировал преимуществ с точки зрения

качества жизни, удовлетворённости пациентов, предотвращения гипогликемии или долгосрочных осложнений диабета или снижения смертности [29].

Кокрейновский обзор, опубликованный в 2012 г., включил 12 РКИ (3259 пациентов со стажем СД 2 типа > 1 года) с продолжительностью наблюдения 6 – 12 мес.) показал, что самоконтроль достоверно снижает уровень HbA1C на $0,3\%$ (95%ДИ: — $0,4\%$; — $0,1\%$) по сравнению с контрольной группой при наблюдении в течение 6 месяцев у пациентов со стажем СД не менее 1 года, однако при наблюдении 12 месяцев эта разница не была достоверной. У пациентов с вновь диагностированным СД 2 типа без терапии инсулина самоконтроль статистически достоверно снижал уровень HbA1c на $0,5\%$ по сравнению с контрольной группой в течение 12 мес. Не было обнаружено доказательств влияния самоконтроля на удовлетворённость пациентов, их общее благополучие и качество жизни. Авторы обзора отмечали следующие недостатки исследований, включенных в обзор: небольшая продолжительность вмешательства, относительно небольшая выборка, низкое качество РКИ, открытый характер многих исследований [12].

Однако, в 2016 г. вышел обзор Zhu et al., который включил уже 15 РКИ (3383 пациента). В этом обзоре был показан положительный эффект самоконтроля уровня глюкозы не только в течение 6 месяцев, но и при наблюдении больше 12 месяцев у больных с вновь выявленным СД 2 типа, так и у больных со стажем. В подгруппе, где за пациентами наблюдали в течение 6 мес. (11 РКИ, 2249 пациентов), отмечалось достоверное снижение HbA1c — $0,36$ (95%ДИ: — $0,47$; — $0,25$). В подгруппе, где за пациентами наблюдали более 12 мес. (9 РКИ, 1358 пациентов), это снижение было выражено меньше — $0,28$ (95%ДИ: — $0,48$; — $0,08$). При этом анализ подгрупп показал, что у больных с вновь выявленным диагнозом самоконтроль более эффективно влияет на уровень гликированного гемоглобина, чем у пациентов со стажем заболевания больше года (— $0,54$ (95%ДИ: — $0,75$; — $0,33$) против — $0,28$ (95%ДИ: — $0,4$; — $0,17$). Таким образом, несмотря на сохраняющийся положительный эффект самоконтроля, с увеличением стажа заболевания этот эффект снижается [30].

С другой стороны, ретроспективный анализ данных 2988 пациентов с СД 2 типа, находящихся на ПСПП или диете, немецко-австрийской базы данных DPV-Wiss, отображающей реальную клиническую практику, показал что каждое дополнительное измерение уровня глюкозы в день при самоконтроле приводит к увеличению уровня HbA1c на $0,14\%$ ($p < 0,0001$) [31].

Заключение

Если для пациентов на инсулине самоконтроль в первую очередь необходим для подбора дозы инсулина, то для тех пациентов, кто не получает инсулин, самоконтроль может использоваться для изменения образа жизни и диеты. Повидимому, самоконтроль влияет на психологическое состояние пациентов и их комплаенс. В онлайн-опросе более 500 пациентов СД 2 типа в Великобритании, 80% респондентов ответили, что самоконтроль уровня глюкозы позволяет им быть более уверенным, что их заболевание находится под контролем [32]. В то же время многие исследователи обращают внимание на то, что пациенты не знают, что делать с результатами самоконтроля при их отклонении от нормы [20, 26].

Данные рассмотренных выше РКИ и систематических обзоров свидетельствуют о том, что самоконтроль у пациентов СД 2 типа, находящихся только на пероральной сахароснижающей терапии, важен и необходим пациентам с вновь диагностированным СД или не проводившим ранее регулярного самоконтроля. С увеличением стажа заболевания положительный эффект самоконтроля, по-видимому,

уменьшается, что, вероятно, связано со снижением его психологического эффекта. Таким образом, у пациентов с длительным стажем диабета, достигших целевых значений HbA1c, проведение ежедневного самоконтроля может быть нецелесообразно и остаётся на усмотрение самого пациента и лечащего врача, в качестве альтернативного метода может быть использован контроль HbA1c каждые 3 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144. DOI: 10.14341/DM221S1
2. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1060-75. DOI: 10.1177/193229681200600510.
3. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Управление сахарным диабетом: организация и значение самоконтроля. *Трудный пациент*. 2009;7(10):41-46. eLIBRARY ID: 16908683
4. Peters ML, Huisman EL, Schoonen M, Wolffenbuttel BHR. The current total economic burden of diabetes mellitus in the Netherlands. *Neth J Med*. 2017;75(7):281-297. PMID: 28956787.
5. de Lagasnerie G, Aguadé AS, Denis P, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C. The economic burden of diabetes to French national health insurance: a new cost-of-illness method based on a combined medicalized and incremental approach. *Eur J Health Econ*. 2018;19(2):189-201. DOI: 10.1007/s10198-017-0873-y.
6. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С., Рафальский В.В., и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования ФОРСАЙТ-СД2. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):403-419. DOI: 10.14341/DM9278
7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46. DOI: 10.2337/dc12-2625.
8. Ulrich S, Holle R, Wacker M, Stark R, Icks A, et al. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012527. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012527.
9. Javanbakht M, Baradaran HR, Mashayekhi A, Haghdooost AA, Khamseh ME, et al. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in Iran. *PLoS One*. 2011;6(10):e26864. DOI: 10.1371/journal.pone.0026864.
10. Закиев В.Д. Стоимость профилактики осложнений сахарного диабета 2 типа. *Сборник тезисов XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых*. Москва: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2018 г.
11. National Prescribing Centre. Data focused commentary: type 2 diabetes: self-monitoring blood glucose 2012. Доступна по: http://www.npc.nhs.uk/therapeutics/cardio/diabetes_2/resources/dfc_self_monitoring_of_blood_glucose.pdf Ссылка активна на 10.12.2021.
12. Robson J, Smithers H, Chowdhury T, Bennett-Richards P, Keene D, et al. Reduction in self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: an observational controlled study in east London. *Br J Gen Pract*. 2015;65(633):e256-63. DOI: 10.3399/bjgp15X684421.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1s1):1-144. (in Russ.) DOI: 10.14341/DM221S1
2. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1060-75. DOI: 10.1177/193229681200600510.
3. Antsiferov M.B., Koteschkova O.M. Diabetes mellitus management: organization and importance of self-control. *Difficult patient*. 2009;7(10):41-46. (in Russ.) eLIBRARY ID: 16908683
4. Peters ML, Huisman EL, Schoonen M, Wolffenbuttel BHR. The current total economic burden of diabetes mellitus in the Netherlands. *Neth J Med*. 2017;75(7):281-297. PMID: 28956787.
5. de Lagasnerie G, Aguadé AS, Denis P, Fagot-Campagna A, Gastaldi-Menager C. The economic burden of diabetes to French national health insurance: a new cost-of-illness method based on a combined medicalized and incremental approach. *Eur J Health Econ*. 2018;19(2):189-201. DOI: 10.1007/s10198-017-0873-y.
6. Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y., Kolbin A.S., Rafalskiy V.V., et al. Cost-of-Illness Analysis of Type 2 Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (FORSIGHT-T2DM). *Diabetes mellitus*. 2017;20(6):403-419. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9278
7. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46. DOI: 10.2337/dc12-2625.
8. Ulrich S, Holle R, Wacker M, Stark R, Icks A, et al. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012527. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012527.
9. Javanbakht M, Baradaran HR, Mashayekhi A, Haghdooost AA, Khamseh ME, et al. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in Iran. *PLoS One*. 2011;6(10):e26864. DOI: 10.1371/journal.pone.0026864.
10. Zakiev V.D. Stoimost' profilaktiki oslozhnenij saharnogo diabeta 2 tipa. *Sbornik tezisev XIII Mezhdunarodnoj (XXII Vserossijskoj) Pirogovskoj nauchnoj medicinskoj konferencii studentov i molodyh uchenyh*, Moskva: FGBOU VO RNIMU im. N.I. Pirogova. Moscow, 2018. (In Russ.).
11. National Prescribing Centre. Data focused commentary: type 2 diabetes: self-monitoring blood glucose 2012. Available at: http://www.npc.nhs.uk/therapeutics/cardio/diabetes_2/resources/dfc_self_monitoring_of_blood_glucose.pdf Accessed at December 10, 2021
12. Robson J, Smithers H, Chowdhury T, Bennett-Richards P, Keene D, et al. Reduction in self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: an observational controlled study in east London. *Br J Gen Pract*. 2015;65(633):e256-63. DOI: 10.3399/bjgp15X684421.

13. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ*. 2008;336(7654):1177-80. DOI: 10.1136/bmj.39526.674873.BE.
14. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005060. DOI: 10.1002/14651858.CD005060.pub3.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015). *Сахарный диабет*. 2015;18(1):5-23. DOI: 10.14341/DM201515-23
17. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(7):405-14. DOI: 10.1055/s-2003-44287.
18. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G; SMBG Study Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(11):1928-32. DOI: 10.2337/diacare.25.11.1928.
19. Guerci B, Drouin P, Grangé V, Bougnères P, Fontaine P, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab*. 2003;29(6):587-94. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70073-3.
20. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med*. 2005;118(4):422-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.12.006.
21. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7611):132. DOI: 10.1136/bmj.39247.447431.BE.
22. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(12):1239-47. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00894.x.
23. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7654):1174-7. DOI: 10.1136/bmj.39534.571644.BE.
24. Kleefstra N, Hortensius J, Logtenberg SJ, Slingerland RJ, Groenier KH. Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC). *Neth J Med*. 2010;68(1):311-6. PMID: 20739728.
25. Harashima S, Fukushima T, Sasaki M, Nishi Y, Fujimoto S, et al. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) improves glycaemic control in oral hypoglycaemic agent (OHA)-treated type 2 diabetes (SMBG-OHA study). *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(1):77-84. DOI: 10.1002/dmrr.2363.
13. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, et al. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ*. 2008;336(7654):1177-80. DOI: 10.1136/bmj.39526.674873.BE.
14. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SD. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD005060. DOI: 10.1002/14651858.CD005060.pub3.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12. DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
16. Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Galstyan G.R., et al. Initiation and intensification of antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes mellitus: Update of Russian Association of Endocrinologists expert consensus document (2015). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):5-23. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM201515-23
17. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(7):405-14. DOI: 10.1055/s-2003-44287.
18. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G; SMBG Study Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(11):1928-32. DOI: 10.2337/diacare.25.11.1928.
19. Guerci B, Drouin P, Grangé V, Bougnères P, Fontaine P, et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabetes Metab*. 2003;29(6):587-94. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70073-3.
20. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med*. 2005;118(4):422-5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.12.006.
21. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7611):132. DOI: 10.1136/bmj.39247.447431.BE.
22. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(12):1239-47. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00894.x.
23. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7654):1174-7. DOI: 10.1136/bmj.39534.571644.BE.
24. Kleefstra N, Hortensius J, Logtenberg SJ, Slingerland RJ, Groenier KH. Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC). *Neth J Med*. 2010;68(1):311-6. PMID: 20739728.
25. Harashima S, Fukushima T, Sasaki M, Nishi Y, Fujimoto S, et al. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) improves glycaemic control in oral hypoglycaemic agent (OHA)-treated type 2 diabetes (SMBG-OHA study). *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(1):77-84. DOI: 10.1002/dmrr.2363.

26. Young LA, Buse JB, Weaver MA, Vu MB, Mitchell CM, et al. Glucose Self-monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):920-929. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1233.
27. Hortensius J, Kleefstra N, Landman GWD, Houweling BT, Groenier KH, et al. Effects of three frequencies of self-monitored blood glucose on HbA1c and quality of life in patients with type 2 diabetes with once daily insulin and stable control: a randomized trial. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):26. DOI: 10.1186/s13104-018-3138-7.
28. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1510-7. DOI: 10.2337/diacare.28.6.1510.
29. McIntosh B, Yu C, Lal A, Chelak K, Cameron C, et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin: a systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2010;4(2):e102-13. PMID: 21686299; PMCID: PMC3116681.
30. Zhu H, Zhu Y, Leung SW. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2016;6(9):e010524. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010524.
31. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(7):384-8. DOI: 10.1055/s-2006-924152.
32. Barnard KD, Young AJ, Waugh NR. Self monitoring of blood glucose - a survey of diabetes UK members with type 2 diabetes who use SMBG. *BMC Res Notes.* 2010;3:318. DOI: 10.1186/1756-0500-3-318.
26. Young LA, Buse JB, Weaver MA, Vu MB, Mitchell CM, et al. Glucose Self-monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):920-929. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1233.
27. Hortensius J, Kleefstra N, Landman GWD, Houweling BT, Groenier KH, et al. Effects of three frequencies of self-monitored blood glucose on HbA1c and quality of life in patients with type 2 diabetes with once daily insulin and stable control: a randomized trial. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):26. DOI: 10.1186/s13104-018-3138-7.
28. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1510-7. DOI: 10.2337/diacare.28.6.1510.
29. McIntosh B, Yu C, Lal A, Chelak K, Cameron C, et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin: a systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2010;4(2):e102-13. PMID: 21686299; PMCID: PMC3116681.
30. Zhu H, Zhu Y, Leung SW. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2016;6(9):e010524. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010524.
31. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(7):384-8. DOI: 10.1055/s-2006-924152.
32. Barnard KD, Young AJ, Waugh NR. Self monitoring of blood glucose - a survey of diabetes UK members with type 2 diabetes who use SMBG. *BMC Res Notes.* 2010;3:318. DOI: 10.1186/1756-0500-3-318.

Информация об авторах

Закиев Вадим Дмитриевич, врач-кардиолог консультативного отделения, общество с ограниченной ответственностью «Инпромед», Москва, Россия, zakiev739@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4027-3727>.

Мустафина Виолетта Рафаэлевна, врач-эндокринолог терапевтического отделения, Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова, Москва, Россия, violetta-mustafi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4298-0329>

Вклад авторов

В.Д. Закиев — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

В.Р. Мустафина — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about authors

Vadim D. Zakiev, cardiologist of consultative department, limited liability company «Inpromed», Moscow, Russia, zakiev739@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4027-3727>.

Violetta R. Mustafina, endocrinologist of Internal Medicine department, Moscow Department of Health V.V. Vinogradov Hospital, Moscow, Russia, violetta-mustafi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4298-0329>

Authors' contribution

Vadim D. Zakiev — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

Violetta R. Mustafina — review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Author declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 13.01.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 28.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 05.03.2022

Обзор
УДК: 616.452-53
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-52-64>

Молекулярная визуализация и радиотераностика опухолей надпочечников

Д.Д. Омельчук¹, М.В. Дегтярев², П.О. Румянцев³

¹Ориуэла, Испания

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Международный медицинский центр «СОГАЗ-Медицина», Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Румянцев Павел Олегович, pavelrum@gmail.com

Аннотация. Диагностика опухолей надпочечников улучшилась за последние десятилетия благодаря лабораторным исследованиям и методам анатомической визуализации (УЗИ, КТ, МРТ). В некоторых случаях данные методы позволяют отличить доброкачественную опухоль от злокачественной, а в комбинации с инвазивными методами точность такой диагностики варьируется в пределах от 80 до 100%. Однако в случаях, например, феохромоцитомы или альдостеромы инвазивное вмешательство небезопасно. Гибридные методы молекулярной визуализации, такие как однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещённые с КТ или МРТ, являются одновременно методами анатомической и функциональной (молекулярной) визуализации. Методы молекулярной визуализации являются неинвазивными и безопасными для пациентов, а полученная информация позволяет точнее определиться с активностью, прогнозом и тактикой лечения. Целью данного обзора стал анализ современных методов и алгоритмов молекулярной визуализации и радионуклидной терапии новообразований надпочечников. Методы — систематический обзор литературы на базе открытых литературных источников, в том числе собственного опыта. Стратификация полученных данных по механизму действия радиофармпрепаратов, доказательного опыта применения, а также сравнительный анализ эффективности и доступности методов молекулярной визуализации и радионуклидной терапии.

Ключевые слова: тераностика, молекулярная визуализация, опухоли надпочечников, феохромоцитома, альдостерома, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Омельчук Д.Д., Дегтярев М.В., Румянцев П.О. Молекулярная визуализация и радиотераностика опухолей надпочечников. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):52-64. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-52-64.

Personalized molecular visualization and radiotheranostics of adrenal tumors

Omelchuk D.D.¹, Degtyarev M.V.², Rumyantsev P.O.³

¹Orihuela, Spain

²National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

³International Medical Center «SOGAZ-Medicine», St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavel O. Rumyantsev, pavelrum@gmail.com

Annotation. The diagnosis of adrenal tumors has improved significantly over the past decades thanks to laboratory research and anatomical imaging techniques. In some cases, these methods make it possible to distinguish a benign tumor from a malignant one, and in combination with invasive methods, the accuracy of such diagnostics varies from 80 to 100%. However, in cases of pheochromocytoma, this invasive intervention can induce a hypertensive crisis. Hybrid molecular imaging techniques such as single-photon emission tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET), coupled with CT or MRI, have come to the rescue. Molecular imaging techniques are non-invasive and safe for patients, and the information obtained allows you to more accurately determine the optimal treatment tactics. Purpose: in our review, we will try to cover all modern and promising methods of molecular imaging of adrenal formations and radionuclide therapy, which constitute a new trend in the development of nuclear medicine in the world - radiotheranostics (radionuclide therapy based on radionuclide diagnostics). Methods: We conducted a systematic review of the literature obtained from the open databases Scopus and Pubmed describing the latest methods of radiotherapy of adrenal tumors. We then classified the findings based on mechanism of action, point of application, and relevance of radioactive tracers, comparing their effectiveness and availability.

Keywords: theranostics, molecular visualization, adrenal tumors, pheochromocytoma, SPECT, review.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Omelchuk D.D., Degtyarev M.V., Rumyantsev P.O. Personalized molecular visualization and radiotheranostics of adrenal tumors. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):52-64. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-52-64.

Введение

Диагностика опухолей надпочечников значительно улучшилась за последние десятилетия благодаря лабораторным исследованиям и методам анатомической визуализации (УЗИ, КТ, МРТ). По данным аутопсийных исследований, опухоли надпочечников встречаются более чем у 10% населения. Всё чаще они выявляются при обследовании «случайно» (так называемые инциденталомы) и требуют дифференциальной диагностики. Пациенты с образованиями более 1 см могут иметь клиническую манифестацию гиперкортицизма из-за избыточной секреции кортизола (в различных клинических сериях до 12% инциденталом), гиперальдостеронизма (до 7%) и надпочечниковой гиперандрогении (до 11%) или гиперфункции медуллярного слоя, проявляющейся повышенной секрецией катехоламинов (до 11%). Даже при субклиническом гиперкортицизме, как минимум 20% несекретирующих, по данным гормональных исследований, аденом надпочечников могут продуцировать глюкокортикоиды и давать тяжелые поздние осложнения [1].

Традиционно, когда имеется клиническое подозрение на патологию надпочечников, диагностический алгоритм начинается с лабораторных анализов гормонов с последующей визуализацией на УЗИ и методами кросс-секционной визуализации (КТ, МРТ). В некоторых случаях данные методы позволяют отличить доброкачественную опухоль от злокачественной, а в комбинации с тонкоигольной биопсией точность такой диагностики варьирует в пределах от 80 до 100%. Однако в случаях феохромоцитомы это инвазивное вмешательство может индуцировать возникновение гипертензивного криза.

На помощь пришли гибридные методы молекулярной визуализации, такие как однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), сопряжённые с КТ или МРТ. Методы молекулярной визуализации являются неинвазивными и безопасными для пациентов, а полученная информация позволяет точнее определиться с оптимальной тактикой лечения. В случае опухолей мозгового слоя надпочечников и хромаффинных опухолей вненадпочечниковой локализации (параганглиома, нейробластома) для диагностики с успехом применяются радиофармпрепараты (РФП) на основе метайодбензилгуанидина (МЙБГ), меченные ^{123}I или ^{124}I , а для лечения МЙБГ- ^{131}I HSA (Азедра, Progenics), а также РФП на основе соматостатин-рецепторных лигандов: диагностика с $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC, Тектритид (ОФЭКТ/КТ) или ^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/TOC (ПЭТ/КТ), а терапия ^{177}Lu -DOTA-TATE (Лютатера, AAA-Novartis). При синдроме Кушинга, альдостероме, андроген-синтезирующих опухолях применяется ОФЭКТ/КТ с ^{131}I -норхолестеролом (^{131}I -NP59), при подозрении на альдостерому — ПЭТ/КТ с ^{11}C -метомидатом (^{11}C -МТО) и ^{18}F -CXCR-4. Многообещающие результаты продемонстрированы при ПЭТ/КТ с ^{18}F – AldoView, селективного к детекции фермента альдостерон-синтазы (CYP11B2), гиперактивного при альдостероме. При подозрении на злокачественную природу опухоли (адренокортикальный рак) при диагностике используется ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ).

В обзоре мы попытаемся охватить все современные и перспективные методы молекулярной визуализации

образований надпочечников и радионуклидной терапии, которые составляют новый тренд развития ядерной медицины в мире — радиотераностику (радионуклидную терапию на основе радионуклидной диагностики).

Методы

Мы провели систематический обзор литературы, полученной из открытых баз данных Scopus и Pubmed, описывающей новейшие методы радиотераностики опухолей надпочечников. Затем мы классифицировали полученные данные на основе механизма действия, точки приложения и актуальности радиоактивных трейсеров, сравнив их эффективность и доступность.

123-МЙБГ и 131-МЙБГ (МетайодБензилГуанидин)

Метайодбензилгуанидин (МЙБГ) представляет собой аналог адренергического нейротрансмиттера норэпинефрина, который активно захватывается тканями с симпатической иннервацией (например, сердце, слюнные железы), а также опухолями нервной системы или нейроэндокринной природы, секретирующими транспортер эpineфрина. Захват МЙБГ нейроэндокринными клетками протекает по активному и пассивному механизму: активный захват МЙБГ обусловлен натрий-зависимым переносом трейсера через плазматическую мембрану симпатомедуллярных тканей, где, при содействии моноаминных транспортеров 1 и 2 типа, он накапливается в везикулах; пассивный захват представляет собой диффузию через плазмолемму [2]. В течение 24 часов после инъекции 50% РФП выделяется с мочой, а через 4 суток — уже около 90%, при условии нормальной работы почек. Наибольший захват МЙБГ опухолями наблюдается в интервале 24–96 часов после инъекции [3]. В 1994 г. препарат ^{131}I -МЙБГ, также называемый йобенгуан I-131, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) в качестве визуализирующего агента, а в 2008 г. ^{123}I -МЙБГ — как трейсер для визуализации опухолей, в частности, для первичных или метастатических феохромоцитом (ФХ) и нейробластом [4] (рис. 1).

К абсолютным противопоказаниям терапии с ^{131}I -МЙБГ относятся беременность, кормление грудью, терминальная стадия почечной недостаточности, предположительная продолжительность жизни менее 3 месяцев [2].

Для диагностики и лечения хромаффинных опухолей надпочечников и нейробластом используются преимущественно МЙБГ с йодом-123 и -131. ^{124}I -МЙБГ применяется для визуализации нейробластом, для повышения чувствительности за счет ПЭТ и дозиметрических исследований [5], однако может быть использован и для инструментальной диагностики ФХ [6]. Несмотря на более высокое качество и информативность ПЭТ с ^{124}I -МЙБГ, в сравнении с $^{123/131}\text{I}$ -МЙБГ его применение ограничено в связи с недостаточной оснащённостью медицинских центров [6,7].

При диагностике ФХ скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ отличается высокой специфичностью (>95%) при показателях чувствительности 77–90%, поэтому используется для верификации метастатической ФХ у пациентов с

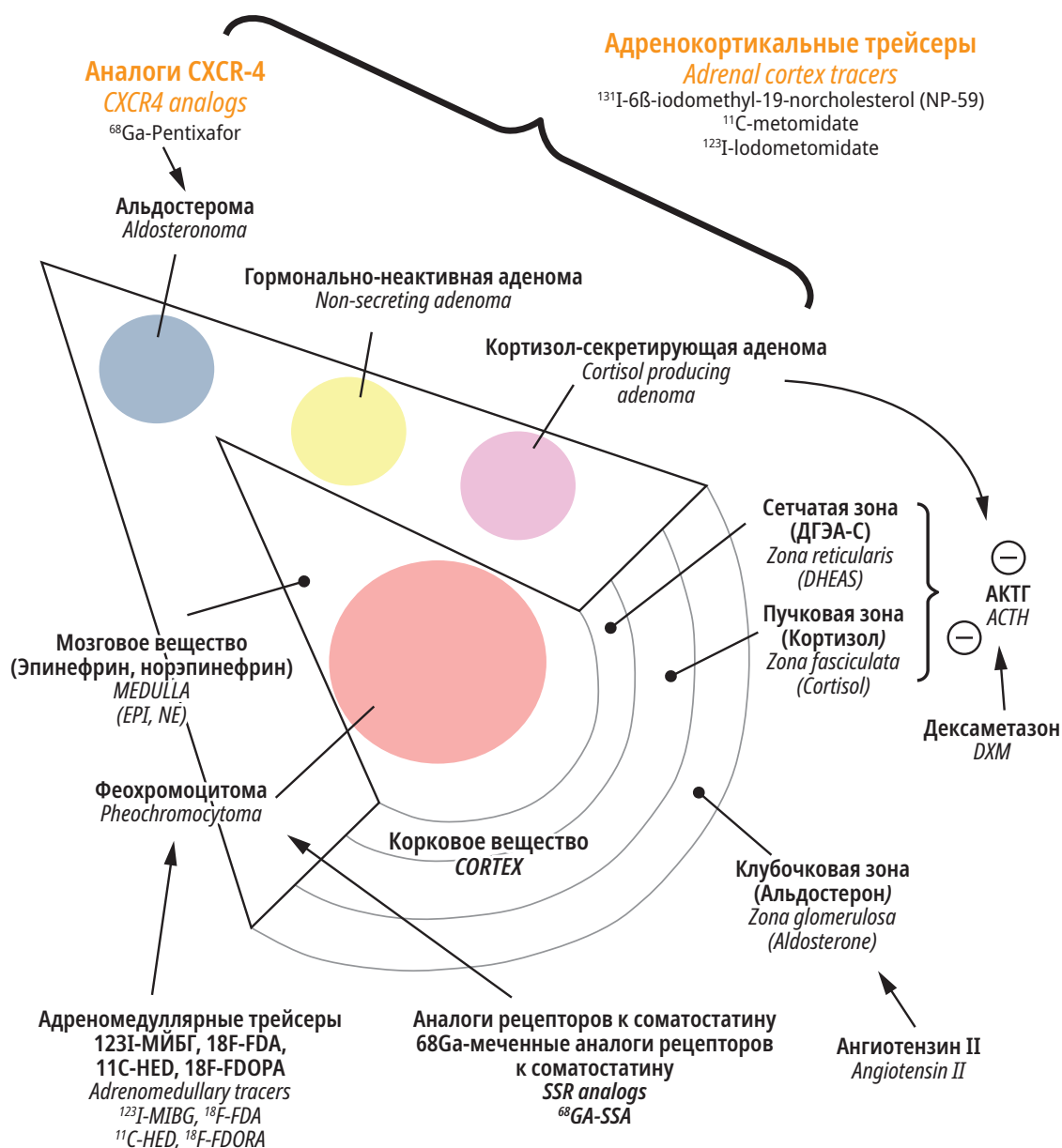


Рисунок 1. Применение трейсеров в зависимости от локализации и типа опухоли надпочечников (Адаптировано из Sundin et al: A Clinical Challenge: Endocrine and Imaging Investigations of Adrenal Masses. 2021)

Figure 1. Application of tracers depending on the location and type of adrenal tumor (Adapted from Sundin et al: A Clinical Challenge: Endocrine and Imaging Investigations of Adrenal Masses. 2021)

неинформативными результатами КТ и МРТ исследований, а также среди пациентов с наследственными или семейными формами заболевания [8]. ^{123}I -МИБГ также используется для диагностики и стадирования паранеоплазм (ПН), однако чувствительность скинтиграфии с МИБГ в этом случае значительно ниже (28–100%) в сравнении с ФХ [9]. Наличие SDHx-мутации значительно снижает чувствительность скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ при диагностике ПН (30,8% по сравнению с 61,5% для sstr-скинтиграфией и 46,2% при нативном КТ) [10]. При сравнении информативности ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -МИБГ и ПЭТ/

КТ с ^{68}Ga -DOTATATE уровень обнаружения НЭО надпочечников был выше у ^{68}Ga -DOTATATE (96,7% против 23,3% для ^{123}I -МИБГ) [11]. Данная корреляция сохраняется и при исследовании вненадпочечниковых ПН [12]. В настоящее время оптимальной тераностической концепцией ведения НЭО надпочечников считается визуализация обоими РПП: ^{68}Ga -DOTATATE и ^{123}I -МИБГ. Это определяет выбор тактики дальнейшей терапии: лечение ^{131}I -МИБГ в большей степени оправдано для ^{123}I -положительных опухолей [13–14]; в случае мозаичного захвата РПП опухолями вследствие гетерогенной

структуры может рассматриваться радиотаргетная терапия (^{131}I -МЙБГ HSA и ^{177}Lu -DOTATATE) наряду с лучевой терапией [15].

^{131}I -МЙБГ как бета- и гамма-эмиттер используется в качестве антиопухолевого препарата ПГ, ФХ и нейроэндокринных опухолей (НЭО). Согласно ряду исследований, частичный радиологический ответ развивается у 10–34% пациентов, а контроля заболевания достигают 30–92% пациентов [16]. При средней разовой дозе ^{131}I -МЙБГ, равной 5,8 ГБк (158 мКи), и суммарной дозе 18,1 ГБк (490 мКи) опухолевый ответ отмечается у 30% пациентов со злокачественной ФХ, гормональный ответ — у 46% и клиническое улучшение — у 76% [17]. В другом исследовании была изучена эффективность терапии ^{131}I -МЙБГ метастатических форм ПГ: разовая доза варьировалась от 492 до 1160 мКи, а суммарная — от 492 до 3191 мКи. Доля пациентов с достигнутым полным или частичным опухолевым ответом составила 22% в совокупности с 43% пациентов со стабилизацией заболевания. Средняя 5-летняя выживаемость составила 64% [18].

Одним из недостатков ^{131}I -МЙБГ является низкая концентрация радиоактивного йода: более 99% молекул МЙБГ не связаны с йодом-131, что снижает активность препарата (3,3 мКи/мг или 123,3 МБк/мг) [19]. Введение высоких активностей МЙБГ приводит к избыточной конкуренции за транспортер обратного захвата норэпинефрина и, как следствие, снижению обратного захвата катехоламинов, повышению их концентрации и потенциальному развитию жизнеугрожающих состояний (гипертонические кризы) [18]. В связи с этим был разработан МЙБГ высокой удельной активности (High Specific Activity, HSA MIBG), получаемый в результате запатентованной технологии твердофазного замещения Ultratrace. В отличие от привычного ^{131}I -МЙБГ данный РФП почти не содержит свободного йода-131 [3]. Более высокая концентрация йод-связанного МЙБГ позволила снизить дозу препарата, сохранив его противоопухолевую активность и значительно снизив частоту побочных эффектов [19–20].

При сравнении терапии ПГ с ^{131}I -МЙБГ и ^{177}Lu или ^{90}Y -меченными радиопептидами (пептидная рецепторная радионуклидная терапия, ПРРТ - PRRT) более высокие показатели опухолевого ответа и суммарной выживаемости отмечались в группе PRRT [21].

В последнее время активно изучается новый трейсер, который также может быть использован для терапии НЭО — ^{211}At метаастатобензилгуанидин (^{211}At -MABG). ^{211}At -MABG является альфа-эмиттером, разрушающим клетки опухоли с помощью цитотоксического действия альфа-излучения на генетический аппарат клетки. Глубина поражения ^{211}At не превышает 100 мкм, что снижает вероятность побочных эффектов и делает ^{211}At -MABG отличным кандидатом для таргетной радионуклидной терапии опухолей [22].

ПРРТ (Пептид-Рецепторная Радионуклидная Терапия)

Ранее скintiграфия с ^{111}In -пентетреотидом (Октреоскан) была основным методом визуализации НЭО с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Это было не очень удобно ввиду того, что индий-111 производится

на ректоре и его необходимо заказывать. В настоящее время для ОФЭКТ-визуализации в РФ доступен Тектро-тид ($^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC), который можно изготовить с использованием генератора технеция, всегда доступного в любой лаборатории радионуклидной диагностики. Для более высокого разрешения при поиске опухоли небольших размеров назначается ПЭТ/КТ ^{68}Ga -DOTATATE, NOC, TOC [23–24]. Для визуализации опухолей с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов наиболее эффективным ПЭТ трейсером является ^{68}Ga -DOTA-TATE (93% — доля обнаруженных образований), в сравнении с ^{18}F -DOPA (80%), ^{18}F -ФДГ (74%) и $^{123/131}\text{I}$ -МЙБГ скintiграфией (38%) [25]. Существует три разновидности ^{68}Ga -DOTA-SST — DOTATATE, DOTATOC и DOTANOC, — каждая из которых обладает высокой аффинностью к рецепторам соматостатина, однако, как наиболее эффективный, зарекомендовал себя ^{68}Ga -DOTATATE [26]. В исследовании Gild et al. чувствительность ^{68}Ga -DOTATATE ПЭТ/КТ составила 84% для ФХ и 100% для ПГ (рис.1) [27]. Более того, ^{68}Ga -DOTATATE ПЭТ/КТ более успешно визуализировал опухоли у SDHx-пациентов (96,2%), нежели ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ (91,4%) и $^{123/124}\text{I}$ -МЙБГ ОФЭКТ/КТ (30,4%) [28]. Согласно ряду исследований, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-SSA должна рассматриваться как первостепенный диагностический инструмент для визуализации ПГ головы и шеи, спорадических ФХ, SDHx-положительных случаев, внемозжечочковых ПГ и метастатических ПГ и ФХ [25, 29–36]. ^{68}Ga -DOTATATE играет важную роль в тераностике НЭО и, в частности, ФХ и ПГ, так его как высокий захват опухолью предполагает возможность успешной ПРРТ на основе изотопов лютеция-177 и иттрия-90. Согласно одному из исследований, визуализация ^{68}Ga -DOTATATE привело к коррекции терапии 60% пациентов [37–38].

Другим препаратом для ПРРТ, более редко используемым на практике, является ^{68}Ga -DOTA-JR11. В 2019 г. было опубликовано первое исследование на людях, доказавшее его безопасность и работоспособность среди пациентов с НЭО [49]. В другом исследовании ^{68}Ga -DOTA-JR11 был более эффективен в обнаружении метастазов в печени, в то время как ^{68}Ga -DOTATATE лучше визуализировал костные метастазы [40]. Существенным недостатком, ограничивающим применение ^{68}Ga -DOTA-JR11 в практике, является его более низкая аффинность ^{68}Ga -DOTA-JR11 к соматостатиновым рецепторам по сравнению с ^{177}Lu -DOTA-JR11, что снижает эффективность тераностической пары ^{68}Ga - ^{177}Lu -DOTA-JR11.

^{177}Lu -DOTATATE, ^{90}Y -DOTATOC более 20 лет используются для лечения НЭО, однако использование ^{177}Lu -DOTATATE для терапии НЭО не имело особой популярности ввиду небольшого количества исследований с основательной доказательной базой. В 2017 г. в исследовании NETTER-1 была доказана высокая эффективность ПРРТ в сравнении с октреотидом ЛАР без лютеция-177 [41]. В третьей фазе исследования в 2018 г. были получены конкордатные результаты, показавшие уровень риска летального исхода при ПРРТ на 60% ниже, чем в группе октреотида [42].

Иттрий-90 излучает бета-частицы, а лютеций-177 — бета- и гамма-излучение, которые действуют направленно на клетки, избыточно экспрессирующие рецепторы

соматостатина 2 типа. Оптимальными кандидатами на ПРПТ являются НЭО, визуализирующиеся с помощью препаратов аналогов рецепторов соматостатина, меченых изотопами галлия-68 или индия-111.

В исследовании Brabander et al. была проведена оценка эффективности терапии ^{177}Lu -DOTATATE среди более 600 пациентов с НЭО различной локализации: минимальная разовая доза составляла 3.7 ГБк (100 мКи) и суммарная доза — 27.8–29.6 ГБк (750–800 мКи). В итоге опухолевый ответ составил 39%, контроль заболевания — 92%, а выживаемость без признаков прогрессирования (PFS — progression free survival) — 29 месяцев [43].

По результатам последних исследований, изучавших эффективность ^{177}Lu -DOTATATE и ^{90}Y -DOTATOC в терапии ФХ и ПГ, частичный ответ на терапию наблюдался у 23–29% больных, стабилизация заболевания была отмечена у 50–91% при схожей итоговой суммарной дозе препарата [15, 44–45]. В исследовании Zandee et al. был получен широкий диапазон PFS в зависимости от типа опухоли: для парасимпатических ПГ он составил 91 месяц, для симпатических ПГ — 13 месяцев, а для метастатических ФХ — 10 месяцев [46]. Различия в опухолевом ответе на терапию препаратами лютеция-177 и иттрия-90 не было обнаружено [47]. Одним из предикторов эффективности ПРПТ является высокий уровень максимального стандартизованного уровня захвата (SUVmax) ^{68}Ga -DOTATOC до начала терапии [48]. В настоящее время проходят исследования по применению новых лигандов для ПРПТ, в частности ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE — модификации DOTA-октреотата на основе голубого Эванса (Evans blue — EB) [49]. Данная модификация имеет более низкий клиренс, увеличенное время полураспада и вымывания из опухолевых тканей [50]. В исследовании Wang et al. была сравнена эффективность ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE в дозировке 0.66 ± 0.06 ГБк (17.8 ± 1.7 мКи) и ^{177}Lu -DOTATATE активностью 3.98 ± 0.17 ГБк (107.6 ± 4.6 мКи): через 3 месяца после терапии, несмотря на шестикратную разницу в активности препаратов, существенного различия в эффективности не наблюдалось, в то время как терапия ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE показала себя более безопасной, нежели ^{177}Lu -DOTATATE [51].

^{18}F -FDG (FluoroDeoxyGlucose)

ПЭТ/КТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) основан на разнице интенсивности метаболизма глюкозы между опухолевыми клетками и интактными тканями [52]. Изначально ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ использовалась для дифференциальной диагностики добро- и злокачественных образований различной локализации (с уровнем чувствительности 92–100%, специфичности 80–100%) [53–55]. ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ чаще всего используется в онкологии для визуализации, стадирования и мониторинга терапии. В частности, данный метод широко применяется в диагностике опухолей надпочечников для определения их функциональной активности [56]. Также проводился ряд исследований, оценивавших роль ^{18}F -ФДГ в оценке статуса гормональной активности инциденталом надпочечников [57–58]. Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике аденокортикального рака составляют около 90% и 93% соответственно, что является более высокими показателями в сравнении

с нативной инструментальной диагностикой [59]. Более того, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ является надёжным инструментом для постоперационного мониторинга больных с аденокортикальным раком [60].

Было продемонстрировано, что гормонально активные образования надпочечников характеризуются высоким захватом ^{18}F -ФДГ в сравнении с неактивными [55, 62–64], что открывает новые возможности РФП в оценке статуса как опухолей коры надпочечников, так и образований мозгового слоя [64–66]. На данный момент перед специалистами стоит задача в определении единой точки отсечения уровня захвата (SUVmax, Adrenal/Liver SUVmax) для дифференциальной диагностики между активными и неактивными опухолями коры надпочечников, и подобной точки для различия доброкачественных и злокачественных ФХ [67]. ^{18}F -ФДГ также может быть предиктором послеоперационного прогноза ФХ/ПГ: Patel et al показали, что большой метаболический объём (>35%) опухоли связан с плохим постоперационным биохимическим ответом опухоли [68].

Как упоминалось выше, главным достоинством ^{18}F -ФДГ является визуализация образований с высокой метаболической активностью. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ среди пациентов с RET/RAS/RAF/MAPK мутациями в свою очередь гораздо ниже, чем у ^{68}Ga -DOTATATE или ^{18}F -FDOPA, и достигает 40%. Низкая эффективность ^{18}F -ФДГ в подобных случаях связана с тем, что данные мутации слабо влияют на метаболизм глюкозы [64]. Невзирая на это, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ по-прежнему остается одним из самых популярных диагностических методов ввиду своей большей доступности и достаточной информативности, особенно на предоперационном этапе [69].

В последние годы активно развивается новое поколение time-of-flight (англ., TOF — подлётное время) ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, отличающееся более высоким опухолевым захватом РФП, большим T/L SUV соотношением [70].

^{18}F -FDOPA (DihydroxyPhenylAlanine)

^{18}F -FDOPA является синтетическим дериватом L-DOPA, предшественника катехоламинов [71]. ^{18}F -FDOPA попадает в нейроэндокринные клетки с помощью большого аминокислотного транспортера (LAT1/CD98), где метаболизируется декарбоксилазой ароматических аминокислот в ^{18}F -фтордопамин и ^{18}F -фторнорэпинефрин [72]. ^{18}F -FDOPA доказал свою эффективность в визуализации ФХ, однако, как и в случае с ^{18}F -ФДГ, единой точки отсечения SUVmax на данный момент нет. EARL (European Association of Research for Life) были предложен уровень SUV, разделяющий ФХ и аденомы надпочечников, но данных, подтверждающих его эффективность, на данный момент немного [73].

Одним из факторов, влияющих на вероятность обнаружения опухоли, является наличие/отсутствие определённых мутаций. Имеются данные, согласно которым частота обнаружения спорадических ФХ одинакова для ^{18}F -FDOPA и ^{68}Ga -DOTATATE [35], однако в исследовании Archier et al. ^{18}F -FDOPA имел большую чувствительность (100%), нежели ^{68}Ga -DOTATATE (90%) [74]. ФХ и ПГ, сочетающиеся с мутациями группы псевдогипоксии (SDHx, FH, VHL, EPAS1) лучше обнаруживаются при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE [76], в то время как опухоли с мутациями группы киназ (RET, NF1, MAX, HRAS) успешнее

визуализируются с помощью ^{18}F -FDOPA [76-77]. Согласно случаю, недавно представленному Terpe et al., ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA является более чувствительным методом в диагностике ФХ с мутацией MEN1, в сравнении с ^{123}I -МЙБГ и ^{18}F -ФДГ [78]. Таким образом, ^{18}F -FDOPA обладает наибольшей чувствительностью для экстракорткальных ПГ (особенно для ПГ головы и шеи), симпатических ПГ и первичных ФХ.

^{18}F -FDA (*FluoroDopAmine*)

^{18}F -FDA (^{18}F -фтордопамин) наряду с ^{11}C -HED (^{11}C -гидроксиэфедрин) являются наиболее специфичными трейсерами для хромоаффинных опухолей. Они доступны лишь в нескольких медицинских центрах в мире. Их главное назначение — визуализация первичных ФХ и симпатических ПГ. Как и ^{123}I -МЙБГ, ^{18}F -FDA нацелен на транспортер норэпинефрина, имея достаточно высокую чувствительность для первичных ПГ (77–100%) и их метастазов (77–90%) [79–81] и специфичность около 90% [80]. ^{18}F -FDA продемонстрировал свою большую аффинность к транспортеру норэпинефрина, что делает его более эффективным в визуализации ПГ в составе VHL-синдрома по сравнению с ^{123}I -МЙБГ ввиду сниженной продукции транспортера в опухолях с VHL-мутацией [82]. В случае первичных ФХ эффективность ^{18}F -FDA ПЭТ сопоставима с ПЭТ с ^{18}F -DOPA и ^{123}I -МЙБГ сцинтиграфией [83]. Большинство авторов рекомендуют использование ^{18}F -FDA ПЭТ/КТ для визуализации метастазов ФХ и ПГ, а также для визуализации ФХ и ПГ с SDHx и VHL-мутациями. В отсутствие ^{18}F -FDA рекомендовано использовать ^{18}F -FDOPA [79-80].

^{18}F -FLT (*FluoroThymidine*)

^{18}F -FLT (^{18}F -фтортимидин), в отличие от ^{18}F -ФДГ относится к трейсерам, захват которых отражает интенсивность пролиферации новообразований. Тимидин является нуклеозидом, используемым только в синтезе ДНК, и его захват тканями и метаболизм отражает процессы клеточной пролиферации [84]. Chalkidou et al. доказали корреляцию между индексом Ki-67 и уровнем захвата ^{18}F -FLT опухолями [85]. Ряд исследований отметили более низкую чувствительность ^{18}F -FLT ПЭТ/КТ для ПГ, высокодифференцированных НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы, а также первичного очага папиллярного рака щитовидной железы, по сравнению с ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, что, вероятно, связано с низкой пролиферативной активностью данных образований [86–88]. Blanchet et al. продемонстрировали подгруппу ФХ и ПГ с высоким индексом Ki-67 и метастазами низкой пролиферативной активности [89]. Низкий уровень захвата ^{18}F -FLT отражает низкую эффективность антипролиферативных препаратов среди подобных опухолей.

^{18}F -LMI1195

^{18}F -LMI1195 (фторбензилгуанидин) является новым МЙБГ-аналогом, также связывающимся с транспортером к норэпинефрину. Главной точкой приложения данного трейсера является визуализация симпатической иннервации сердца [90–91]. На данный момент нет масштабных исследований использования ^{18}F -LMI1195 для

визуализации ФХ и ПГ на людях, однако в мышинной модели он показал высокий и специфичный захват ФХ в составе MENX-синдрома, визуализируемый на ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -МЙБГ [92]. В исследовании на добровольцах в 2018 г. ^{18}F -LMI1195 показал высокую чувствительность в диагностике ФХ/ПГ [93]. ^{18}F -LMI1195 является потенциальной альтернативой ^{123}I -МЙБГ ввиду высокого захвата опухолью и качества изображений, однако необходимы дальнейшие исследования для его полной оценки как трейсера хромоаффинных опухолей.

^{131}I -NP-59 (*метилнорхолестерол*)

^{131}I -6-бета-йодометилнорхолестерол (NP-59) обладает высокой аффинностью к ткани коры надпочечников, однако планарная сцинтиграфия с NP-59, используемая с 1970-х гг., обладала низкой разрешающей способностью. С появлением ОФЭКТ/КТ в арсенале специалистов чувствительность визуализации альдостером резко возросла (81,8%) [94]. ОФЭКТ/КТ с NP-59 используется как альтернативный диагностический метод для верификации ПГА на ранней стадии заболевания, в том числе среди пациентов с атипичным и субклиническим течением (рис.1) [95–96], и может использоваться вместе с селективным венозным забором венозной крови (ССЗБК) или вместо ССЗБК в случае неинформативности или невозможности проведения последнего [94, 97]. В таблице 1 отображены факторы, способные повлиять на захват NP-59.

^{11}C -метомидат (*Methomidate*, МТО)

^{11}C -этомидат (^{11}C -ЕТО) и ^{11}C -метомидат (^{11}C -МТО) являются ингибиторами CYP11B1 (11-бета-гидроксилазы) и CYP11B2 (альдостерон-синтазы) — ферментов, участвующих в стероидогенезе альдостерона и кортизола, что обуславливает селективное накопление ^{11}C -ЕТО и ^{11}C -МТО в корковом слое надпочечников [99–100]. Впоследствии ^{11}C -МТО зарекомендовал себя как более специфичный и простой в создании трейсер [100].

Приём пациентами препаратов из группы ингибиторов стероидогенеза (метапирон, кетоконазол), а также некоторых химиотерапевтических препаратов (5-фторурацил, стрептозоцин, дихлорфенилдихлорэтан) может снизить захват ^{11}C -МТО как опухолями, так и корковым слоем надпочечников [101].

^{11}C -метомидат имеет аффинность как к нативной ткани коры надпочечников, так и к альдостерон-продуцирующей аденоме, однако разница в суммарном захвате РФП позволяет определить латерализацию при первичном гиперальдостеронизме (ПГА). Ряд исследований доказал преимущество ПЭТ с ^{11}C -метомидатом перед селективным забором венозной крови (ССЗБК) из надпочечниковых вен [102-103]. Однако Soinio et al. продемонстрировали более низкую чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{11}C -МТО в определении латерализации ПГА по сравнению с ССЗБК [104]. Одним из ограничений ПЭТ с ^{11}C -МТО в установлении латерализации ПГА является размер аденомы, так как при размере образования менее 1–1,5 см увеличивается частота ложноотрицательных результатов [105]. Предварительная терапия дексаметазоном считается одним из методов повышения эффективности ^{11}C -МТО ПЭТ, однако на данный момент не было получено однозначных данных, подтверждающих

Таблица / Table 1

**Влияние различных факторов на информативность молекулярной визуализации
альдостерон продуцирующих опухолей надпочечников (адаптировано из Prado-Wohlwend et al:
Functional imaging studies of the adrenal cortex. 2020) [98]**

*Influence of various factors on the information content of molecular imaging of aldosterone-producing adrenal tumors
(adapted from Prado-Wohlwend et al: Functional imaging studies of the adrenal cortex. 2020)*

Фактор <i>Factor</i>	Захват NP-59 <i>Effect on uptake of NP-59</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>
Спиронолактон <i>Spironolactone</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Блокирует рецепторы к альдостерону <i>Blocks the aldosterone receptor</i>
Кетоконазол <i>Ketoconazol</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Подавляет синтез и секрецию кортизола <i>Suppresses cortisol synthesis and secretion</i>
Диуретики и оральные контрацептивы <i>Diuretics and oral contraceptives</i>	Повышается <i>Increase</i>	Стимулируют секрецию ренина и ангиотензина <i>Stimulate renin-angiotensin secretion</i>
Глюкокортикостероиды <i>Glucocorticoids</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Подавляют синтез АКТГ* и кортизола <i>Suppress the synthesis of ACTH/cortisol</i> (used for suppression in hyperaldosteronism)
Препараты, снижающие уровень холестерина <i>Drugs which reduce hypercholesterolemia</i>	Повышается <i>Increase</i>	Стимулируют рецептор к ЛПНП* <i>Stimulate LDL receptor</i>
Гиперхолестеринемия (>400 мг/дл) <i>Hypercholesterolemia (> 400 mg/dL)</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Снижает активность рецептора к ЛПНП* <i>Reduce LDL receptor activity</i>
Антигипертензивные препараты (иАПФ, БРА-II)* <i>Antihypertensives (ACE inhibitors, ARA-II)</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Блокируют РААС* <i>Block the renin-angiotensin axis at different levels</i>
Экзогенный гиперкортицизм <i>Exogenous ACTH</i>	Повышается <i>Increase</i>	Подавляют гипоталамо-гипофизарно-надпо- чечниковую ось <i>Inhibit the hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>
Аминоглутетимид <i>Aminoglutetamide</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Ингибитор ароматазы, снижает продукцию половых гормонов <i>Nonsteroidal aromatase inhibitor, decreases production of sex hormones</i>
Метипрапон <i>Metopirone</i>	Повышается <i>Increase</i>	Ингибирует 11-бета-гидролиз в коре надпочечников <i>Inhibits 11-beta-hydroxylation in the adrenal cortex</i>

Примечание: *АПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА-II — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АКТГ — аденокортикотропный гормон; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Note: *ACE — Angiotensin-converting enzyme, ARA-II — Angiotensin II receptor antagonists, ACTH — Adrenocorticotrophic Hormone, LDL — Low density lipoprotein.

положительный эффект дексаметазона [102,103,105]. ССЗВК является дорогостоящим, инвазивным и высокотравматичным методом диагностики ПГА, эффективность которого во многом зависит от опыта хирурга и радиолога, поэтому необходимы дальнейшие исследования новых неинвазивных методов определения латерализации ПГА. В случае неинформативного или неудавшегося ССЗВК применение радиоактивных трейсеров для топической диагностики ПГА может кардинально изменить лечебную тактику в пользу радикального оперативного лечения вместо пожизненной комплексной калийсберегающей и антигипертензивной терапии [106–107].

Другим потенциальным применением ¹¹C-МТО является дифференциальная диагностика инциденталом [100, 108]. Как упоминалось ранее, повышенный захват ¹¹C-МТО наблюдается в ткани коры надпочечников и опухолях коры надпочечников ввиду повышенной активности CYP11B1. Сниженный захват отмечается в ФХ, кистах образований вненадпочечникового генеза (липома, метастазы других опухолей в надпочечники). Наибольший захват имел аденокортикальный рак (АКР) [109]. При сравнении с ¹⁸F-ФДГ, ¹¹C-МТО был более чувствителен в визуализации аденом коры надпочечников независимо от их функционального статуса.

Таблица / Table 2

Методы дифференциальной диагностики опухолей надпочечников
Methods for differential diagnosis of adrenal tumors

	Кортикостерома <i>Corticosteroma</i>	Альдостерома <i>Aldosteroma</i>	Феохромоцитома <i>Pheochromocytoma</i>	Адренокортикальный рак <i>Adrenocortical cancer</i>
Заболеваемость на 100 тыс. населения <i>Incidence per 100 000 population</i>	0,01– 0,2	960–4300	0,8–0,95	0,05–0,2
Частота по данным клинических и аутопсийных исследований <i>Incidence based on clinical and autopsy studies</i>	0–12%	0–7%	0–11%	0–6%
Дифференциальная лабораторная диагностика <i>Differential laboratory diagnosis</i>	Кортизол, АКТГ <i>Cortisol, ACTH</i>	Ангиотен- зин, ренин (соотношение) <i>Angiotensin, renin (Angiotensin to renin ratio)</i>	Метанефрины, нор- метанефрины в моче <i>Metanephtrines, normetanephtrines in urine</i>	Тестостерон, эстради- ол, DHEAS, 17-ОКС, андростендион, ЛГ, ФСГ, кортизол <i>Testosterone, estradiol, DHEAS, 17-OCS, androstenedione, LH, FSH, cortisol</i>
Нагрузочные тесты <i>Stress test</i>	Тест с дексаметазоном <i>dexamethasone suppression test</i>	Тест с натрие- вой нагрузкой Тест с физ. раствором Тест с флудро- кортизоном Тест с каптоприлом <i>salt-loading protocol fludrocortisone suppression test Captopril challenge test</i>	—	—
Методы морфологической (анатомической) визуализации <i>Methods of morphological (anatomi- cal) visualization</i>	МСКТ с контрастированием (оценка плотности опухоли по Хаунсфилду, в ед. НУ) МРТ с контрастированием УЗИ Селективный забор крови из надпочечниковых вен <i>MSCT with contrast (estimation of tumor density according to Hounsfield, in HU) MRI with contrast Ultrasound Selective blood sampling from the adrenal veins</i>			
Методы молекулярной визуализации (метод гибридной визуализации и РФЛП <i>Molecular imaging methods (hybrid and nuclear imaging)</i>	ОФЭКТ/КТ с ^{99m} Tc-НУНИС- ТОС (Тектротид) ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-DOTATATE	ОФЭКТ/КТ с NP-59 ПЭТ с 11C-МТО/ЕТО ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-Pentifax (CXCR-4)	ОФЭКТ/КТ с ¹²³ I-МЙБГ ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-DOTATATE ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-FDOPA ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-FDA	ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ ¹³¹ I-Metomidate ⁶⁸ Ga-FAPI-46 ⁶⁸ Ga-Pentixafor
Потенциальные варианты радио- фармацевтической терапии (при положительной скинтигра- фии с диагностическим РФЛП) <i>Potential options for radiopharmaceutical therapy (with positive scintigraphy with diagnostic radiopharmaceutical)</i>	⁶⁸ Ga-DOTATATE (Lutathera)	¹⁷⁷ Lu-Pentixather (CXCR-4)	¹³¹ I-МЙБГ (HSA, Azedra) ⁶⁸ Ga-DOTATATE (Lutathera)	¹³¹ I-Metomidate ¹⁷⁷ Lu-FAPI-46 ¹⁷⁷ Lu-Pentixather (CXCR-4)

*Производные этомидата и метомидата,
меченные ^{18}F и ^{123}I*

^{18}F -FETO является синтетическим дериватом ^{11}C -ETO [110]. На данный момент существует лишь несколько исследований, посвящённых потенциальной пользе ^{18}F -FETO в тераностике опухолей надпочечников. Erlandsson et al. продемонстрировали высокую аффинность ^{18}F -FETO к ткани и опухолям коры надпочечников [111]. Необходимое более детальное изучение данного трейсера.

Недавно Bongarzone et al. был синтезирован новый дериват ^{11}C -МТО, ^{18}F -FAMTO, in vivo показавший аналогичный другим дериватам захват на мышиной модели [112]. В настоящее время исследований на людях не проводилось.

Другой производный метомидата, ^{123}I -йодометомидат (^{123}I -IMTO) обладает аналогичной аффинностью к ткани и опухолям коры надпочечника (Hahner S, Sundin A. Metomidate-based imaging of adrenal masses. *Horm Cancer* 2011; 2: 348–353). Главным преимуществом ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -IMTO является его большая доступность, при сравнении с ПЭТ/КТ с ^{11}C -МТО, на фоне сопоставимой чувствительности (83%) и специфичности (86%) при визуализации опухолей адренокортикального происхождения [113].

^{18}F -Aldoview

Одним из недавно появившихся радиоактивных трейсеров, направленных на визуализацию альдостерон продуцирующих тканей, является ^{18}F -Aldoview [114]. ^{18}F -Aldoview представляет собой селективный лигандом к CYP11B2. На данный момент исследований на людях не проводилось. Потенциальной точкой приложения ПЭТ с ^{18}F -Aldoview является диагностика альдостерон продуцирующих аденом надпочечника в составе ПГА.

CXCR-4

CXCR-4 (С-Х-С хемокиновый рецептор 4) — это трансмембранный G-белок связанный рецептор, чья повышенная экспрессия наблюдается в

альдостерон-продуцирующих аденомах и конкордантна с повышенной экспрессией CYP11B2 [115]. ^{68}Ga -pentifaxor, лиганд CXCR-4 используется для визуализации злокачественных гематологических заболеваний и НЭО [116].

Ding et al. продемонстрировали высокую чувствительность (100%) и точность (92,3%) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -pentifaxor при исследовании, однако несколько сниженную специфичность (78,6%) [117]. Они также отметили различие в захвате РФП между альдостерон-продуцирующими аденомами и функционально неактивными аденомами надпочечника с максимальными значениями (SUVmax) 21.34 ± 9.41 и 6.29 ± 2.10 соответственно. Впоследствии при изменении точки отсечения SUVmax на 2,36, чувствительность и специфичность составили 100%. Эффективность ПЭТ/КТ ^{68}Ga -pentifaxor и ^{11}C -МТО в диагностике ПГА с поправкой на SUV одинакова, но непостоянный захват ^{11}C -МТО гиперплазией надпочечника и неактивными аденомами снижает его диагностическую ценность. К тому же для синтеза ^{11}C -МТО необходим циклотрон, а период полураспада составляет всего 20 мин. Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -pentifaxor представляется более выгодным и эффективным методом диагностики ПГА и альдостерон секретирующей гиперплазии надпочечников [117–118].

Заключение

Гибридные методы молекулярной визуализации, сопряжённые с КТ или МРТ, являются неинвазивными и безопасными для пациентов, а также обладают большей чувствительностью и специфичностью, что позволяет точнее определиться с оптимальной тактикой лечения. В зависимости от локализации и морфологии опухолей могут быть использованы радиофармпрепараты (РФП) на основе метайодбензилгуанидина (МИБГ), соматостатин-рецепторных лигандов, ^{131}I -норхолестерол (^{131}I -NP59), ^{11}C -метомидат (^{11}C -МТО) и его дериваты. Разработка новых методов молекулярной визуализации открывает новые перспективы в диагностике и терапии опухолей, расширяя возможности радиотераностики и персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(1):43–56. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8
2. Agrawal A, Rangarajan V, Shah S, Puranik A, Purandare N. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. *Br J Radiol.* 2018;91(1091):20180103. DOI: 10.1259/bjr.20180103
3. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med.* 2011;41(5):324–33. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.05.003
4. ECopy, Inc. - Food and Drug Administration [Internet]. [cited 2021Dec18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022290s000_ClinPharmR.pdf
5. Green M, Lowe J, Kadirvel M, McMahon A, Westwood N, et al. Radiosynthesis of no-carrier-added meta-[124I]iodobenzylguanidine for PET imaging of metastatic neuroblastoma. *J Radioanal Nucl Chem.* 2017;311(1):727–732. DOI: 10.1007/s10967-016-5073-1
6. Hartung-Knemeyer V, Rosenbaum-Krumme S, Buchbender C, Pöppel T, Brandau W, et al. Malignant pheochromocytoma imaging with [124I]mIBG PET/MR. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3833–4. DOI: 10.1210/jc.2012-1958
7. Cistaro A, Quartuccio N, Caobelli F, Piccardo A, Paratore R, et al. 124I-MIBG: a new promising positron-emitting radiopharmaceutical for the evaluation of neuroblastoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2015;18(2):102–6. DOI: 10.5603/NMR.2015.0024
8. Francis I.R., Mayo-Smith W.W. Adrenal Imaging. In: Hodler J., Kubik-Huch R., von Schulthess G. (eds) *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021*. IDKD Springer Series. Springer, Cham; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-75019-4_9
9. Mariani-Costantini R, editor. *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019. PMID: 31294937.
10. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E162–73. DOI: 10.1210/jc.2012-2975
11. Naji M, Zhao C, Welsh SJ, Meades R, Win Z, et al. 68Ga-DOTA-TATE PET vs. 123I-MIBG in identifying malignant neural crest tumours. *Mol Imaging Biol.* 2011;13(4):769–75. DOI: 10.1007/

- s11307-010-0396-8
12. Kroiss A, Shulkin BL, Uprimny C, Frech A, Gasser RW, et al. (68)Ga-DOTATOC PET/CT provides accurate tumour extent in patients with extraadrenal paraganglioma compared to (123)I-MIBG SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):33-41. DOI: 10.1007/s00259-014-2892-6
 13. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):487-501. DOI: 10.1111/cen.12341
 14. Rao D, van Berkel A, Piscaer I, Young WF, Gruber L, et al. Impact of 123 I-MIBG scintigraphy on clinical decision making in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;jc.2018-02355. DOI: 10.1210/jc.2018-02355. Epub ahead of print
 15. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Granberg D, Garske-Román U, et al. Favorable Outcome in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma Treated with 177Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):909. DOI: 10.3390/cancers11070909
 16. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1937-e1952. DOI: 10.1210/clinem/dgaa982
 17. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthey KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(11):648-58. DOI: 10.1007/BF03348026
 18. Gonias S, Goldsby R, Matthey KK, Hawkins R, Price D, et al. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4162-8. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3496
 19. Pryma DA, Chin BB, Noto RB, Dillon JS, Perkins S, et al. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity 131I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Nucl Med*. 2019;60(5):623-630. DOI: 10.2967/jnumed.118.217463
 20. Barrett JA, Joyal JL, Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. Comparison of high-specific-activity ultratrace 123/131I-MIBG and carrier-added 123/131I-MIBG on efficacy, pharmacokinetics, and tissue distribution. *Cancer Biother Radiopharm*. 2010;25(3):299-308. DOI: 10.1089/cbr.2009.0695
 21. Nastos K, Cheung VTF, Toumpanakis C, Navalkisoor S, Quigley AM, et al. Peptide Receptor Radionuclide Treatment and (131)I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol*. 2017;115(4):425-434. DOI: 10.1002/jso.24553
 22. Ohshima Y, Sudo H, Watanabe S, Nagatsu K, Tsuji AB, et al. Antitumor effects of radionuclide treatment using α -emitting meta-211At-astato-benzylguanidine in a PC12 pheochromocytoma model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):999-1010. DOI: 10.1007/s00259-017-3919-6
 23. Chauhan A, El-Khouli R, Waits T, Agrawal R, Siddiqui F, et al. Post FDA approval analysis of 200 gallium-68 DOTATATE imaging: A retrospective analysis in neuroendocrine tumor patients. *Oncotarget*. 2020;11(32):3061-3068. DOI: 10.18632/oncotarget.27695
 24. Srirajskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51(6):875-82. DOI: 10.2967/jnumed.109.066134
 25. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2019;60(3):369-376. DOI: 10.2967/jnumed.118.211706
 26. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, Caplin ME. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2013;54(3):364-72. DOI: 10.2967/jnumed.112.111724
 27. Gild ML, Naik N, Hoang J, Hsiao E, McGrath RT, et al. Role of DOTATATE-PET/CT in preoperative assessment of pheochromocytoma and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(2):139-147. DOI: 10.1111/cen.13737
 28. Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, Kong G, Akhurst TJ, et al. (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):22. DOI: 10.1186/s40644-016-0084-2
 29. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):3888-95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2751
 30. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1784-91. DOI: 10.1007/s00259-016-3357-x
 31. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI. *J Nucl Med*. 2016;57(2):186-91. DOI: 10.2967/jnumed.115.161018
 32. Janssen I, Chen CC, Zhuang Z, Millo CM, Wolf KI, et al. Functional Imaging Signature of Patients Presenting with Polycythemia/Paraganglioma Syndromes. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1236-1242. DOI: 10.2967/jnumed.116.187690
 33. Jha A, Ling A, Millo C, Gupta G, Viana B, et al. Superiority of 68Ga-DOTATATE over 18F-FDG and anatomic imaging in the detection of succinate dehydrogenase mutation (SDHx)-related pheochromocytoma and paraganglioma in the pediatric population. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):787-797. DOI: 10.1007/s00259-017-3896-9
 34. Jha A, de Luna K, Balili CA, Millo C, Paraiso CA, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Characteristics of SDHA-Related Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Oncol*. 2019;9:53. DOI: 10.3389/fonc.2019.00053
 35. Jha A, Ling A, Millo C, Chen C, Gonzales M, et al. 2019b Diagnostic performance of PET/CT utilizing 68Ga-DOTATATE, 18F-FDG, 18F-DOPA, and 18F-FDA, and anatomic imaging in the detection of sporadic primary pheochromocytoma - A comparative prospective study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019:439.
 36. Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, et al. A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1800-8. DOI: 10.1007/s00259-013-2548-y
 37. Herrmann K, Czernin J, Wolin EM, Gupta P, Barrio M, et al. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the management of neuroendocrine tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*. 2015;56(1):70-5. DOI: 10.2967/jnumed.114.148247
 38. McGowan A, An JY, Tanakchi S, Maruf M, Muthigi A, et al. Multiple Recurrent Paraganglioma in a Pediatric Patient with Germline SDH-B Mutation. *Urol Case Rep*. 2017;13:107-109. DOI: 10.1016/j.eucr.2017.03.017
 39. Krebs S, Pandit-Taskar N, Reidy D, Beattie BJ, Lyashchenko SK, et al. Biodistribution and radiation dose estimates for 68Ga-DOTA-JR11 in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):677-685. DOI: 10.1007/s00259-018-4193-y
 40. Zhu W, Cheng Y, Wang X, Yao S, Bai C, et al. Head-to-Head Comparison of 68Ga-DOTA-JR11 and 68Ga-DOTATATE PET/CT in Patients with Metastatic, Well-Differentiated

- Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study. *J Nucl Med.* 2020;61(6):897-903. DOI: 10.2967/jnumed.119.235093
41. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427
 42. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2578-2584. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.5865
 43. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617-4624. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743
 44. Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):13. DOI: 10.1186/s13550-019-0484-y
 45. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3278-3287. DOI: 10.1210/jc.2017-00816
 46. Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, Hofland J, Metselaar RM, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(1):45-53. DOI: 10.1530/EJE-18-0901
 47. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(6):718-727. DOI: 10.1111/cen.14106
 48. Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenbergs C, Reischl G, Müssig K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(3):289-300. DOI: 10.1016/j.diii.2013.07.006
 49. Lau J, Jacobson O, Niu G, Lin KS, Bénard F, Chen X. Bench to Bedside: Albumin Binders for Improved Cancer Radioligand Therapies. *Bioconjug Chem.* 2019;30(3):487-502. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00919
 50. Bandara N, Jacobson O, Mpoy C, Chen X, Rogers BE. Novel Structural Modification Based on Evans Blue Dye to Improve Pharmacokinetics of a Somatostatin-Receptor-Based Theranostic Agent. *Bioconjug Chem.* 2018;29(7):2448-2454. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00341
 51. Wang H, Cheng Y, Zhang J, Zang J, Li H, et al. Response to Single Low-dose ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE Treatment in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasm: A Prospective Pilot Study. *Theranostics.* 2018;8(12):3308-3316. DOI: 10.7150/thno.25919
 52. van Berkel A, Rao JU, Kusters B, Demir T, Visser E, et al. Correlation between in vivo ¹⁸F-FDG PET and immunohistochemical markers of glucose uptake and metabolism in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med.* 2014;55(8):1253-9. DOI: 10.2967/jnumed.114.137034
 53. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imparato C, et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(1):25-9. DOI: 10.2214/ajr.173.1.10397094
 54. Kim SJ, Lee SW, Pak K, Kim IJ, Kim K. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018;91(1086):20170520. DOI: 10.1259/bjr.20170520
 55. Ma G, Zhang X, Wang M, Xu X, Xu B, Guan Z. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of primary benign and malignant unilateral adrenal tumors. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(5):2013-2018. DOI: 10.21037/qims-20-875
 56. Claimon A, Tantranont N, Claimon T. ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography for preoperative planning in a rare case of hyperfunctional bilateral adrenocortical carcinoma and review of literatures. *World J Nucl Med.* 2020;19(3):301-305. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM_86_19
 57. Ecénarro-Montiel A, Baleato-González S, Santiago-Pérez MI, Sánchez-González J, Montesinos P, García-Figueiras R. Using the modified Dixon technique to evaluate incidental adrenal lesions on 3T MRI. *Radiologia (Engl Ed).* 2018;60(6):485-492. DOI: 10.1016/j.rx.2018.06.001
 58. Dong A, Cui Y, Wang Y, Zuo C, Bai Y. (18)F-FDG PET/CT of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(2):245-52. DOI: 10.2214/AJR.13.11793
 59. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Aupérin A, Caillou B, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):920-5. DOI: 10.1210/jc.2005-1540
 60. Ardito A, Massaglia C, Pelosi E, Zaggia B, Basile V, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the post-operative monitoring of patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):749-56. DOI: 10.1530/EJE-15-0707
 61. Papadakis GZ, Millo C, Stratakis CA. Benign hormone-secreting adenoma within a larger adrenocortical mass showing intensely increased activity on ¹⁸F-FDG PET/CT. *Endocrine.* 2016;54(1):269-270. DOI: 10.1007/s12020-016-0969-7
 62. Shimizu A, Oriuchi N, Tsushima Y, Higuchi T, Aoki J, Endo K. High [¹⁸F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. *Ann Nucl Med.* 2003;17(5):403-6. DOI: 10.1007/BF03006609
 63. Ansquer C, Scigliano S, Mirallié E, Taïeb D, Brunaud L, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(9):1669-78. DOI: 10.1007/s00259-010-1471-8
 64. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(9):700-8. DOI: 10.1093/jnci/djs188
 65. Tiwari A, Shah N, Sarathi V, Malhotra G, Bakshi G, et al. Genetic status determines ¹⁸F-FDG uptake in pheochromocytoma/paraganglioma. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(6):745-752. DOI: 10.1111/1754-9485.12620
 66. Kundu S, Kand P, Basu S. Comparative evaluation of iodine-131 metaiodobenzylguanidine and ¹⁸-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessing neural crest tumors: Will they play a complementary role? *South Asian J Cancer.* 2017;6(1):31-34. DOI: 10.4103/2278-330X.202556
 67. Kunikowska J, Matyskiel R, Toutounchi S, Grabowska-Derlatka L, Koperski L, Królicki L. What parameters for ¹⁸F-FDG PET/CT are useful in evaluation of adrenal lesions? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(12):2273-80. DOI: 10.1007/s00259-014-2844-1
 68. Patel D, Mehta A, Nilubol N, Dieckmann W, Pacak K, Kebebew E. Total ¹⁸F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume Is Associated With Postoperative Biochemical Response in Patients With Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Ann Surg.* 2016;263(3):582-7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001018
 69. Nockel P, El Lakis M, Gaitanidis A, Merkel R, Patel D, et al. Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Pheochromocytomas and Paragangliomas Allows for Precision Surgery. *Ann Surg.* 2019;269(4):741-747. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002671
 70. Koopman D, van Dalen JA, Stigt JA, Slump CH, Knollemas S, Jager PL. Current generation time-of-flight (¹⁸F)-FDG PET/CT provides higher SUVs for normal adrenal glands, while maintaining an accurate characterization of benign and malignant glands. *Ann Nucl Med.* 2016;30(2):145-52. DOI: 10.1007/s12149-015-1041-z

71. Chondrogiannis S, Marzola MC, Al-Nahhas A, Venkatanarayana TD, Mazza A, et al. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nucl Med Commun.* 2013;34(12):1141-9. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000008
72. Santhanam P, Taieb D. Role of (18) F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(6):789-98. DOI: 10.1111/cen.12566
73. Noordzij W, Glaudemans AWJM, Schaafsma M, van der Horst-Schrivers ANA, Slart RHJA, et al. Adrenal tracer uptake by 18F-FDOPA PET/CT in patients with pheochromocytoma and controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(7):1560-1566. DOI: 10.1007/s00259-019-04332-5
74. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(7):1248-57. DOI: 10.1007/s00259-015-3268-2
75. Taieb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(11):R627-R652. DOI: 10.1530/ERC-19-0165
76. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):1505. DOI: 10.3390/cancers11101505
77. Taieb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112-2137. DOI: 10.1007/s00259-019-04398-1
78. Tepede AA, Welch J, Lee M, Mandl A, Agarwal SK, et al. 18F-FDOPA PET/CT accurately identifies MEN1-associated pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:19-0156. DOI: 10.1530/EDM-19-0156. Epub ahead of print
79. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluorodeoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4757-67. DOI: 10.1210/jc.2009-1248
80. Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, et al. Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic phaeochromocytoma (PHEO). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):11-7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03496.x
81. Timmers HJ, Carrasquillo JA, Whatley M, Eisenhofer G, Chen CC, et al. Usefulness of standardized uptake values for distinguishing adrenal glands with pheochromocytoma from normal adrenal glands by use of 6-18F-fluorodopamine PET. *J Nucl Med.* 2007;48(12):1940-4. DOI: 10.2967/jnumed.107.043281
82. Kaji P, Carrasquillo JA, Linehan WM, Chen CC, Eisenhofer G, et al. The role of 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(4):483-7. DOI: 10.1530/EJE-06-0712
83. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome. *Hormones (Athens).* 2009;8(2):111-6. DOI: 10.14310/horm.2002.1227
84. Tehrani OS, Shields AF. PET imaging of proliferation with pyrimidines. *J Nucl Med.* 2013;54(6):903-12. DOI: 10.2967/jnumed.112.112201
85. Chalkidou A, Landau DB, Odell EW, Cornelius VR, O'Doherty MJ, Marsden PK. Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and 18F-fluorothymidine uptake in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3499-513. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.001
86. Giammarile F, Billotey C, Lombard-Bohas C, Le Bars D, Bournaud C, et al. 18F-FLT and 18F-FDG positron emission tomography for the imaging of advanced well-differentiated gastro-entero-pancreatic endocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2011;32(2):91-7. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283412143
87. Nakajo M, Nakajo M, Kajiya Y, Jinguji M, Mori S, et al. High FDG and low FLT uptake in a thyroid papillary carcinoma incidentally discovered by FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2012;37(6):607-8. DOI: 10.1097/RLU.0b013e32818252d80f
88. Nakajo M, Nakajo M, Jinguji M, Tani A, Kajiya Y, et al. Diagnosis of metastases from postoperative differentiated thyroid cancer: comparison between FDG and FLT PET/CT studies. *Radiology.* 2013;267(3):891-901. DOI: 10.1148/radiol.13121546
89. Blanchet EM, Taieb D, Millo C, Martucci V, Chen CC, et al. 18F-FLT PET/CT in the Evaluation of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Pilot Study. *J Nucl Med.* 2015;56(12):1849-54. DOI: 10.2967/jnumed.115.159061
90. Yu M, Bozek J, Lamoy M, Guaraldi M, Silva P, et al. Evaluation of LMI1195, a novel 18F-labeled cardiac neuronal PET imaging agent, in cells and animal models. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(4):435-43. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.962126
91. Yu M, Bozek J, Lamoy M, Kagan M, Benites P, et al. LMI1195 PET imaging in evaluation of regional cardiac sympathetic denervation and its potential role in antiarrhythmic drug treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(12):1910-9. DOI: 10.1007/s00259-012-2204-y
92. Gaertner FC, Wiedemann T, Yousefi BH, Lee M, Repokis I, et al. Preclinical evaluation of 18F-LMI1195 for in vivo imaging of pheochromocytoma in the MENX tumor model. *J Nucl Med.* 2013;54(12):2111-7. DOI: 10.2967/jnumed.113.119966
93. Rischpler C, Schlitter A, Herz M, Yousefi B, Von Werder A, Tauber R. First experience using LMI1195 PET in patients with the suspicion of pheochromocytoma or paraganglioma. *Journal of Nuclear Medicine.* 2018;59.
94. Yen RF, Wu VC, Liu KL, Cheng MF, Wu YW, et al. 131I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. *J Nucl Med.* 2009;50(10):1631-7. DOI: 10.2967/jnumed.109.064873
95. Chen YC, Chiu JS, Wang YF. NP-59 SPECT/CT imaging in stage 1 hypertensive and atypical primary aldosteronism: a 5-year retrospective analysis of clinicolaboratory and imaging features. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:317934. DOI: 10.1155/2013/317934
96. Chen YC, Su YC, Wei CK, Chiu JS, Tseng CE, et al. Diagnostic value of I-131 NP-59 SPECT/CT scintigraphy in patients with subclinical or atypical features of primary aldosteronism. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:209787. DOI: 10.1155/2011/209787
97. Lee J, Ha J, Lee SK, Park HL, Kim SH, et al. Feasibility of Iodine-131 6β-Methyl-Iodo-19 Norcholesterol (NP-59) Scintigraphy to Complement Adrenal Venous Sampling in Management of Primary Aldosteronism: A Case Series. *Int J Gen Med.* 2021;14:673-680. DOI: 10.2147/IJGM.S288774
98. Prado-Wohlwend S, Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM. Functional imaging of adrenal cortex. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2020;39(6):393-404. DOI: 10.1016/j.remnm.2020.08.010.
99. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med.* 1984;310(22):1415-21. DOI: 10.1056/NEJM198405313102202
100. Bergström M, Bonasera TA, Lu L, Bergström E, Backlin C, et

- al. In vitro and in vivo primate evaluation of carbon-11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors. *J Nucl Med*. 1998;39(6):982-9. PMID: 9627330
101. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Långström B, Bergström M, Eriksson B. 11C-metomidate PET imaging of adrenocortical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(3):403-10. DOI: 10.1007/s00259-002-1025-9
102. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):100-9. DOI: 10.1210/jc.2011-1537
103. O'Shea PM, O'Donoghue D, Bashari W, Senanayake R, Joyce MB, et al. 11 C-Metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(5):670-679. DOI: 10.1111/cen.13942
104. Soinio M, Luukkonen AK, Seppänen M, Kemppainen J, Seppänen J, et al. Functional imaging with 11C-metomidate PET for subtype diagnosis in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):539-550. DOI: 10.1530/EJE-20-0532
105. Hennings J, Sundin A, Hägg A, Hellman P. 11C-metomidate positron emission tomography after dexamethasone suppression for detection of small adrenocortical adenomas in primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(7):963-7. DOI: 10.1007/s00423-010-0681-7
106. Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R, Aigbirhio FI, Cheow H, et al. Targeted Molecular Imaging in Adrenal Disease-An Emerging Role for Metomidate PET-CT. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6(4):42. DOI: 10.3390/diagnostics6040042
107. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):150-6. DOI: 10.1097/MED.0000000000000148
108. Bergström M, Juhlin C, Bonasera TA, Sundin A, Rastad J, et al. PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11beta-hydroxylase tracer 11C-metomidate. *J Nucl Med*. 2000;41(2):275-82. PMID: 10688111
109. Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, et al. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11) C-metomidate and (18)F-FDG. *J Nucl Med*. 2004;45(6):972-9. PMID: 15181132
110. Zolle IM, Berger ML, Hammerschmidt F, Hahner S, Schirbel A, Peric-Simov B. New selective inhibitors of steroid 11beta-hydroxylation in the adrenal cortex. Synthesis and structure-activity relationship of potent etomidate analogues. *J Med Chem*. 2008;51(7):2244-53. DOI: 10.1021/jm800012w
111. Erlandsson M, Karimi F, Lindhe O, Långström B. (18) F-labelled metomidate analogues as adrenocortical imaging agents. *Nucl Med Biol*. 2009;36(4):435-45. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.01.014
112. Bongarzone S, Basagni F, Sementa T, Singh N, Gakpetor C, et al. Development of [18F]FAMTO: A novel fluorine-18 labelled positron emission tomography (PET) radiotracer for imaging CYP11B1 and CYP11B2 enzymes in adrenal glands. *Nucl Med Biol*. 2019;68-69:14-21. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2018.11.002
113. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenschel H, Bock S, et al. Functional characterization of adrenal lesions using [123I] IMTO-SPECT/CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1508-18. DOI: 10.1210/jc.2012-3045
114. Sander K, Gendron T, Cybulska KA, Sirindil F, Zhou J, et al. Development of [18F]AldoView as the First Highly Selective Aldosterone Synthase PET Tracer for Imaging of Primary Hyperaldosteronism. *J Med Chem*. 2021;64(13):9321-9329. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00539
115. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, Beuschlein F, Reincke M, et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*. 2018;71(2):317-325. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09975
116. Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K, Wester HJ. CXCR4 Ligands: The Next Big Hit? *J Nucl Med*. 2017;58(Suppl 2):77S-82S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186874
117. Ding J, Zhang Y, Wen J, Zhang H, Wang H, et al. Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(11):2656-2665. DOI: 10.1007/s00259-020-04722-0
118. Cui Y, Zhang Y, Ding J, Wang H, Ma X, et al. A Rare Aldosterone-Producing Adenoma Detected by 68Ga-pentixafor PET-CT: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:810. DOI: 10.3389/fendo.2019.00810

Информация об авторах

Омельчук Даниил Давидович, врач-эндокринолог, Ориуэла, Испания, <https://orcid.org/0000-0002-2788-2352>, lebedev1dd@gmail.com

Дегтярев Михаил Владимирович, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>, germed@mail.ru

Румянцев Павел Олегович, д.м.н., Международный медицинский центр «СОГАЗ-Медицина», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>, pavelrum@gmail.com

Вклад авторов:

Д.Д. Омельчук — работа над текстом статьи, анализ литературных источников;

М.В. Дегтярев — научная коррекция статьи, правки и дополнения врача-радиолога;

П.О. Румянцев — идея статьи, её научная и структурная коррекция в качестве врача-онколога и радиолога.

Information about the authors

Daniil D. Omelchuk, endocrinologist, Orihuela, Spain, <https://orcid.org/0000-0002-2788-2352>, lebedev1dd@gmail.com

Mikhail V. Degtyarev, Head Department, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>, germed@mail.ru

Pavel O. Rumyantsev, Dr. Sci. (Med.), Deputy chief physician, chief oncologist-radiologist of the network of clinics, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>, pavelrum@gmail.com

Authors' contribution:

D.D. Omelchuk — work on the text of the article, analysis of literary sources;

M.V. Degtyarev — scientific correction of the article, corrections and additions by a radiologist;

ON. Rumyantsev — the idea of the article, its scientific and structural correction as an oncologist and radiologist.

Поступила в редакцию / Received: 09.01.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 17.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2022

Оригинальная статья

УДК: 616 – 006.03

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71>

Первичные признаки макроаденом гипофиза, а также специалисты, к которым обращаются пациенты

Ю.Г. Кривошеева, И.А. Иловайская

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

Автор, ответственный за переписку: Кривошеева Юлия Григорьевна, yulya.k.89@inbox.ru

Аннотация. Цель: оценить первые жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза, а также специализацию врачей, к которым они обращались в первую очередь. **Материал и методы:** проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт 343 пациентов с макроаденомами гипофиза (хотя бы один из размеров опухоли >10 мм), такими как гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ, n=143), пролактиномы (n=67), соматотропиномы (n=133). Пациенты были обследованы до проведения какого-либо лечения. **Результаты:** наиболее часто первыми жалобами пациентов с макроаденомами гипофиза были головная боль (137/343 (40%)), нарушение зрения (86/343 (25%)), общая слабость и повышенная утомляемость (69/343 (20,1%)), у пациенток репродуктивного возраста — нарушения менструального цикла. Головная боль не зависела от размера и объёма опухоли, в то время как нарушения зрения встречались чаще у пациентов с большим объёмом опухоли и МР-признаками компрессии хиазмы. Наиболее часто пациенты с макроаденомами гипофиза обращались к неврологу (91/343 (26,5%)), 44/343 (12,8%) — к офтальмологу, 44/265 (16,6%) — к гинекологу и 41/343 (12%) — терапевту. **Выводы:** невролог, офтальмолог, гинеколог и терапевт должны быть осведомлены о необходимости исключения макроаденомы гипофиза у пациентов с головными болями, нарушением зрения, нарушениями менструального цикла (у женщин репродуктивного возраста) и неспецифическими жалобами общего характера, которые могут быть маркером наличия макроаденомы опухоли гипофиза.

Ключевые слова: макроаденома гипофиза, гормонально неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ), пролактинома, акромегалия, первые жалобы, первичный специалист.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кривошеева Ю.Г., Иловайская И.А. Первичные признаки макроаденом гипофиза, а также специалисты, к которым обращаются пациенты. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):65-71. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71

Primary signs of pituitary macroadenomas of different hormonal activity and specialists to whom patients referred at the first time

Y.G. Krivosheeva, I.A. Il'ovayskaya

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Yulia G. Krivosheeva, yulya.k.89@inbox.ru

Abstract. Purpose: evaluate the first complaints of patients with pituitary macroadenomas, as well as the specialization of doctors, to whom they referred at the first time. **Material and methods:** data of medical records of 343 patients with pituitary macroadenomas (at least one tumor size >10 mm) were analyzed: non-functioning pituitary adenomas (NFPA, n=143), prolactinomas (n=67), somatotropinomas (n=133). Patients were examined prior to any treatment. **Results:** In total, the most common first complaints of patients with pituitary macroadenomas were: headache - 137/343 (40%), visual impairment - 86/343 (25%), general weakness and fatigue - 69/343 (20.1%), in female patients of reproductive age - menstrual irregularities. Headache did not depend on tumor size and volume, while visual disturbances were more common in patients with larger tumor volume and MR signs of chiasm compression. The most often patients with pituitary macroadenomas referred to: a neurologist 91/343 (26.5%), an ophthalmologist 44/343 (12.8%), 44/265 (16.6%) a gynecologist and a general practitioner – according to 41/343 (12%). **Conclusions:** A neurologist, ophthalmologist, gynecologist, and general practitioner should be aware of a pituitary macroadenoma in patients with headaches, visual disturbances, menstrual disorders (in women of reproductive age) and non-specific general complaints that may be a marker of the presence of a pituitary tumor macroadenoma.

Keywords: pituitary macroadenomas, NFPA, prolactinoma, acromegaly, first complaints, primary specialist.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Krivosheeva Y.G., Ilovayskaya I.A. Primary signs of pituitary macroadenomas of different hormonal activity and specialists to whom patients referred at the first time. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):65-71. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-65-71

Введение

Макроаденомы гипофиза проявляются различной симптоматикой за счёт сдавления окружающих структур головного мозга, включая ножку гипофиза и перекрёст зрительных нервов, а также за счёт гормональной дисфункции аденогипофиза [1,2]. Это может привести к развитию многообразных осложнений, сопровождающихся прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смертности по отношению к общей популяции [2–4].

За последние годы многими исследователями делается акцент на ранней диагностике опухолей гипофиза для сокращения периода от появления первых симптомов заболевания для постановки окончательного диагноза. Например, для больных с акромегалией этот показатель, по данным различных исследований, варьируется от 5 до 14 лет [6, 7]. Пациенты неоправданно длительно находятся в активной стадии заболевания, что позволяет к моменту диагностики сложиться уже целому спектру коморбидных заболеваний, осложняющих терапию пациента [3,5,8]. В недавнем сравнительном исследовании двух центров по обследованию пациентов акромегалии была отмечена значительная вариабельность в описании жалоб и симптомов (более 20%), причём эти различия не зависели от степени повышения уровня гормона роста и/или инсулиноподобного фактора роста 1 типа [9]. Это говорит о том, что необходимы дополнительные исследования с оценкой первичных жалоб и врачебных специальностей, к которым обращаются пациенты за медицинской помощью.

Цель исследования — оценить первые жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза, а также первичных специалистов, к которым они обращались.

Материалы и методы

Проанализированы данные историй болезни и амбулаторных карт 343 пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности (хотя бы один из размеров опухоли >10 мм): гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ, n=143), пролактиномы (n=67), соматотропиномы (n=133). Пациенты были обследованы до проведения какого-либо лечения.

Гормонально-неактивными считались аденомы гипофиза у пациентов с нормальным уровнем ИРФ-1 и повышением уровня пролактина не более, чем в 2 раза в верхней границе референсных значений; гормонально-активными считались те аденомы, у которых, помимо характерных клинических симптомов, имелись гормональные нарушения. Диагностическими критериями соматотропиномы были значимое повышение уровня ИРФ-1 и отсутствие подавления концентрации СТГ менее 1 нг/мл в ходе теста с нагрузкой глюкозой; диагностическим критерием пролактиномы являлось значимое (более, чем в 4 раза в верхней границе референсных значений) повышение уровня пролактина.

Критериями включения в исследование были наличие опухоли гипофиза с хотя бы одним размером более 10 мм, диагноз соматотропиномы, пролактиномы или гормонально-неактивной опухоли гипофиза после проведенного гормонального обследования.

Критериями исключения было отсутствие подавления уровня кортизола в ходе малой дексаметазоновой пробы (уровень кортизола более 50 нмоль/л), невозможность дифференциальной диагностики гормонально-неактивной опухоли гипофиза с гиперпролактинемией и пролактиномы.

Характеристика пациентов, включённых в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица / Table 1

Характеристика пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности
Characteristics of patients with pituitary macroadenomas with different hormonal activity

Характеристики <i>Characteristics</i>	Группы <i>Groups</i>	Гормонально неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ) <i>Non-functioning pituitary adenomas (NFPA)</i> n=143	Пролактиномы <i>Prolactinomas</i> n=67	Соматотропиномы <i>Somatotropinomas</i> n=133
Возраст пациентов (годы) <i>Patients' age (years)</i> Me [25;75]		63,5 [54;71,3]	49,5 [41;64,8]	60 [48; 69]
Соотношение женщин/мужчин <i>Rate Female/Male</i> (%)		69,9 / 30,1	67,2 / 32,8	79,5 / 20,5

Таблица / Table 2

Характеристика размеров макроаденом гипофиза различной гормональной активности
Characteristics of pituitary macroadenomas of different hormonal activity

Параметр <i>Parameters</i>	ГНАГ <i>NFPA</i> n=143	ПРЛ <i>Prolactinomas</i> n=67	СТГ <i>Somatotropinomas</i> n=133	p
Сагиттальный размер (мм) <i>Sagittal size (mm)</i>	20 [16; 28]	21 [15; 30,5]	18 [14; 23]	0,022
Вертикальный размер (мм) <i>Vertical size (mm)</i>	22 [15; 27,5]	20 [14,5; 24,5]	17 [12; 22]	0,001
Фронтальный размер (мм) <i>Frontal size (mm)</i>	23 [16,5; 28]	21 [15,5; 30]	18 [13,5; 22]	0,005
Объём опухоли (мм ³) <i>Tumor volume (mm³)</i>	5417 [2213; 11 916]	5365 [1482; 10 566]	2803 [1231; 4723]	0,001

Характеристика размеров макроаденом представлена в таблице 2.

МРТ головного мозга с прицельным исследованием гипофиза выполнялось на высокопольном аппарате InteraAchieva (фирмы PHILIPS) со сверхсильной напряжённостью магнитного поля 3,0 Тл, с внутривенным введением внеклеточных гадолинийсодержащих контрастных препаратов. Оценивали максимальный линейный размер в вертикальной, сагиттальной (переднезадней) и фронтальной (поперечной) плоскостях, единица измерения — миллиметр. Для вычисления объёма опухоли гипофиза использовалась следующая формула: $ABC \cdot \pi \cdot 4/3$, где ABC — размеры полуосей (сагиттальной, вертикальной и фронтальной) опухоли. Также характеризовали частоту и характер распространения опухоли за пределы турецкого седла.

Пациенты были осмотрены офтальмологом, проводился осмотр глазного дна (офтальмоскоп HeineBeta 200), периметрия (периметр OculusCenterfieldplus № SN 0801 8960). Признаками хиазмального синдрома считались три клинических признака, такие как атрофия зрительного нерва, сужение полей зрения, снижение остроты зрения.

Исследование проведено в рамках диссертационной работы «Гормональные нарушения у пациентов с макроаденомами гипофиза», одобрено независимым комитетом по этике №1 от 22.01.2015. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.2 (Dellinc., USA). Гипотезу о нормальности распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Условия нормальности распределения и равенства дисперсий не выполнялись для исследуемых переменных, поэтому использовались критерии для непараметрических данных. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили. Сравнение трех групп проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллиса с дальнейшим апостериорным анализом с поправкой на множественные сравнения. Анализ качественных данных проводился с помощью точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони при множественных попарных сравнениях.

Результаты

Жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности представлены на рисунке 1.

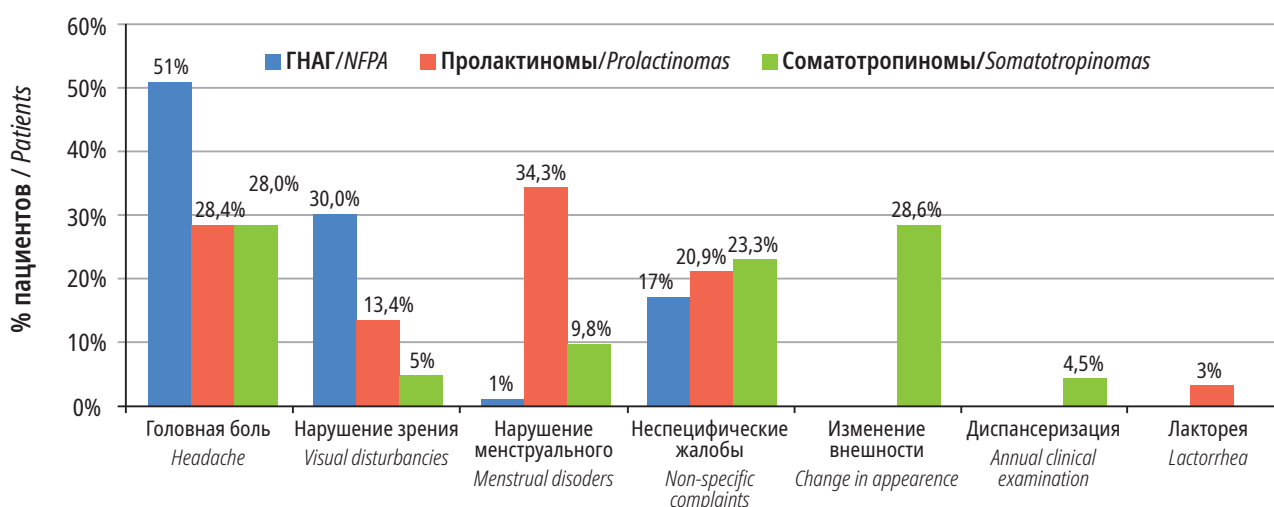


Рисунок 1. Первичные жалобы пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности.
Figure 1. Primary signs in patients with pituitary macroadenomas of various hormonal activity

В целом, наиболее часто пациенты с макроаденомами гипофиза жаловались на головную боль (137/343 (40%)), нарушение зрения (86/343 (25%)), на общую слабость и повышенную утомляемость, которые были объединены в группу «неспецифические жалобы», — 69/343 (20,1%). Если рассматривать жалобы в зависимости от вида опухоли гипофиза, в группе ГНАГ превалировали жалобы на головную боль, в группе пролактином — на нарушения менструального цикла, а в группе соматотропином

на первое место выступали жалобы на изменение внешности. Кроме того, только у пациентов с соматотропином диагноз был поставлен при диспансеризации.

Учитывая, что наиболее частыми жалобами были головная боль и нарушение зрения, мы провели сравнительный анализ ряда клинико-морфологических параметров у пациентов с макроаденомами гипофиза в зависимости от наличия или отсутствия этих симптомов (табл. 3–4).

Таблица / Table 3

Характеристики макроаденом гипофиза различной гормональной активности в зависимости от наличия/отсутствия головной боли
Characteristics of pituitary macroadenomas of different hormonal activity in subgroups with and without headache

Показатель <i>Parameter</i>	Головная боль есть <i>Headache YES</i> (n=137)	Головная боль нет <i>Headache NO</i> (n=204)	Значение P
Соотношение ж/м (%) <i>Rate F/M (%)</i>	64,2/35,8	77,5/22,5	0,008
Возраст постановки диагноза <i>Age at diagnosis (years)</i>	53 [37,5; 61,5]	51 [38,3; 60,8]	0,654
Сагиттальный размер (мм) <i>Sagittal size (mm)</i>	18,2 [15,3; 27,5]	19,7 [14; 26,8]	0,690
Вертикальный размер (мм) <i>Vertical size (mm)</i>	20 [14; 25,5]	19 [13,2; 26]	0,750
Фронтальный размер (мм) <i>Frontal size (mm)</i>	20 [15; 24,5]	20 [14; 26]	0,603
Объём (мм ³) <i>Tumor volume (mm³)</i>	3567 [1578,2; 7719]	3697 [1296,8; 8094,3]	0,804
Компрессия хиазмы (%) <i>MR-sign of chiasma compression (%)</i>	39,7	37,3	0,664
Хиазмальный синдром (%) <i>Chiasmal syndrome (%)</i>	31,1	31,6	0,929

Таблица / Table 4

Характеристики макроаденом гипофиза различной гормональной активности в зависимости от наличия/отсутствия нарушений зрения
Characteristics of pituitary macroadenomas of different hormonal activity depending on the presence/absence of visual impairment

Показатель <i>Parameter</i>	Нарушение зрения Есть <i>Visual impairment YES</i> (n=80)	Нарушение зрения Нет <i>Visual impairment NO</i> (n=262)	Значение P
Соотношение ж/м (%) <i>Rate F/M (%)</i>	61,3/38,8	75,2/24,8	0,015
Возраст постановки диагноза <i>Age at diagnosis (years)</i>	55 [41; 61]	51 [35; 61]	0,323
Сагиттальный размер (мм) <i>Sagittal size (mm)</i>	25 [19,6; 31]	18 [14; 23,5]	0,001
Вертикальный размер (мм) <i>Vertical size (mm)</i>	25 [18,6; 32]	18 [13; 24]	0,001
Фронтальный размер (мм) <i>Frontal size (mm)</i>	25 [20; 35]	18 [14; 23]	0,001
Объём (мм ³) <i>Tumor volume (mm³)</i>	7793,8 [3982,5; 18 527,3]	2911,5 [1248,0; 5939,8]	0,001
Компрессия хиазмы (%) <i>MR-sign of chiasma compression (%)</i>	68,8	28,6	0,001
Хиазмальный синдром (%) <i>Chiasmal syndrome (%)</i>	66,2	20,9	0,001

Головная боль не зависела от размеров и объёма опухоли гипофиза, однако чаще отмечалась у мужчин.

При оценке наличия/отсутствия нарушений зрения в группе ГНАГ все размеры были статистически значимо больше в группе пациентов с жалобами на нарушение зрения. У пациентов с жалобами на нарушения зрения признаки компрессии хиазмы и хиазмальный синдром встречались чаще, чем у пациентов без нарушения зрения. Интересно отметить, что в группе пациентов с пролактиномами жалобы на нарушение зрения преимущественно чаще встречались у мужчин. В группе пролактином

статистической значимости размеров не было получено, однако компрессия хиазмы встречалась чаще в группе пациентов с жалобами на нарушение зрения, а хиазмальный синдром встречался статистически значимо чаще. В группе соматотропином при оценке размеров статической значимости не отмечено, однако компрессия хиазмы встречалась чаще у пациентов с жалобами на нарушение зрения.

Наиболее часто пациенты с макроаденомами гипофиза обращались к неврологу 91/343 (26,5%), 44/343 (12,8%) — к офтальмологу, 44/265 (16,6%) — к гинекологу, к терапевту — 41/343 (12%).

Таблица / Table 5

Первичный специалист пациентов с макроаденомами гипофиза различной гормональной активности
The first specialist to whom patients with pituitary macroadenomas with different hormonal activity referred

Первичный специалист First specialist	Распространённость/Prevalence		
	ГНАГ (NFPA) n (%)	Пролактиномы Prolactinomas n (%)	Соматотропиномы Somatotropinomas n (%)
Невролог/neurologist	56 (35,4%)	18 (26,9%)	17 (12,8%)
Офтальмолог/ophthalmologist	34 (21,5%)	10 (14,9%)	-
Гинеколог/gynecologist	-	27 (57,4%)	17 (14,9%)
Эндокринолог/endocrinologist	10 (6,3%)	2 (3,0%)	36 (27,1%)
Терапевт/general practitioner	14 (8,9%)	3 (4,5%)	31 (23,3%)
СМП/ambulance	5 (3,2%)	2 (3,0%)	1 (0,75%)
Самостоятельно/on one's own	5 (3,2%)	1 (1,5%)	9 (6,8%)
Нейрохирург/neurosurgeon	2 (1,3%)	1 (1,5%)	-
ЛОР/otolaryngologist	2 (1,3%)	-	3 (2,5%)
Стоматолог/stomatologist	-	-	1 (0,75%)
Хирург-эндокринолог/ Endocrine-surgeon	-	-	1 (0,75%)
Торакальный хирург/ thoracic surgeon	-	-	1 (0,75%)
Уролог/urologist	-	1 (1,5%)	-
Травматолог/traumatologist	-	1 (1,5%)	1 (0,75%)

Обсуждение

Целью исследования было оценить распространённость именно первых жалоб у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью. Оценка первых жалоб крайне важна при выборе тактики обследования, и задержка на этом этапе может удлинить срок постановки окончательного диагноза. В нашем исследовании наиболее частыми первыми жалобами пациентов с опухолями гипофиза были головная боль (40%) и нарушение зрения (25%). У ряда пациентов головные боли и проблемы со зрением появлялись/выявлялись в дальнейшем при активном расспросе или обследовании. В целом, в нашей когорте пациентов головная боль отмечалась у 88,3% пациентов (ГНАГ — 86,9%, пролактиномы — 81%, соматотропиномы — 93%), зрительные нарушения — у 75,7% (ГНАГ — 82,6%, пролактиномы — 70,3%, соматотропиномы — 71,2%), что соответствует данным других исследований [10,11]. Соответственно, наиболее часто пациенты обращались за первичной помощью к

неврологу и офтальмологу. В исследовании LalRehmanetall [10] оценивалась частота головной боли у 63 пациентов с преимущественно гормонально-неактивными аденомами гипофиза, среди которых были и микроаденомы. Частота головной боли и нарушения зрения составили 87,3% и 88,8%, соответственно. Если оценивать именно первые жалобы, с которыми пациенты впервые обращались на приём к врачу той или иной специальности, как в нашем исследовании, частота этих клинических симптомов несколько меньше.

Были выявлены некоторые различия спектра первичных жалоб и первичных специалистов у макроаденом гипофиза в зависимости от типа гормональной активности. Так, пациенты с ГНАГ — это старшая возрастная группа, поэтому для них нехарактерны жалобы на репродуктивные нарушения. На первое место выходили жалобы, связанные с эффектами массы опухоли. Первыми специалистами были невролог и офтальмолог. Среди пролактином преобладают пациентки репродуктивного

возраста, которые жаловались в первую очередь на нарушения менструального цикла и меньше обращали внимание на головную боль. Соответственно, наиболее часто первым специалистов в этой подгруппе пациентов был гинеколог. Для пациентов с акромегалией характерны соматические жалобы, и первыми специалистами были терапевт и эндокринолог. Небольшая часть пациенток репродуктивного возраста с соматотропиномами обращалась за помощью и к гинекологу, так как встречались смешанные макроаденомы гипофиза (СТГ и пролактин-секретирующие), в связи с чем на первый план выходили жалобы на нарушения менструального цикла.

Интересно, что частота головной боли не зависела от размеров и свойств опухоли гипофиза. В то время как нарушения зрения отмечались реже при гормонально-активных макроаденомах гипофиза по сравнению с гормонально-неактивными. С одной стороны, это можно объяснить тем, что гормональные нарушения «мотивируют» пациентов обращаться к врачам до того, как развились неврологические и офтальмологические нарушения. С другой стороны, это может быть связано с особенностями роста макроаденом гипофиза с различной гормональной активностью. Эти особенности были подробно описаны в нашей предыдущей работе [12]: гормонально-неактивные макроаденомы гипофиза наиболее часто демонстрируют именно супраселлярный рост, и при них чаще отмечаются МР-признаки компрессии хиазмы. Жалобы на нарушения зрения пациентов с соматотропиномами не были первостепенными, вероятнее, по причине преобладания инфраселлярного направления роста.

Таким образом, пациенты с ГНАГ не обращались к гинекологу, пациенты с пролактиномами не обращались к терапевту, а пациенты с соматотропиномами не обращались к офтальмологу.

Заключение

В целом, головная боль и нарушения зрения были наиболее частыми жалобами в нашей когорте пациентов с макроаденомами гипофиза. Цефалгический синдром и/или нарушения полей зрения являются абсолютными показаниями для проведения МРТ гипоталамо-гипофизарной области, с прицельным исследованием области гипофиза. Невролог и офтальмолог должны быть осведомлены о необходимости подобного исследования для исключения макроаденомы гипофиза.

Нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста также могут быть маркером наличия гормонально-активной опухоли гипофиза, о чем должны быть информированы гинекологи.

Терапевты и врачи общей практики должны знать основные клинические маски акромегалии для более раннего выявления соматотропином.

Информированность врачей смежных специальностей о клинических проявлениях опухолей гипофиза с различной гормональной активностью может способствовать сокращению сроков маршрутизации больных на последующие этапы диагностического поиска.

Своевременная диагностика, правильный план обследования, раннее назначение заместительной терапии при необходимости позволяют поставить правильный диагноз, назначить лечение и избежать жизнеугрожающих осложнений при курации пациентов с опухолями гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1789-93. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6611.
2. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(7):384-395. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2017.05.009.
3. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-531. DOI: 10.1530/EJE-20-0019
4. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2018;21(2):203-207. DOI: 10.1007/s11102-018-0863-9
5. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine.* 2019;63(1):120-129. DOI: 10.1007/s12020-018-1764-4.
6. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии.* 2020;66(1):93-103. DOI: 10.14341/probl10333.

REFERENCES

1. Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1789-93. DOI: 10.1210/jcem.85.5.6611.
2. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(7):384-395. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.endinu.2017.05.009.
3. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-531. DOI: 10.1530/EJE-20-0019
4. Tampourlou M, Fountas A, Ntali G, Karavitaki N. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2018;21(2):203-207. DOI: 10.1007/s11102-018-0863-9
5. Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine.* 2019;63(1):120-129. DOI: 10.1007/s12020-018-1764-4.
6. Belaya Z.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Y., Melnichenko G.A., Isakov M.A., et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):93-103. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl10333

7. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101264. DOI: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
8. Wang K, Guo X, Yu S, Gao L, Wang Z, et al. Patient-Identified Problems and Influences Associated With Diagnostic Delay of Acromegaly: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:704496. DOI: 10.3389/fendo.2021.704496.
9. Varlamov EV, Niculescu DA, Banskota S, Galoiu SA, Poiana C, Fleseriu M. Clinical features and complications of acromegaly at diagnosis are not all the same: data from two large referral centers. *Endocr Connect.* 2021;10(7):731-741. DOI: 10.1530/EC-21-0035
10. Rehman L, Rehman UL, Jabeen R, Rizvi R. Endoscopic Trans-Sphenoidal surgery; Efficacy and response in Pituitary Adenoma. *Pak J Med Sci.* 2018;34(2):412-417. DOI: 10.12669/pjms.342.14002.
11. Al Dahmani K, Afandi B, Elhouni A, Dinwal D, Philip J, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Acromegaly in the United Arab Emirates. *Oman Med J.* 2020;35(5):e172. DOI: 10.5001/omj.2020.114.
12. Иловайская ИА, Древалъ АВ, Кривошеева ЮГ, Астафьева ЛИ, Шашук ГА. Особенности роста макроадеом гипофиза с различной гормональной активностью. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(4):451-456. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456
7. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101264. DOI: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
8. Wang K, Guo X, Yu S, Gao L, Wang Z, et al. Patient-Identified Problems and Influences Associated With Diagnostic Delay of Acromegaly: A Nationwide Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:704496. DOI: 10.3389/fendo.2021.704496.
9. Varlamov EV, Niculescu DA, Banskota S, Galoiu SA, Poiana C, Fleseriu M. Clinical features and complications of acromegaly at diagnosis are not all the same: data from two large referral centers. *Endocr Connect.* 2021;10(7):731-741. DOI: 10.1530/EC-21-0035
10. Rehman L, Rehman UL, Jabeen R, Rizvi R. Endoscopic Trans-Sphenoidal surgery; Efficacy and response in Pituitary Adenoma. *Pak J Med Sci.* 2018;34(2):412-417. DOI: 10.12669/pjms.342.14002.
11. Al Dahmani K, Afandi B, Elhouni A, Dinwal D, Philip J, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Acromegaly in the United Arab Emirates. *Oman Med J.* 2020;35(5):e172. DOI: 10.5001/omj.2020.114.
12. Illovayskaya IA, Dreval' AV, Krivosheeva YG, Astaf'eva LI, Stashuk GA. Growth particulars of pituitary macroadenomas with various hormonal activities. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):451-456. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-451-456

Информация об авторах

Кривошеева Юлия Григорьевна, научный сотрудник отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, yulya.k.89@inbox.ru, moniki@monikiweb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-5235>

Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доц., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, irena.ilov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>, moniki@monikiweb.ru

Вклад авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Yulia G. Krivosheeva, Research Fellow of Neuroendocrine Unit, Department of Endocrinology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia, yulya.k.89@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2061-5235>

Irena A. Illovayskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of Neuroendocrine Unit, Department of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Faculty of Postgraduate Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; Schepkin St. 61/2, Moscow, 129110, Russia; irena.ilov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

Authors' contribution

Both authors made an equal contribution to the writing of the article. Both authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to be responsible for all aspects of the work and guarantee that they have properly considered and resolved issues related to the accuracy and integrity of all parts of the work.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 24.02.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 03.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.03.2022

Оригинальная статья

УДК: 616.441-008.63

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-72-79>

Уровень ТТГ у больных COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести в остром периоде заболевания

А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, К.А. Головатюк, Т.Л. Каронова,
А.Т. Андреева, Е.Ю. Васильева, Е.Н. Гринева

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

Контактное лицо: Арина Алексеевна Михайлова, armikhaylova@yandex.ru

Аннотация. Цель: оценить уровень ТТГ в динамике в остром периоде у больных со средним и тяжёлым течением COVID-19. **Материалы и методы:** в ретроспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» были включены 133 пациента с подтверждённым диагнозом COVID-19 без ранее известных в анамнезе заболеваний щитовидной железы. Были оценены клинические, лабораторные (ТТГ, 25(OH)D, СРБ, ферритин, ЛДГ), инструментальные данные, а также проводимая терапия глюкокортикостероидами. **Результаты:** медиана уровня ТТГ на 1–2-й день и на 9–10-й день госпитализации составила 1,15 мкМЕ/мл [0, 76; 1, 8] и 1,04 мкМЕ/мл [0,7; 1,78] соответственно. Если исходно уровень ТТГ <0,4 мкМЕ/мл имели четыре пациента, то их количество к 9–10-му дню госпитализации увеличилось вдвое и составило 9 (11,7%) человек. Также к 9–10-му дню госпитализации повышение ТТГ более 4,5 мкМЕ/мл было выявлено у четверых пациентов (4,2%). Таким образом у 13 из 77 больных (16,9%) на 9–10-й день госпитализации имелись отклонения в показателях значения ТТГ. **Выводы:** при отклонении ТТГ от референсных значений в острый период COVID-19 необходимо учитывать анамнез в контексте патологии ЩЖ, а также уровень тиреоидных гормонов, маркеров аутоиммунного повреждения, данные УЗИ ЩЖ. Необходимо учитывать, что на ось гипоталамус-гипофиз-ЩЖ могут оказывать влияние препараты, используемые для лечения COVID-19. Вместе с тем, после перенесенной новой коронавирусной инфекции возможно отсроченное появление патологии ЩЖ.

Ключевые слова: COVID-19, щитовидная железа, ТТГ, SARS-CoV-2, гипотиреоз, гипертиреоз

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№075-15-2020-901 от 13.11.2020).

Для цитирования: Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Головатюк К.А., Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Васильева Е.Ю., Гринева Е.Н. Уровень ТТГ у больных COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести в остром периоде заболевания. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(1):72-79. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-72-79

Serum TSH level in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19

A.A. Mikhailova, D.I. Lagutina, K.A. Golovatyuk, T.L. Karonova,
A.T. Andreeva, E.Y. Vasilieva, E.N. Grineva

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Arina A. Mikhailova, armikhaylova@yandex.ru

Abstract. Objective: to measure the serum TSH level in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19. **Material and methods:** this was a retrospective study at Almazov National Medical Research Centre enrolled 133 hospitalized COVID-19 patients without known thyroid disorders. Clinical data, biochemical parameters (TSH, 25(OH)D, C-reactive protein, Lactate dehydrogenase and Ferritin), findings of chest computed tomography (CT) imaging as well as obtained corticosteroids therapy were analyzed. **Results:** the median TSH level at the 1st-2nd day of hospitalization and at the 9-10th day was 1,15 mIU/L [0, 76; 1, 8] and 1,04 mIU/L [0,7; 1,78] respectively. The initial level of TSH <0,4 mIU/L was found in four patients, while by the 9-10th day of hospitalization their number doubled and reached 9 (11,7%). Furthermore, by the 9-10th day of hospitalization the TSH level more than 4,5 mIU/L was detected in four patients (4,2%). Thus, 13 out of 77 patients had the serum TSH level outside the reference range by the 9-10th day of hospitalization. **Conclusions:** in case of alteration in the serum TSH level it is necessary to take into account the personal history of thyroid disorders. The level of thyroid hormones and autoimmune markers as well as thyroid ultrasound results may be useful in clinical interpretation of thyroidal insults during and after COVID-19. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis may also be affected by drugs used to treat COVID-19.

Keywords: COVID-19, thyroid gland, TSH, SARS-CoV-2, hypothyroidism, hyperthyroidism

Financing. The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№075-15-2020-901 от 13.11.2020).

For citation: Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Golovatyuk K.A., Karonova T.L., Andreeva A.T., Vasilieva E.Y., Grineva E.N. Serum TSH level in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):72-79. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-72-79

Введение

Инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) на сегодняшний день является серьёзной проблемой для мирового здравоохранения. COVID-19 наносит значительный вред многим системам органов, в особенности дыхательной системе [1]. Вместе с тем SARS-CoV-2 может оказывать отрицательное влияние и на эндокринную систему, в частности на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, однако патогенетические аспекты остаются до конца не ясными [2]. Рядом авторов описывается иммуноопосредованное поражение щитовидной железы (ЩЖ) вследствие развития гипервоспалительного синдрома, ассоциированного с повышением уровня цитокинов и формированием явлений полиорганной недостаточности [3,4]. На сегодняшний день не удавалось определить наличие SARS-CoV-2 в щитовидной железе (ЩЖ) и гипофизе с помощью исследований методами световой микроскопии, иммуногистохимии, электронной микроскопии и количественной РТ-ПЦР [5]. Однако в литературе имеют место указания на возможность прямого цитотоксического действия SARS-CoV-2 на тиреоциты и тиреотрофы посредством взаимодействия с рецепторным аппаратом: ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2), трансмембранной протеазой серина-2 (TMPRSS2), интегрином $\alpha\text{v}\beta 3$ и нейропилином-1 [6–10].

Результаты ранее проведенных исследований показали, что в разные временные промежутки после перенесённой новой коронавирусной инфекции, увеличивается частота развития патологии ЩЖ, включая болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, подострый, безболевого и послеродового тиреоидит, ассоциированные с развитием как гипотиреоза, так и тиреотоксического синдрома [11]. Также в литературе имеются данные об изолированном снижении ТТГ и синдроме низкого Т3 (синдром эутиреоидной патологии) в период вспышки SARS-CoV в 2002 г. [12, 13].

С учётом хорошо известной роли нарушений функции ЩЖ в ухудшении течения основных заболеваний, например, сердечно-сосудистой патологии, актуальность изучения патологии ЩЖ, ассоциированной с COVID-19, не вызывает сомнения.

Цель исследования — проведение оценки уровня ТТГ в динамике у больных со средним и тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции в остром периоде заболевания.

Материалы и методы

Произведён ретроспективный анализ данных, полученных из медицинской информационной системы qMS на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции в период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г. Критериями включения являлись возраст пациента (от 18 лет и старше) и подтверждённый методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагноз COVID-19 средней и тяжёлой

степени тяжести. Критерием исключения являлось наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы. При анализе данных учитывались клинические данные (возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, день болезни, на который была выполнена госпитализация и продолжительность госпитализации, а также исход); результаты лабораторных исследований (уровень ТТГ на 1–2-й и 9–10-й день госпитализации, 25(ОН)D, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на момент госпитализации); результаты инструментальных исследований (объём и степень поражения лёгких по результатам МСКТ), а также терапия препаратами глюкокортикостероидов.

Уровень ТТГ, СРБ, ЛДГ измерялся на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas C411 Roche (Швейцария), референсные диапазоны — 0,27–4,2 мМЕ/л, 0–6 мг/л, 133–225 Ед/л соответственно. Уровень 25(ОН)D и ферритина в сыворотке крови определялся на анализаторе Abbott Architect c8000 (США) с использованием калибраторов и контрольных сывороток производителя; референсный диапазон — 9,4–52,4 нг/мл и 30,00–400,00 нг/мл соответственно.

Степень поражения лёгочной ткани была установлена в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации 13.1 версии от 17.11.2021: КТ-1 (минимальный) — объём поражения < 25 %; КТ-2 (средний) — объём поражения 25–50 %; КТ-3 (значительный) — объём поражения 50–75 %, КТ-4 (субтотальный) — объём поражения > 75 %¹.

Статистический анализ выполнен в программе Jamovi, version 1.6.23 (Jamovi project, 2021). Данные представлены медианой и межквартильным размахом (25; 75 перцентили). Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами использовался Т-критерий Манна-Уитни, для парных измерений применялся W-критерий Уилкоксона. Для дисперсионного анализа использовался критерий Фишера, а для корреляционного анализа — критерий корреляции Спирмена. Для оценки статистической значимости полученных результатов была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 133 пациента с подтверждённым диагнозом COVID-19 в вышеуказанный период. Из них 63 женщины (47,7%) и 69 мужчин (52,3%). Медиана возраста женщин составила 62 года [55, 69]

¹ Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 13.1 (17.11.2021). Режим доступа: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>

Таблица / Table 1

Общая характеристика включенных в исследование пациентов (n=133)
Patients baseline characteristics (n=133)

Показатель <i>Characteristics</i>	Медиана <i>Median</i>	25;75 перцентиль <i>25;75 percentile</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59	[52; 68]
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	29,6	[25,7;32,9]
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	55 (41,7)	-
ГБ, n (%) <i>АН, n (%)</i>	96 (72,2)	-
ИБС, n (%) <i>IHD, n (%)</i>	31 (23,3)	-
СД 2 типа, n (%) <i>DM type 2</i>	43 (32,6)	-
День госпитализации от момента появления первых симптомов, день <i>Days from symptoms onset to hospitalization, days</i>	8	[6;10]
Койко-день, дни <i>Bed days, days</i>	17	[14;22]
Исход: Выписано, n (%) летальный исход, n (%) <i>Outcome:</i> <i>Discharged, n (%)</i> <i>Fatal outcome, n (%)</i>	132 (99,2) 1 (0,8)	-
ТТГ (1-2 день), мМЕ/л <i>TSH (1st-2nd day), mIU/L</i>	1,15	[0,760; 1,80]
ТТГ (9-10 день), мМЕ/л <i>TSH (9-10th day), mIU/L</i>	1,04	[0,700; 1,78]
25(ОН)D(исходно), нг/мл <i>25(OH)D (baseline), ng/mL</i>	17,2	[11,7; 26,6]
СРБ (исходно), мг/л <i>CRP (baseline), mg/L</i>	50,14	[19,27; 107,73]
Ферритин (исходно), нг/мл <i>Ferritin (baseline), ng/mL</i>	530,6	[237,5; 940,6]
ЛДГ (исходно), Ед/л <i>LDH (baseline), u/L</i>	342	[265; 493]
Объем поражения легочной ткани, % <i>CT lung involvement, %</i>	35	[25;45]
Степень поражения легочной ткани по КТ <i>CT lung involvement degree</i> 0, n (%) 1, n (%) 2, n (%) 3, n (%) 4, n (%)	7 (5,3) 29 (22) 75 (56,8) 16 (12,1) 5 (38)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ТТГ — тиреотропный гормон; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: BMI – body mass index, АН – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, TSH – thyroid stimulating hormone, CRP – C-reactive protein, LDH – Lactate dehydrogenase.

(от 29 до 86 лет), медиана возраста мужчин — 58 лет [48, 68] (от 32 до 81 года). Общая характеристика включённых в исследование больных представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, средний возраст больных составил 59 [52; 68] лет, медиана индекса массы тела пациентов составила 29,6 кг/м² [25,7, 32,9] (от 18, 2 и до 48, 1 кг/м²). Установлено, что ожирение было характерно для 55 больных (41,7%), а сахарный диабет 2 типа — для 43 (32,6%) больных. Если говорить о сердечно-сосудистых заболеваниях, то гипертоническая болезнь была представлена у 96 (72,2%) пациентов, а ишемическая болезнь сердца — у 31 (23,3%) пациента.

Дополнительно нами были оценены день болезни, на который приходилась госпитализация, в среднем он составил 8 дней [6,10], и количество койко-дней,

проведенных пациентами на стационарном лечении — 17 дней [14,22]. Кроме одного случая, госпитализация оставшихся 132 (99,2%) больных завершилась выпиской.

Уровень ТТГ на 1–2-й день был оценён у всех 133 пациентов, и его медиана составила 1,15 мкМЕ/мл [0,760; 1,80] (референсное значение — от 0,05 до 4,49 мкМЕ/мл). Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 1–2-й день госпитализации (1 точка) представлена в таблице 2. Было установлено, что семь больных имели уровень ТТГ <0,4. Нами не было выявлено статистически значимых различий по исследованным показателям между пациентами с уровнем ТТГ <0,4 мкМЕ/мл (n=7) и пациентами с ТТГ = 0,4–4,5 мкМЕ/мл (n= 125).

Таблица / Table 2

Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 1–2-й день госпитализации (n=133)

Patients baseline characteristics depending on serum TSH level at the 1st-2nd day of hospitalization (n=133)

Характеристика Characteristics	ТТГ <0,4 мМЕ/л (n=7) TSH <0,4 mIU/L (n=7)	ТТГ 0,4 – 4,5 мМЕ/л (n= 125) TSH 0,4 – 4,5 mIU/L (n= 125)	Значение P P-value
Возраст, лет Age, years	64 [57; 68]	59 [55; 70]	0,37
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	26,1 [25,3; 29,8]	29,7 [25,8; 33,1]	0,35
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	2 (28,6)	53 (42,4)	0,48
СД, n (%) DM type 2	0 (0)	42 (33,6)	0,065
ГБ, n (%) AH, n (%)	4 (57,1)	92 (73,6)	0,37
ИБС, n (%) IHD, n (%)	1 (14,3)	30 (24)	0,57
25(ОН)D(исходно), нг/мл 25(OH)D (baseline), ng/mL	26,5 [17,2; 29,4]	17 [11,6; 26,1]	0,27
СРБ (исходно), мг/л CRP (baseline), mg/L	88,3 [56,8; 160,9]	48,2 [18,8; 105,6]	0,15
Ферритин (исходно), нг/мл Ferritin (baseline), ng/mL	940,6 [530,7; 1523,8]	513 [237, 4; 879, 4]	0,17
ЛДГ (исходно), Ед/л LDH (baseline), u/L	413 [341,5; 453]	336 [262,8; 494, 5]	0,58
Объем поражения легочной ткани, % CT lung involvement, %	40 [29; 46,5]	35 [25, 45]	0,72
Исход: Выписано, n (%) летальный исход, n (%) Outcome: Discharged, n (%) Fatal outcome, n (%)	7 (100) 0	124 (99,2) 1	0,84

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ТТГ — тиреотропный гормон; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: BMI – body mass index, AH – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, TSH – thyroid stimulating hormone, CRP – C-reactive protein, LDH – Lactate dehydrogenase

Повторный анализ ТТГ на 9–10-й день госпитализации (2-я точка) был проведен у 77 пациентов, его медиана составила 1,04 мкМЕ/мл [0,70; 1,78] (от 0,25 до

7,14 мкМЕ/мл). Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 9–10 день госпитализации (2-я точка) отражена в таблице 3.

Таблица / Table 3
Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 9-10 день госпитализации (n=77)
Patients dynamic characteristics depending on serum TSH level at the 9-10th day of hospitalization (n=77)

Характеристика <i>Characteristics</i>	ТТГ <0,4 мМЕ/л (n=9) <i>TSH <0,4 mIU/L</i> (n=9)	ТТГ 0,4 – 4,5 мМЕ/л (n= 64) <i>TSH 0,4 – 4,5 mIU/L</i> (n= 64)	ТТГ >4,5 мМЕ/л (n=4) <i>TSH >4.5 mIU/L</i> (n=4)	Значение Р <i>P-value</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59 [55; 68]	61 [54; 70]	57 [53; 62]	0,9
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	28,4 [27; 32,7]	30,1 [25,5; 33,8]	35,4 [32; 38,2]	0,17
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	3 (33,3)	32 (50)	2 (50)	0,62
СД, n (%) <i>DM type 2</i>	3 (33,3)	19 (29,7)	1 (25)	0,95
ГБ, n (%) <i>AH, n (%)</i>	8 (88,9)	48 (75)	2 (50)	0,33
ИБС, n (%) <i>IHD, n (%)</i>	4 (44,4)	15 (23,4)	0 (0)	0,2
25(ОН)D, нг/мл <i>25(OH)D, ng/mL</i>	13,7 [7,1; 29,4]	16,8 [12,3; 26,1]	24,2 [20,9; 26,1]	0,57
СРБ, мг/л <i>CRP, mg/L</i>	33,0 [5,1; 88,3]	49,9 [20,9; 100]	59, 2 [29; 108,3]	0,77
Ферритин, нг/мл <i>Ferritin, ng/mL</i>	634,5 [348,4; 1096,7]	522,3 [257,5; 1183]	536,3 [430,9; 618,7]	0,63
ЛДГ, Ед/л <i>LDH, u/L</i>	458 [323; 496]	379 [288; 547]	287 [250,2; 387]	0,59
Объем поражения легочной ткани, % <i>CT lung involvement, %</i>	45 [28; 45]	40 [25, 46]	30 [30, 44]	0,73
Исход: Выписано, n (%) летальный исход, n (%) <i>Outcome:</i> <i>Discharged, n (%)</i> <i>Fatal outcome, n (%)</i>	7 (100) 0	124 (99.2) 1	124 (99.2) 0	0,9

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ТТГ — тиреотропный гормон; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: BMI – body mass index, AH – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, TSH – thyroid stimulating hormone, CRP – C-reactive protein, LDH – Lactate dehydrogenase

В зависимости от уровня ТТГ больные были разделены на три группы: I — ТТГ менее 0,4 мкМЕ/мл; II — ТТГ= 0,4–4,5 мкМЕ/мл; III — ТТГ более 4,5 мкМЕ/мл. Если исходно уровень ТТГ <0,4 мкМЕ/мл имели четыре пациента, то их количество к 9–10-му дню госпитализации увеличилось вдвое и составило 9 (11,7 %) человек. Также, к 9–10-му дню госпитализации повышение ТТГ более 4,5 мкМЕ/мл было выявлено у четверых пациентов (4,2%). Таким образом, у 13 из 77 больных на 9–10-й день

госпитализации имелись отклонения в показателях значения ТТГ. В нашем исследовании не было выявлено ассоциации исхода госпитализации с уровнем ТТГ на 1–2-й или 9–10-й день.

При оценке маркеров системного воспаления, определенных в первые дни госпитализации, отмечалось: СРБ — 50,14 мг/л [19,27;107,73]; ферритин — 530,6 мкг/л [237,5;940,6]; ЛДГ — 342 Ед/л [265;493]. Значения маркеров системного воспаления были сопоставлены со значениями

ТТГ на 1–2-й день госпитализации, однако статистически значимой корреляции получено не было ($r < 0,1$, $p > 0,05$).

Медиана объёма поражения легочной ткани в среднем составила 35% [25;45] (от 0 до 85%). Поражение лёгочной ткани по результатам КТ 0 степени отмечалось у 5,3 % пациентов, 1 степени — у 22 %, 2 степени — у 56,8 %, 3 степени — 12,1%, 4 степени — у 3,8 %. Статистически значимой корреляции между уровнем ТТГ на 1–2-й/9–10-й день и тяжестью поражения лёгочной ткани получено не было ($r=0,059$, $p=0,499$); ($r = -0,110$, $p=0,348$).

Из 133 пациентов, включённых в исследование, 104 пациента получали глюкокортикоиды в виде дексаметазона, 25 пациентов — преднизолона, 10 — метилпреднизолона (некоторые пациенты получали разные препараты глюкокортикостероидов в период госпитализации). Средний уровень ТТГ на 9–10-й день госпитализации при назначении дексаметазона оказался статистически ниже, чем при использовании других препаратов группы глюкокортикостероидов ($p = 0,001$). Для преднизолона и

метилпреднизолона статистически значимых различий получено не было ($p=0,962$, $p=0,898$).

Обсуждение

В настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о поражении щитовидной железы, ассоциированном с перенесенной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Целью настоящего исследования была оценка уровня ТТГ в динамике у пациентов без ранее известных заболеваний ЩЖ в остром периоде COVID-19.

Говоря о временных рамках возникновения заболеваний ЩЖ после перенесенной новой коронавирусной инфекции (рис. 1), в обзоре литературы Inaba Н. и соавт. акцентируется внимание читателей на возможности отсроченного (на 4–8-й неделе) возникновения заболеваний ЩЖ после подтверждения COVID-19 [11].

Учитывая тот факт, что больные в среднем госпитализировались в стационар на 8-й день с момента

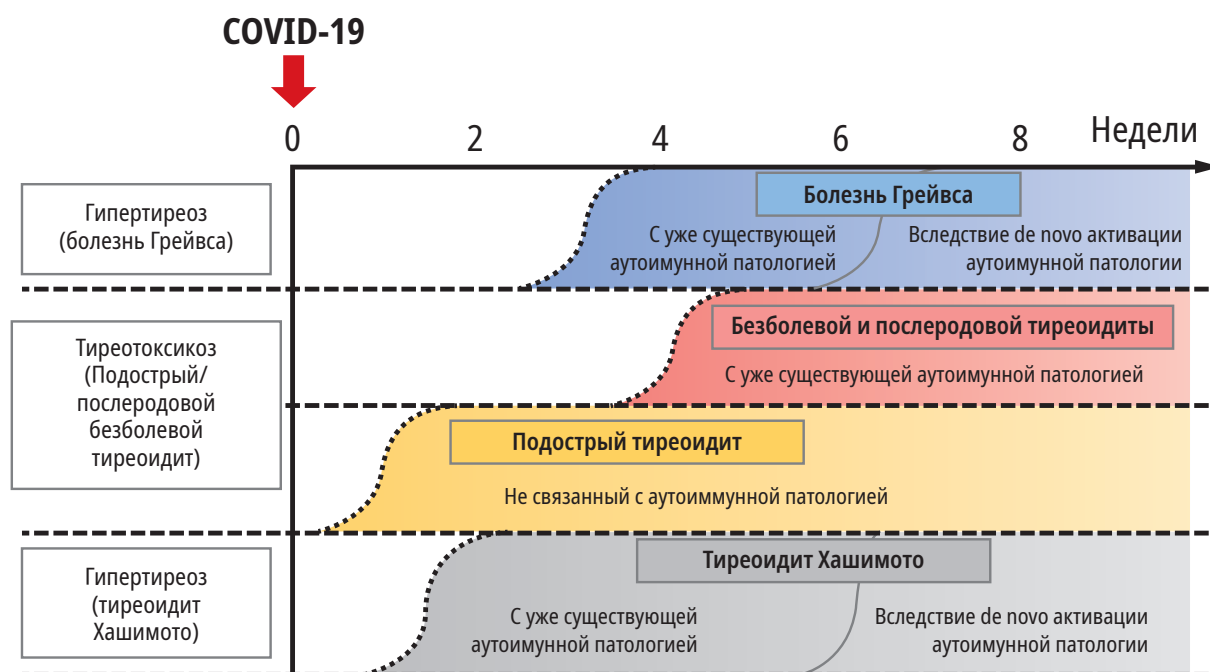


Рисунок 1. Временной профиль развития заболеваний щитовидной железы на фоне COVID-19.

Адаптировано из [Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 24;12:708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333.]

Figure 1. Temporal profile of development of thyroid diseases in relation to COVID-19.

Adapted from an article [Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 24;12:708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333.]

появления первых симптомов заболевания и находились в стационаре около 17 дней, можно предположить, что изменение уровня ТТГ, выявленное в ходе госпитализации у 13 больных (16,9%), связано с наличием или развитием тиреоидита Хашимото. Однако для более точного определения функции ЩЖ у больных, перенёвших COVID-19, требуется более длительный период наблюдения. Также выявленные изменения уровня ТТГ как выше, так и ниже референсного диапазона без данных периферических гормонов и уровня антител не

позволяют говорить о первичном или вторичном характере поражения, а также с уверенностью отнести данные изменения к влиянию именно COVID-19. Недостаток информации о значениях ТТГ и состоянии ЩЖ, предшествующих госпитализации, уровне тиреоидных гормонов, маркерах аутоиммунного поражения ЩЖ, а также результатах УЗИ ЩЖ являются ограничением данного анализа и требуют дальнейшего изучения проблемы и отдалённого обследования больных постковидном периоде.

Важно отметить, что в литературе описана возможность влияния препаратов, применяемых для лечения COVID-19 на функцию ЩЖ, в частности препаратов глюкокортикостероидов. Эти данные в некоторой степени подтверждаются и полученными результатами, которые показали более низкое значение среднего уровня ТТГ на 9–10-й день госпитализации при применении дексаметазона по сравнению со значением ТТГ на фоне использования других глюкокортикостероидов. Важно учитывать, что применение препаратов ГКС, а также препаратов других групп, к примеру, низкомолекулярных гепаринов, может приводить к изменению уровня ТТГ и тиреоидных гормонов.

Заключение

У пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести в острый период заболевания уровень ТТГ может

быть как ниже, так и выше референса. Однако данные изменения нельзя однозначно приписывать влиянию SARS-CoV-2 на ткань ЩЖ или гипоталамо-гипофизарной системы. Для понимания этиопатогенеза нарушения функции ЩЖ необходимо учитывать соответствующий анамнез, проводить уточняющие исследования и мониторировать функции ЩЖ в пост-ковидном периоде. Для корректной интерпретации лабораторных показателей также важно помнить о возможности влияния препаратов, используемых для лечения COVID-19, на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Дополнительно следует учитывать вероятность развития отсроченной патологии ЩЖ на амбулаторном этапе лечения и реабилитации.

Таким образом, актуальность проблемы поражения ЩЖ, ассоциированного с COVID-19, не вызывает сомнения и требует проведения дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сеньюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2020;16(1):21-27. DOI: 10.14341/ket12461
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021;62(5):265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
5. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320-332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
6. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):1085-1090. DOI: 10.1007/s40618-020-01436-w.
7. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa108. DOI: 10.1210/endo/bqaa108.
8. Lam SD, Bordin N, Waman VP, Scholes HM, Ashford P, et al. SARS-CoV-2 spike protein predicted to form complexes with host receptor protein orthologues from a broad range of mammals. *Sci Rep.* 2020;10(1):16471. DOI: 10.1038/s41598-020-71936-5.
9. Luan J, Lu Y, Gao S, Zhang L. A potential inhibitory role for integrin in the receptor targeting of SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.046.
10. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. DOI: 10.1126/science.abd3072.
11. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:708333. DOI: 10.3389/fendo.2021.708333.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptation of the hypothalamo-pituitary-thyroid and hypothalamo-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease - COVID-19 in the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(1):21-27. (In Russ.) DOI: 10.14341/ket12461
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021;62(5):265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
5. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320-332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
6. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):1085-1090. DOI: 10.1007/s40618-020-01436-w.
7. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa108. DOI: 10.1210/endo/bqaa108.
8. Lam SD, Bordin N, Waman VP, Scholes HM, Ashford P, et al. SARS-CoV-2 spike protein predicted to form complexes with host receptor protein orthologues from a broad range of mammals. *Sci Rep.* 2020;10(1):16471. DOI: 10.1038/s41598-020-71936-5.
9. Luan J, Lu Y, Gao S, Zhang L. A potential inhibitory role for integrin in the receptor targeting of SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.046.
10. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. DOI: 10.1126/science.abd3072.
11. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:708333. DOI: 10.3389/fendo.2021.708333.

12. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
13. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.
12. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
13. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.

Информация об авторах

Михайлова Арина Алексеевна, ординатор кафедры по специальности «Эндокринология», Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, armikhaylova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>

Лагутина Дарья Ивановна, ординатор кафедры по специальности «Эндокринология», Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, daria.lagutina.i@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>

Головатюк Ксения Андреевна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ksgolovatiuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0651-7110>

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, karonova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Андреева Алёна Тимуровна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, arabicaa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

Васильева Елена Юрьевна, заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., проф., директор Института эндокринологии Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, grineva_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>

Вклад авторов

А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, К.А. Головатюк — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, Е.Ю. Васильева, Е.Н. Гринева — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Arina A. Mikhailova, resident of the Department of Endocrinology, specialty «Endocrinology» of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia armikhaylova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>.

Daria I. Lagutina, resident of the Department of Endocrinology, specialty «Endocrinology» of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia daria.lagutina.i@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>

Ksenia A. Golovatyuk, doctor in endocrine department of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia ksgolovatiuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0651-7110>

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief researcher, head of Clinical Endocrinology Laboratory, professor of the Department of internal medicine of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia karonova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Alyona T. Andreeva, junior researcher of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia arabicaa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

Elena Yu. Vasilieva, Head of Central Clinical Diagnostics Laboratory, of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Elena N. Grineva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Endocrinology Institute of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia grineva_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>

Authors' contribution

A.A. Mikhailova, D.I. Lagutina, K. A. Golovatyuk — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

T.L. Karonova, A.T. Andreeva, E. Y. Vasilieva, E. N. Grineva — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 04.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 23.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2022

Оригинальная статья

УДК: 618.3-06

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-80-87>

Особенности течения манифестного сахарного диабета при беременности

А.В. Тиселько¹, М.К. Цыганова², М.И. Ярмолинская^{1,3}, Т.А. Зинина⁴

¹Научно-исследовательский Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Женская консультация № 22, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Цыганова Мария Константиновна, mary.cyganova@gmail.com

Аннотация. Цель: проанализировать особенности диагностики, течения и исходов беременности у женщин с манифестным сахарным диабетом (МСД). **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ историй родов 19 женщин с МСД и 500 женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД), которые наблюдались в ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта. **Результаты:** у 13 из 19 женщин МСД был выявлен до 20 недели беременности, средний уровень гликемии в дебюте заболевания составил $9,3 \pm 3,0$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был $7,2 \pm 1,1\%$, что значительно превышало данные показатели при ГСД. Всем женщинам с МСД потребовалась инсулинотерапия, тогда как в группе женщин с ГСД инсулинотерапия применялась в 27,8% случаев. Частота преэклампсии в группе женщин с МСД составила 36,8%, в группе женщин с ГСД — 15%. Макросомия плода встречалась чаще у пациенток с МСД (36,8%), чем у пациенток с ГСД (17%). **Заключение:** высокая частота акушерских и перинатальных осложнений в группе женщин с МСД, обосновывает раннее выявление гипергликемии и своевременное начало инсулинотерапии. Отсутствие случаев материнской и перинатальной смертности на основании проведенного анализа подтверждает необходимость выполнения скрининга нарушений углеводного обмена на первом пренатальном визите и раннее начало инсулинотерапии при МСД.

Ключевые слова: манифестный сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, преэклампсия, диабетическая фетопатия, инсулинотерапия

Финансирование. Работа выполнена в рамках ФНИ «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска, с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов. FGWN-2022-0001 PH 10210622812133-0-3.2.2

Для цитирования: Тиселько А.В., Цыганова М.К., Ярмолинская М.И., Зинина Т.А. Особенности течения манифестного сахарного диабета при беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):80-87. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-80-87

Clinical features of the course of overt diabetes mellitus during pregnancy

A.V. Tiselko¹, M.K. Tsyganova², M.I. Yarmolinskaya^{1,3}, T.A. Zinina⁴

¹D.O. Ott Research institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg state university, Saint Petersburg, Russia

³I.I. Mechnikov North-Western state medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴Women's Consultation No. 22, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Mariya K. Tsyganova, mary.cyganova@gmail.com

Abstract. Objective: to analyze the features of diagnosis, course and outcomes of pregnancy in women with manifest diabetes mellitus. **Materials and methods:** the study included 19 delivery medical records of women with MDM (manifest diabetes mellitus during pregnancy) and 500 records of women with GDM (gestational diabetes mellitus). **Results:** Thirteen women out of nineteen were diagnosed with MDM in the first half of pregnancy. The average level of glycemia at the onset of the disease was $9,3 \pm 3,0$ mmol/l. Mean HbA1c was $7,2 \pm 1,1\%$, which significantly exceeded this indicator in GDM. All women with MDM required insulin therapy, while in the group of women with GDM insulin therapy was used in 27.8% of cases. MDM women showed increased rates of preeclampsia (36,8%) compared to GDM women (15%). Fetal macrosomia was more common in MDM women (36.8%) than in GDM women (17%). **Conclusion:** The high frequency of obstetric and perinatal complications of MDM during pregnancy requires the early detection of hyperglycemia and the prompt initiation of insulin therapy. Screening for carbohydrate metabolism disorders at the first prenatal visit and early initiation of insulin therapy reduce maternal and perinatal mortality.

Keywords: manifest diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, diabetic fetopathy, insulin therapy.

Financing. The work was carried out as part of the BSR (Basic Scientific Research) FNI «Optimization of methods for the prediction, prevention and treatment of great obstetrical syndrom», as well as the strategy of delivery in pregnant women from high-risk groups, in order to improve obstetric and perinatal outcomes FGWN-2022-0001 PH 10210622812133-0-3.2.2

For citation: Tiselko A.V., Tsyganova M.K., Yarmolinskaya M.I., Zinina T.A. Clinical features of the course of overt diabetes mellitus during pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):80-87. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-80-87

Введение

Впервые манифестный сахарный диабет (МСД) был выделен как самостоятельное нарушение углеводного обмена во время беременности в отчёте Международной ассоциации групп по изучению диабета и беременности (IADPSG), основной задачей деятельности которой является повышение качества медицинской помощи в области диабета во время беременности [1]. МСД не идентичен ГСД. Гестационный сахарный диабет — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета. Группа экспертов выразила обеспокоенность продолжающейся эпидемией ожирения, которая приводит к увеличению числа случаев недиагностированного сахарного диабета 2 типа (СД 2) у молодых женщин [2–4].

По данным ВОЗ, в 2014 г. во всём мире насчитывалось 38,9 млн беременных с избыточным весом и ожирением, из них 14,6 млн — с ожирением. В отчёте международной организации акушеров-гинекологов за 2018 г. представлены данные уже о 42 млн беременных [5,6].

Метаболические изменения во время беременности связаны с нарастающей инсулинорезистентностью,

которая обусловлена появлением нового органа — плаценты. Плацента является эндокринным органом, продуцирующим в кровь ряд белковых и стероидных гормонов, таких как хорионический гонадотропин, плацентарный лактогенный гормон, прогестерон и эстрогены. Гормональная функция плаценты является основой формирования инсулинорезистентности в период беременности [7,8].

Существует мнение, что явный сахарный диабет во время беременности связан со значительным риском неблагоприятных перинатальных исходов. Именно поэтому был сделан вывод о необходимости выявления женщин с недиагностированными нарушениями углеводного обмена до беременности, которые могут дебютировать с большей степенью гипергликемии и сопутствующими метаболическими нарушениями. Все эксперты Международной ассоциации групп по изучению диабета и беременности были едины во мнении, что диагностика явного «манифестного» сахарного диабета должна проводиться на первом пренатальном визите. Для диагностики можно использовать любой доступный сертифицированный лабораторный метод: измерение глюкозы венозной плазмы натощак, измерение глюкозы венозной плазмы в любое время дня и определение уровня HbA1c [9].

Таблица / Table 1

Критерии диагностики МСД и ГСД Threshold values for diagnosis of GDM or overt diabetes in pregnancy

Пороговые значения для диагностики ГСД / To diagnose gestational diabetes mellitus	
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л <i>Fasting glucose, mmol/l</i>	≥ 5,1, но < 7,0
Глюкоза венозной плазмы при проведении ПГТТ* через 1 час после нагрузки глюкозой, ммоль/л <i>1-hour glucose following 75g oral glucose load, mmol/l</i>	≥ 10,0
Глюкоза венозной плазмы при проведении ПГТТ через 2 часа после нагрузки глюкозой, ммоль/л <i>2-hour glucose following 75g oral glucose load, mmol/l</i>	≥ 8,5, но < 11,1
Пороговые значения для диагностики МСД / To diagnose manifest diabetes in pregnancy	
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л <i>Fasting glucose, mmol/l</i>	≥ 7,0
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии, а также при проведении ПГТТ через 2 часа после нагрузки глюкозой, ммоль/л <i>Random plasma glucose or 2-hour glucose following 75g oral glucose load, mmol/l</i>	≥ 11,1
HbA1c (стандарты DCCT, UKPDS), %	≥ 6,5

Своевременная диагностика МСД и инициация инсулинотерапии направлены на снижение перинатальных осложнений (невываивания беременности, преэклампсии, преждевременных родов, оперативного родоразрешения, неонатальной заболеваемости (врождённых пороков плода, макросомии и диабетической фетопатии) [10,11].

Одним из серьёзных обоснований раннего выявления МСД является риск развития диабетического

кетоза (ДКА). Нераспознанный своевременно МСД является причиной развития ДКА во время беременности в 30% случаев и может привести не только к детской, но и материнской смертности. Особенностью течения ДКА у беременных с различными формами сахарного диабета является быстрое (в течение нескольких часов) развитие метаболических нарушений на фоне умеренной гипергликемии. Гипергликемия более 11,1 ммоль/л, уровень

кетонов в крови $\geq 3,0$ ммоль/л (β -гидроксималяная кислота), уровень бикарбоната менее 15,0 ммоль/л и/или pH крови менее 7,3 являются *диагностическими критериями ДКА во время беременности*.

Негативное влияние ДКА на плод обусловлено сочетанием тяжёлого обезвоживания матери при ацидозе, которое может вызвать снижение маточно-плацентарного кровотока и привести к гипоксии плода. Частота антенатальной гибели плода при ДКА у матери колеблется между 9% и 36%. Помощь беременным женщинам с явлениями ДКА должна быть оказана в ближайшие часы в условиях специализированного стационара командой специалистов в составе анестезиолога-реаниматолога, эндокринолога и акушера-гинеколога [12–14].

Цель исследования — проанализировать особенности диагностики, течения и исходов беременности у женщин с манифестным сахарным диабетом.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ истории родов 19 женщин с МСД и 500 женщин с ГСД. Возраст беременных с МСД составил $33,4 \pm 4,8$ года, женщин с ГСД — $28,7 \pm 4,9$ лет. Индекс массы тела (ИМТ) в группе МСД составил $28,2 \pm 8,6$ кг/м², в группе ГСД — $30,5$ кг/м². Всем пациенткам проводилась диагностика нарушений углеводного обмена на основании определения венозной плазмы натощак в качестве I этапа скрининга (с 6/7 до 24 недели беременности) и проведение ПГТТ: первый этап — забор первой пробы плазмы венозной крови натощак. Второй этап: в течение 5 мин. употребление раствора глюкозы, состоящего из 75 грамм сухой (ангидрита или безводной) глюкозы, растворённой в 250–300 мл тёплой (37–40°C) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Третий этап: забор проб крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой.

Всем пациенткам как в группе МСД, так и в группе ГСД была рекомендована модификация образа жизни (рациональная диетотерапия и физическая активность) согласно федеральным клиническим рекомендациям [9]. Калорийность пищи рассчитывалась в соответствии с весом тела. При ИМТ 18–24,9 кг/м² суточная калорийность питания составляла 30 ккал/кг фактического веса, при ИМТ 25–29,9 кг/м² — 25 ккал/кг, при ИМТ >30 кг/м²

— от 12 до 20 ккал/кг, но не менее 1800 ккал в сутки для профилактики кетоза. Было рекомендовано распределение содержания углеводов в течение дня: на завтрак 15–30 г, второй завтрак 15–30 г, обед 30–60 г, полдник 15–45 г, ужин 30–60 г, второй ужин 10–15 г (в среднем 150–175 г углеводов в сутки). Перерыв между приемами пищи составлял не более 2,5–3 часов, между последним приемом пищи и первым на следующий день не более 10 часов. Употребление легкоусвояемых углеводов и углеводов с высоким гликемическим индексом исключалось полностью.

Стартовая суточная доза инсулина при нормальном ИМТ составляла 0,4 ЕД/кг массы тела, при избыточной массе тела или ожирении — 0,5 ЕД/кг. Распределение на базальный и болюсный инсулины производилось из расчёта 50/50%. При инициации базис-болюсной инсулинотерапии, стартовая доза базального инсулина была не менее 0,1 ЕД/кг массы тела. Титрация доз инсулина проводилась каждые 1–2 дня до достижения целевых показателей гликемии под контролем гликемии не реже 4–6 раз в день и в 3 часа ночи (на этапе титрации инсулина продленного действия). Для лечения были использованы аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия (инсулин аспарт, инсулин лизпро) и инсулины продленного действия (инсулин детемир, инсулин гларгин в 1 мл 100 ед) [15].

Оценка степени преэклампсии у беременных проводилась на основании клинических рекомендаций [16]. Умеренная преэклампсия — при артериальном давлении (АД) 140/90–159/109 мм рт.ст., суточной протеинурии более 0,3 г/сутки. Тяжелая преэклампсия — при АД $\geq 160/110$ мм рт.ст., суточной протеинурии $\geq 5,0$ г/л, а также при наличии симптомов полиорганной недостаточности. Оценка веса новорождённых проводилась по перцентильным шкалам [17].

Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 10.0. Результаты исследования представлены как средние для непрерывных и как проценты для дискретных величин.

Результаты

Характеристика группы беременных женщин с МСД представлена в табл. 2.

Таблица / Table 2

Характеристика группы беременных с манифестным сахарным диабетом
Characteristics of pregnant women with overt diabetes mellitus

Анамнестические данные <i>Maternal characteristics</i>	Количество пациенток <i>Number of patients</i>	%
Родственники с СД <i>First-degree relatives with DM</i>	8	42,1
СД 1 типа <i>Type 1 DM</i>	2	10,5
СД 2 типа <i>Type 2 DM</i>	6	31,6
Первородящие <i>Nulliparous</i>	7	36,8

Анамнестические данные <i>Maternal characteristics</i>	Количество пациенток <i>Number of patients</i>	%
Повторнородящие <i>Multiparous</i>	12	63,2
ГСД в анамнезе <i>Previous GDM</i>	5	26,3
Наступление настоящей беременности в результате ЭКО <i>Pregnancy as a result of IVF</i>	2	10,5
Артериальная гипертензия (>140/90 мм рт.ст.) <i>Hypertension before pregnancy (>140/90 mm Hg)</i>	4	21,1
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²) <i>Obesity (BMI≥30 kg/m²)</i>	6	31,6

Обращает на себя внимание тот факт, что наследственность у женщин в группе с МСД была представлена родственниками как с СД 2 типа, так и родственниками с СД 1 типа. Каждая четвёртая женщина имела общепринятые факторы риска развития нарушения углеводного обмена во время беременности.

Средний срок гестации в дебюте МСД составил 16,8±7,9 недель, в дебюте ГСД 27,8±11,9 недель. У 13 женщин МСД был выявлен в первой половине беременности на основании результатов I этапа скрининга (определение венозной плазмы натощак). Уровень глюкозы составил 9,3±3,0 ммоль/л. У шести женщин диагноз МСД был установлен на основании результатов ПГТТ через 2 часа после нагрузки. Значение глюкозы составило 13,3±1,5 ммоль/л. С целью уточнения длительности метаболических нарушений в группе женщин МСД был определен уровень HbA1c, который составил 7,2±1,1% и продемонстрировал достаточно длительный период декомпенсации состояния углеводного обмена.

Проведён анализ весоростовых показателей у женщин с МСД. У 12 женщин ИМТ составлял 32,6±7,0 кг/м², у пяти был в пределах физиологических значений (22,0±1,5 кг/м²), а у двух пациенток был дефицит массы тела (16,2±1,2 кг/м²). Всем пациенткам как в группе МСД, так и в группе ГСД была предложена рациональная диетотерапия. Пациенткам с МСД инсулинотерапия была назначена при сроке гестации 19,8±7,9 недель. Тринадцати женщинам проводилась

инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, пяти только в болюсном режиме и одной пациентке вводился инсулин только продлённого действия в 22 часа.

У пациенток с ГСД инсулинотерапия применялась в 27,8% случаев и была инициирована при сроке беременности в 27,6±9,5 недель [14,9;32,0]. Болюсный режим инсулинотерапии использовали 64,9% женщин, базис-болюсный — 31,5% женщин и 3,6% женщин получали инсулин продлённого действия в вечерние часы. Титрация дозы инсулина проводилась согласно протоколу клинических рекомендаций (при уровне глюкозы натощак >5,1 ммоль/л и постпрандиальной гликемии выше 6,7 ммоль/л) [9]. В группе женщин с избыточной массой тела доза инсулина в дебюте заболевания составила 44,0 [27,5;61,0] ЕД, у женщин с ожирением — 40,0 [25,5; 89,0] ЕД, у женщин с нормальным ИМТ — 20,0 [14,5;21,5] ЕД. Динамика суточных доз инсулина представлена в табл. 3.

Одним из наиболее частых осложнений беременности, относящимся к большим акушерским синдромам, является преэклампсия, частота которой в группе женщин с МСД составила 36,8%, в то время как в группе женщин с ГСД она была 15% случаев.

У 12 пациенток с МСД роды произошли при доношенном сроке, на 39,0±1,2 неделе беременности, что, вероятно, связано с наблюдением женщин с данной патологией в специализированном центре. Частота оперативного родоразрешения в группе женщин с МСД составила 47,4%

Таблица / Table 3

Индекс массы тела и суточные дозы инсулина у беременных женщин с МСД
Body mass index and daily insulin doses in pregnant women with overt diabetes mellitus

ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i>	Медианы ИМТ, кг/м ² <i>Median BMI, kg/m²</i>	Медианы суточных доз инсулина в I триместре, ЕД/сут. <i>Median insulin dosage in the 1st trimester, U/day</i>	Медианы суточных доз инсулина в III триместре, ЕД/сут. <i>Median insulin dosage in the 3rd trimester, U/day</i>
<18,5	2	16,2 [15,7;16,6]	5,5 [5,3;5,8]	9,5 [9,3;9,8]
18,5-24,9	5	22,8 [21,3;23,5]	20,0 [14,5;21,5]	27,0 [15,0;56,0]
25,0-29,9	6	27,8 [26,9;28,6]	44,0 [27,5;61,0]	38,0 [25,0;64,0]
>30	6	37,3 [33,4;42,1]	40,0 [25,5;89,0]	63,0 [48,5;77,5]

случаев. В 55,5 % показаниями к кесареву сечению (КС) явились такие акушерские и перинатальные осложнения, как преэклампсия, диабетическая фетопатия, ассоциированные с гипергликемией матери. В двух случаях было произведено экстренное КС в связи с нарушением жизнедеятельности плода. Среди пациенток с ГСД частота КС

составила 52%, однако только 28,4% операций было выполнено по совокупности показаний, возникших в результате осложнений сахарного диабета. Частота акушерских и перинатальных осложнений представлена в табл. 4.

Структура перинатальных осложнений у новорожденных от матерей с МСД представлена в табл. 5.

Таблица / Table 4

Частота акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с МСД и ГСД
The incidence of obstetric and perinatal complications in patients with overt and gestational diabetes mellitus

Характеристика / <i>Complications</i>	МСД / <i>MDM</i> (n=19)	ГСД / <i>GDM</i> (n=500)	Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса / <i>Chi-square test with Yates correction</i>	Уровень значимости / <i>p-value</i>
Необходимость инсулинотерапии, % <i>Insulin treatment, %</i>	100	27,8	41,72	<0,001
Преэклампсия, % <i>Preeclampsia, %</i>	36,8	15,0	5,03	0,03
Макросомия, % <i>Macrosomia, %</i>	36,8	17,0	3,68	0,05
Кесарево сечение, % <i>Caesarean section, %</i>	52,6	52,0	0,03	0,85
Кесарево сечение в т.ч. по показани- ям вследствие СД <i>Caesarean section due to diabetes complications, %</i>	42,1	28,4	1,07	0,30
Неонатальная гипогликемия, % <i>Neonatal hypoglycaemia, %</i>	15,8	20,0	0,03	0,85

Таблица / Table 5

Структура перинатальных осложнений у детей от матерей с МСД
The structure of perinatal complications in children from mothers with MSD

Диагнозы новорождённых <i>Complications</i>	Количество новорожденных <i>Number of newborns</i>	%
Вес новорождённого ниже гестационного возраста <i>Small for gestational age</i>	1	5,3
Диабетическая фетопатия <i>Diabetic fetopathy</i>	7	36,9
Диабетическая кардиомиопатия <i>Diabetic cardiomyopathy</i>	2	10,6
Неонатальная гипергликемия <i>Neonatal hyperglycaemia</i>	1	5,3
Неонатальная гипогликемия <i>Neonatal hypoglycaemia</i>	3	15,8
Полицитемия <i>Polycythemia</i>	1	5,3
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия <i>Hypoxic ischemic encephalopathy</i>	1	5,3
Асфиксия <i>Asphyxia</i>	1	5,3

У 50% пациенток с МСД в послеродовом периоде были выявлены нарушения углеводного обмена различной степени тяжести: у трёх женщин выявлен сахарный диабет 1 типа, у трёх — сахарный диабет 2 типа, у двух — нарушение толерантности к глюкозе через 6–12 месяцев после родов.

Обсуждение

Данных об особенностях течения, исходах беременности и родов у женщин с МСД в литературе недостаточно. Известно, что дебют МСД начинается с высокой гипергликемии, требует оказания экстренной медицинской помощи и может привести не только к перинатальной, но и к материнской смертности. Особую ответственность в оказании медицинской помощи данной категории больных обуславливает настоящая эпидемиологическая ситуация, связанная с пандемией новой коронавирусной инфекции. Это и послужило основанием для проведения представленного исследования.

Большая часть исследований подтверждает раннее начало МСД по сравнению с ГСД. Средний срок гестации в дебюте МСД в нашем исследовании составил $16,8 \pm 7,9$ недель и продемонстрировал более раннее начало заболевания по сравнению с данными Mañé L. (2019), где срок гестации был $21,4 \pm 8,9$ недели [18]. Полученные в работе результаты согласуются с данными ряда авторов об уровне HbA1c у женщин с МСД более 6,5%. В исследовании Park S. (2015) уровень HbA1c при МСД составлял $6,8 \pm 0,9$ vs. $5,4 \pm 0,4$ при ГСД [19]. Эти результаты подтверждают возможность использования данного показателя как одного из критериев диагностики МСД и оценки длительности и тяжести нарушений углеводного обмена. У большинства беременных женщин в проведённом исследовании диагноз МСД установлен по результатам гипергликемии натощак или в течение дня в первой половине беременности. У 7 беременных МСД выявлен при проведении ПГТТ. В работе Wong T. (2013) уровень гликемии натощак/стимулированный во время проведения ПГТТ составлял $6,4 \pm 1,8/11,4 \pm 2,4$ ммоль/л при МСД и $5,2 \pm 0,7/8,5 \pm 1,2$ ммоль/л при ГСД [20].

Уровень гликемии $9,3 \pm 3,0$ ммоль/л и показатель HbA1c $7,2 \pm 1,1\%$ в группе женщин с МСД послужил обоснованием к назначению интенсивной инсулинотерапии практически в 100% случаев. В ряде работ [18,19,21] обосновано использование инсулинотерапии при МСД в 80–90% случаев. Уровень гликемии у беременных женщин выше 11 ммоль/л требует обязательного дополнительного обследования для исключения ДКА. При выявлении клинических и лабораторных показателей ДКА инсулинотерапия должна проводиться методом микроструйного введения с соблюдением всех правил коррекции водно-электролитных нарушений, профилактики инфекционных осложнений и контроля за состоянием фето-плацентарного комплекса [15].

В исследовании Mañé L. (2019) у женщин с МСД отмечалась высокая частота преждевременных родов (23,1% против 6,7%), частота экстренного оперативного родоразрешения (41,0% против 19,5%), преэклампсии (22,0% против 3,7%, $p < 0,01$) и частота рождения детей крупных к гестационному возрасту (40,0% против 14,8%, $p = 0,08$) по

сравнению с группой женщин с ГСД [18]. Wong T. (2013) подтвердил повышенную частоту перинатальных осложнений у детей от матерей с МСД: макросомии плода (25,9% против 15,0%), неонатальной гипогликемии (11,7% против 7,3%), дистонии плечиков (6,9% против 0,7%) при ГСД. Общий показатель неблагоприятных перинатальных исходов был выше в группе МСД (42,8% против 30,7%) в сравнении с группой ГСД [20].

В представленном исследовании частота преэклампсии в группе женщин с МСД наблюдалась в 36,8%, в то время как в группе женщин с ГСД выявлена в 15% случаев. Макросомия также встречалась чаще у пациенток с МСД (36,8%), чем у пациенток с ГСД (17%). По данным исследований, представленных в обзоре, большинство авторов отмечают повышенную частоту преждевременных родов у женщин с МСД по сравнению с женщинами с ГСД. В нашем исследовании срок родоразрешения у женщин с МСД составил $39,0 \pm 1,2$ недель. Можно предположить, что срок родоразрешения близкий к физиологическому обусловлен тем, что женщины наблюдались в специализированном учреждении и следовали протоколу обследования и лечения в рамках одного учреждения.

Согласно клиническим рекомендациям, все женщины, перенёвшие МСД и ГСД должны быть обследованы через 6–12 недель после родов с целью уточнения состояния углеводного обмена [9]. У женщин с МСД с более выраженными метаболическими нарушениями проведение этого обследования, приобретает особую важность. У 50% пациенток с МСД в нашем исследовании в послеродовом периоде были выявлены нарушения углеводного обмена, что согласуется с данными исследования Park S. et al, где у 73% женщин с МСД подтвердился диабет после 6–8 недель после родов, что превышало частоту нарушений углеводного обмена в группе ГСД (4,3%) [19]. Полученные в работе данные обосновывают необходимость строгого выполнения рекомендаций по реклассификации нарушений углеводного обмена у женщин, перенесших МСД во время беременности.

Выводы

С целью снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с МСД необходимо:

- своевременное выполнение I этапа скрининга (исследование уровня глюкозы венозной плазмы начиная с 6–7 недель беременности);
- при выявлении МСД срочное направление беременной женщины к эндокринологу для решения вопроса о назначении инсулинотерапии;
- при гликемии выше 11 ммоль/л необходимо проведение дополнительного обследования для исключения ДКА;
- ведение беременной с МСД совместно с акушером-гинекологом для своевременного выявления осложнений течения беременности и родов;
- проведение ПГТТ через 4–12 недель после родов для выявления нарушений углеводного обмена, требующих проведения медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82. DOI: 10.2337/dc09-1848.
2. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008;31(5):899-904. DOI: 10.2337/dc07-2345.
3. Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM. Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996-2001. *Diabetes Care*. 2006;29(2):232-5. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1482. Erratum in: *Diabetes Care*. 2006;29(7):1723. PMID: 16443865.
4. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1562-6. DOI: 10.2337/dc06-2544.
5. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202183. DOI: 10.1371/journal.pone.0202183.
6. Neri C, Edlow AG. Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(2):a026591. DOI: 10.1101/cshperspect.a026591.
7. Айламазян Э. К., Абашова Е. И., Аржанова О. Н. и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
8. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-94. DOI: 10.1007/s00125-016-3931-6.
9. Дедов И. И., Сухих Г. Т., Филиппов О. С. и др. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение: клинические рекомендации. М., 2014.
10. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2592-3. DOI: 10.2337/diacare.28.10.2592.
11. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;62(1):47-53. DOI: 10.1016/s0168-8227(03)00146-3.
12. Baagar K, Aboudi A, Khaldi H, Alowinati B, Abou-Samra A, Lindow S. Retrospective Analysis of Diabetic Ketoacidosis in Pregnant Women over a Period of 3 Years. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*. 2017;6. DOI:10.4172/2161-1017.1000265
13. Mohan M, Baagar KAM, Lindow S. Management of diabetic ketoacidosis in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017;19:55-62. DOI: 10.1111/tog.12344
14. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):167-178. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000060.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М.; 2021.
16. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». М.; 2016.
17. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных: пособие для врачей. М., 2000.
1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82. DOI: 10.2337/dc09-1848.
2. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008;31(5):899-904. DOI: 10.2337/dc07-2345.
3. Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM. Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996-2001. *Diabetes Care*. 2006;29(2):232-5. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1482. Erratum in: *Diabetes Care*. 2006;29(7):1723. PMID: 16443865.
4. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1562-6. DOI: 10.2337/dc06-2544.
5. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202183. DOI: 10.1371/journal.pone.0202183.
6. Neri C, Edlow AG. Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;6(2):a026591. DOI: 10.1101/cshperspect.a026591.
7. Aylamazyan E.K., Abashova E.I., Arzhanova O.N., et al. *Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
8. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-94. DOI: 10.1007/s00125-016-3931-6.
9. Dedov I.I., Sukhikh G.T., Filippov O.S. et al. *Gestatsionnyy sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nabludeniye: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2014. (In Russ)
10. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2592-3. DOI: 10.2337/diacare.28.10.2592.
11. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;62(1):47-53. DOI: 10.1016/s0168-8227(03)00146-3.
12. Baagar K, Aboudi A, Khaldi H, Alowinati B, Abou-Samra A, Lindow S. Retrospective Analysis of Diabetic Ketoacidosis in Pregnant Women over a Period of 3 Years. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*. 2017;6. DOI:10.4172/2161-1017.1000265
13. Mohan M, Baagar KAM, Lindow S. Management of diabetic ketoacidosis in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017;19:55-62. DOI: 10.1111/tog.12344
14. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):167-178. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000060.
15. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., eds. *Standards of specialized diabetes care*. Moscow; 2021. (In Russ)
16. *Federal clinical guidelines. Gipertenzivnyye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya*. Moscow; 2016. (In Russ)
17. Dement'yeva GM. *Otsenka fizicheskogo razvitiya novorozhdennykh: posobiye dlya vrachey*. Moscow; 2000. (In Russ)

18. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Chillarón JJ, Prados M, et al. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(4):332-336. DOI: 10.1080/09513590.2018.1521387.
19. Park S, Kim SH. Women with rigorously managed overt diabetes during pregnancy do not experience adverse infant outcomes but do remain at serious risk of postpartum diabetes. *Endocr J.* 2015;62(4):319-27. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0529.
20. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. *Diabet Med.* 2013;30(4):468-74. DOI: 10.1111/dme.12110. Erratum in: *Diabet Med.* 2013;30(7):887. PMID: 23278460.
21. Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(1):20-5. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.020.
18. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Chillarón JJ, Prados M, et al. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(4):332-336. DOI: 10.1080/09513590.2018.1521387.
19. Park S, Kim SH. Women with rigorously managed overt diabetes during pregnancy do not experience adverse infant outcomes but do remain at serious risk of postpartum diabetes. *Endocr J.* 2015;62(4):319-27. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0529.
20. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. *Diabet Med.* 2013;30(4):468-74. DOI: 10.1111/dme.12110. Erratum in: *Diabet Med.* 2013;30(7):887. PMID: 23278460.
21. Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(1):20-5. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.020.

Информация об авторах

Алена Викторовна Тиселько, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии, Научно-исследовательский Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия, alenadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>

Мария Константиновна Цыганова, студент медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, mary.cyganova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9570-5008>

Мария Игоревна Ярмолинская, д.м.н., проф., профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147> 0000-0002-6551-41473686-36057801562649P-2183-2014

Татьяна Александровна Зинина, врач акушер-гинеколог, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Женская консультация №22», Санкт-Петербург Россия, zininat@mail.ru, ,

Вклад авторов

А.В. Тиселько — разработка дизайна исследования, анализ данных, написание рукописи;

М.К. Цыганова — получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи;

М.И. Ярмолинская — утверждение версии для публикации;

Т.А. Зинина — сбор данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Alena V. Tiselko, Dr.Sci. (Med), Leading research associate of the department of gynecology and endocrinology, D.O. Ott Research institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg, Russia, alenadoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>

Mariia K. Tsyganova, student of Medical faculty, Saint Petersburg state university, Saint Petersburg, Russia, mary.cyganova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9570-5008>

Maria I. Yarmolinskaya, Dr.Sci. (Med), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center of D.O. Ott research institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

Tatyana A. Zinina, obstetrician-gynaecologist of Women's Consultation No. 22, Saint Petersburg, Russia, zininat@mail.ru

Contribution of the authors

A.V. Tiselko — research design development, analysis of the data, writing the text of the manuscript;

M.K. Tsyganova — obtaining and analysis of the data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

M.I. Yarmolinskaya — version approval for publication;

T.A. Zinina — obtaining the data.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 02.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 22.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.01.2022

Оригинальная статья

УДК: 616

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-88-97>

Оценка эффектов терапии иДПП4 на функциональное состояние α- и β-клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Т.П. Тучина¹, Я.А. Колчанова¹, А.Р. Мелтонян¹, Л.К. Абрамян², А.Ю. Бабенко¹, М.М. Галагудза¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Таисия Павловна Тучина, tayka_91@mail.ru

Аннотация. Цель: оценить эффекты иДПП4 на секрецию инсулина, глюкагона натощак и постпрандиально, изучив базальную секрецию и ответ на пищевую нагрузку. **Материалы и методы:** пациенты (n=54) были разделены по группам в зависимости от характера терапии (длительный (более года) приём иДПП4 в комбинации с Метформином, Метформин+препарат сульфонилмочевины, впервые начатая терапия иДПП4). Были исследованы биохимические показатели, уровни инсулина, глюкагона, С-пептида до и после стандартного завтрака, рассчитаны индексы НОМА IR и НОМА β. **Результаты:** мы получили значимую разницу между группами приема иДПП4 более года и Метформином+СМ по уровню глюкагона и инсулина натощак, однако показатели инсулина были в пределах нормы в обеих группах. Кроме того, после 6 месяцев впервые начатой терапии иДПП4 снижались уровни инсулина как до, так и после стандартного завтрака, С-пептида после стандартного завтрака и глюкагона натощак. **Выводы:** полученные данные свидетельствуют о способности иДПП4 положительно влиять на два наиболее ранних и высокосвязанных звена патогенеза СД2 типа.

Ключевые слова: α- и β-клетки, эндокриноциты, сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Финансирование. Государственное задание 2021-03. Регистрационный номер 121031000362-3. «Разработка системы прогнозирования ремиссии сахарного диабета после бариатрии».

Для цитирования: Тучина Т.П., Колчанова Я.А., Мелтонян А.Р., Абрамян Л.К., Бабенко А.Ю., Галагудза М.М. Оценка эффектов терапии иДПП4 на функциональное состояние α- и β-клеток у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):88-97. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-88-97

Evaluation effects of IDPP4 therapy different duration on the functional state of α- and β- cells in patients with type 2 diabetes mellitus

T.P. Tuchina¹, I.A. Kolchanova¹, A.R. Meltonyan¹, L.K. Abramyan², A.Yu. Babenko¹, M.M. Galagudza¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Institute of Technology, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Taisiia P. Tuchina, tayka_91@mail.ru

Abstract. Purpose: evaluate the effects of DPP4i on fasting and postprandial insulin and glucagon secretion by examining basal secretion and response to food loading. **Materials and methods:** patients (n = 54) were divided into treatment groups: long-term (more than a year) therapy with iDPP4 with Metformin, Metformin + sulfonylurea, first-time therapy with iDPP4. Biochemical parameters, levels of insulin, glucagon, C-peptide before and after a standard breakfast were measured. The HOMA IR and HOMA β indices were calculated. **Results:** we obtained a significant difference in fasting glucagon and insulin levels between the iDPP4 over a year and Metformin + SM groups. In addition, insulin levels before and after standard breakfast, C-peptide after standard breakfast, and fasting glucagon decreased after 6 months of first-time DPP4 therapy. **Summary:** the data obtained indicate the ability of iDPP4 to positively influence the two earliest and most significant links in the pathogenesis of type 2 diabetes.

Keywords: α- and β-cells, endocrinocytes, type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

Financing. State task 2021-03. Registration number 121031000362-3. «Development of a system for predicting remission of diabetes mellitus after bariatrics.»

For citation: Tuchina T.P., Kolchanova I.A., Meltonyan A.R., Abramyan L.K., Babenko A.Yu., Galagudza M.M. Evaluation effects of IDPP4 therapy different duration on the functional state of α- and β- cells in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):88-97. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-88-97.

Введение

В настоящее время число пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) продолжает увеличиваться во всем мире. Как известно, СД 2 типа является одним из социально значимых заболеваний, которые непосредственно или при развитии осложнений могут привести к смерти пациента. Одни из основных патогенетических факторов СД 2 типа – инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. [1]

Согласно современным данным, не только инсулинорезистентность, оценённая по индексу НОМА-IR, но и гиперинсулинемия (уровень инсулина выше 15 мЕ/л) ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и событий. Одной из современных групп препаратов, оказывающих многоплановое влияние на механизмы развития и прогрессирования СД 2 типа, являются ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП4). Для данной группы препаратов показано положительное влияние на секрецию инсулина, однако, кроме доказанного в ряде экспериментальных и клинических исследований положительного влияния на секреторную функцию β -клеток, обсуждалось и снижение активности α -клеток через улучшение секреции инкретинов. [2]

Эти эффекты изучались в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, в которых иДПП4 назначались как монотерапия или в добавление к другим классам сахароснижающих препаратов. Часто оценка затрагивала только изучение концентрации инсулина и глюкозы натощак. В реальной клинической практике такие работы не проводились, поэтому мы провели исследование, в котором оценили эффекты иДПП4 на секрецию инсулина, глюкозы натощак и постпрандиально, изучив таким образом как базальную секрецию, так и ответ на пищевую нагрузку. Известно, что постпрандиальные метаболические нарушения оказывают влияние на прогрессирование эндотелиальной дисфункции, поэтому коррекция именно постпрандиальных изменений имеет большое клиническое значение. [3,4] Кроме того, мы оценивали эффекты терапии иДПП4 разной длительности, включая в исследование пациентов на старте терапии иДПП4 и при длительном приеме данной группы препаратов.

Мы изучали секреторную функцию β -клеток путем оценки динамики уровня инсулина и С-пептида до и после пищевой нагрузки, а также по индексу НОМА- β . Использование различных методов определяется тем, что индексы НОМА позволяют достаточно корректно оценивать инсулинорезистентность и резерв β -клетки у пациентов на додиабетических стадиях. У пациентов с СД 2 типа, получающих различные варианты терапии, имеющие крайне вариабельный уровень глюкозы, точность этих методов низка, что определило необходимость оценки динамики инсулина и С-пептида в пробе со стандартным завтраком в нашем исследовании. Для оценки функции α -клеток определяли уровень глюкагона до и после стандартного завтрака.

Как уже было сказано выше, инсулинорезистентность — один из основных патогенетических факторов развития СД 2 типа и его осложнений, и ее оценка также была запланирована в нашем исследовании. Мы оценивали инсулинорезистентность по индексу НОМА-IR.

Цель исследования — оценить эффекты иДПП4 на секрецию инсулина, глюкозы натощак и постпрандиально, изучив базальную секрецию и ответ на пищевую нагрузку.

Материалы и методы

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Этическим Комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова. В период с апреля 2019 г. по декабрь 2020 г. в одномоментное поперечное исследование было включено 54 больных СД 2 типа, соответствующих критериям включения. Пациенты первой группы получали терапию иДПП4 длительностью более года. Пациенты второй группы впервые начинали терапию иДПП4 в добавление к терапии Метформином. Группа контроля получала комбинацию Метформина и препарата сульфонилмочевины (СМ) более года. Дизайн клинического исследования представлен на рис. 2.

У пациентов оцениваются биохимические показатели, представленные в табл. 1.

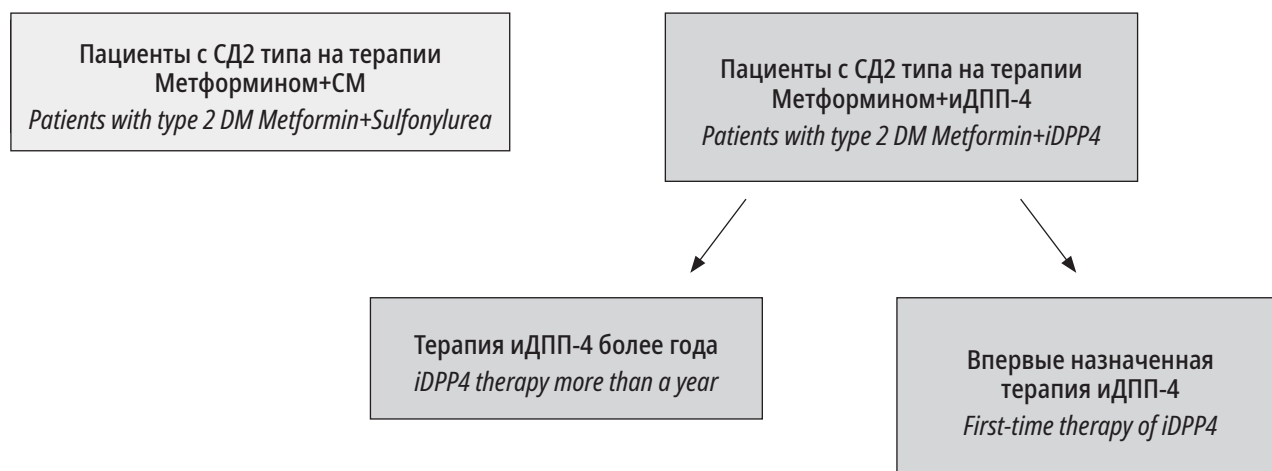


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Research design

Таблица / Table 1

Дизайн исследования
Research design

Группы / Groups	Исследования / Researches	Глюкоза крови, гликированный гемоглобин, инсулин, глюкагон, С-пептид натощак и после стандартного завтрака <i>Blood glucose, glycated hemoglobin, insulin, glucagon, C-peptide on an empty stomach and after a standard breakfast</i>		
		Исходно <i>1st visit</i>	6 мес. <i>6 months</i>	12 мес. <i>12 months</i>
Метформин+СМ, n=18 <i>Metformin+sulfonylurea, n=18</i>		+		
Метформин+иДПП4(более года), n=18 <i>Metformin+IDPP4(more than a year), n=18</i>		+		
Метформин+иДПП4(впервые), n=18 <i>Metformin+IDPP4(for the first time), n=18</i>		+	+	

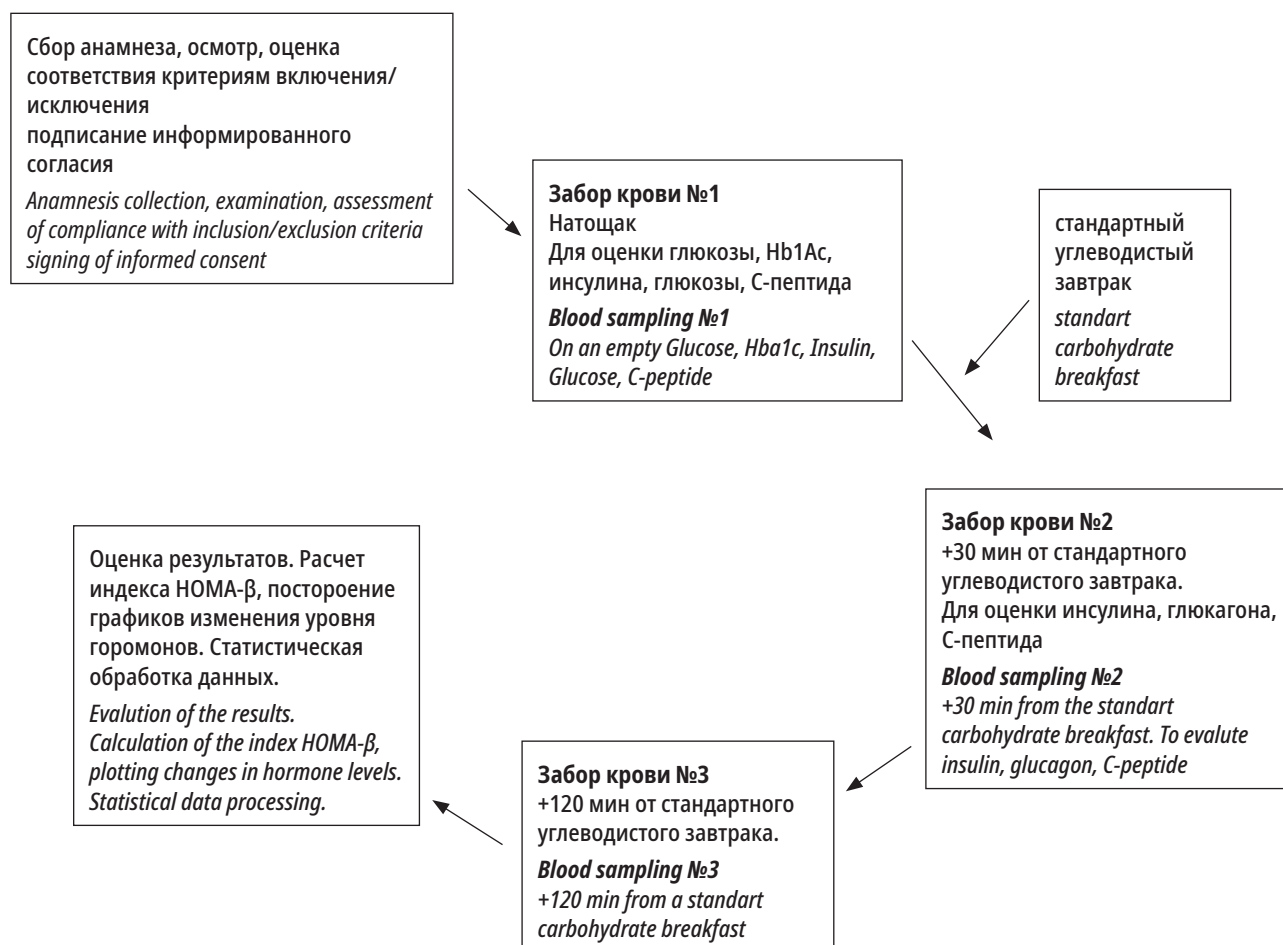


Рисунок 2. Схема визита
Figure 2. Visit plan

Общая характеристика обследованных участников и дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

1. Длительность СД 2 типа более 3 лет.
2. Возраст пациентов 45–75 лет.
3. Стабильная гипотензивная, гиполипидемическая терапия в течение трёх месяцев до включения в исследование.

Для группы Метформин+иДПП4 (более года) — пациенты с СД 2 типа, которые получают терапию препаратами группы бигуанидов в комбинации с препаратами иДПП4 более года.

Для группы Метформин+иДПП4 (впервые) — пациенты на монотерапии Метформином, которым впервые назначен иДПП4.

Для группы Метформин+СМ — пациенты с СД 2 типа на терапии препаратами группы бигуаниды в комбинации с препаратами сульфонилмочевины более года, никогда не получавшие иДПП4.

Критерии исключения:

1. Серьёзная декомпенсация сопутствующих заболеваний.
2. Абсолютная инсулинопения (С-пептид менее 0,25 нг/мл).
3. Инсулинотерапия, долговременная терапия другими группами АДП (более трёх месяцев и в период менее 6 месяцев до включения в исследование).
4. Некорректируемая дислипидемия.
5. Указания на злоупотребление алкоголем.
6. ИМТ ≥ 40 кг/м².
7. Онкологические заболевания в анамнезе без стойкой ремиссии в течение двух лет.
8. Системные аутоиммунные заболевания; терапия иммуносупрессантами, иммуномодуляторами, биологическими препаратами и т.п.
9. Низкая комплаентность пациента.
10. Беременность, лактация.
11. Указания на непереносимость компонентов препаратов Метформина/СМ/иДПП4.

Критерии досрочного исключения в ходе проспективного исследования:

Большие хирургические вмешательства, обширные травмы, тяжёлые инфекции, острые состояния.

Назначение/смена антигипертензивной, гиполипидемической терапии в течение всего срока исследования.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, жалоб, оценку медицинской документации, анализ постоянной медикаментозной терапии, статус курения. Анализировался самоконтроль гликемии пациентом, компенсация СД 2 типа.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями, в том числе с сердечно-сосудистой патологией, продолжили получать ранее назначенную соответствующую терапию.

Производилось измерение АД с помощью измерителя тонометра Healthcare CS-105 (Россия) после 5 мин. отдыха дважды с десятиминутным интервалом. В анализ включалось среднее значение. Осуществлялось измерение роста при помощи ростометра РМ-1 «Диаконс». Масса тела измерялась на медицинских электронных весах ВЭМ-150-«Масса-К» однократно с точностью до 100 г.

Лабораторные методы обследования

Лабораторные исследования выполняли в лаборатории ЛРК-1/КПК ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. Забор крови из локтевой вены осуществлялся натощак, через 30 мин. и 2 часа после углеводной нагрузки (стандартный завтрак, эквивалентный 75г глюкозы) на каждом визите (3 точки) (табл. 2). Забор крови на гликированный гемоглобин осуществлялся в вакутейнер с ЭДТА-K2, на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, США) с использованием коммерческих наборов Cobas Integra, Roche (Германия). Забор крови на инсулин, глюкагон, С-пептид осуществлялся в вакутейнеры с КЗЭДТА и аprotинином. Транспортировка крови от процедурного кабинета до лаборатории осуществлялась с помощью аккумулятора холода (хладоэлемент) (Северок 400, Россия). Для получения сыворотки кровь центрифугировали 15 мин. при 3000 об./мин. при температуре 4°C. Получившуюся сыворотку хранили при -70°C. После размораживания производили определение в сыворотке инсулина, глюкагона, С-пептида (производство Peninsula, метод Elisa). Норма гликированного гемоглобина — до 6%. Уровень инсулина натощак в норме — 22–123 пмоль/л.

Норм для постпрандиального уровня инсулина нет, однако считается, что повышение уровня инсулина в 2 раза по сравнению с базальным уровнем является признаком сохранного резерва β -клеток. Нормальными значениями для С-пептида являются 0,78–1,89 нг/мл. Референсные значения глюкагона — 75–140 пг/мл.

Для расчета индекса НОМА IR пользовались формулой $\text{инсулин н/т} \times \text{глюкоза натощак} / 22,5$. Для оценки резерва функции β -клеток использовались индекс НОМА $\beta = 20 \times \text{инсулин натощак} / (\text{глюкоза натощак} - 3,5)$. Считается, что норма индекса НОМА β у здорового человека старше 35 лет — 100%, норма НОМА IR в таких же условиях — -1,0, о наличии инсулинорезистентности свидетельствует НОМА IR более 2,5.

Статистический анализ

После окончания исследования проводилась обработка полученных данных с использованием программной системы IBM SPSS STATISTICA для Windows. Для сравнения данных использовался критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы и квартилей (Ме, 25% квартиль – 75% квартиль). Статистически значимыми считаются результаты для которых $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони. Для многофакторного анализа была использована модель линейной регрессии.

Результаты

Сравнение секреции гормонов, характеризующих функцию поджелудочной железы, уровня гликированного гемоглобина, показателей индексов НОМА β и НОМА IR проводилось у пациентов длительно получающих иДПП4+Метформин и контрольной группой пациентов, получающих Метформин+СМ. Кроме того, проводилось изучение динамики изменения секреции гормонов, уровня гликированного гемоглобина, показателей индексов НОМА β и НОМА IR в группе пациентов, начавших прием иДПП4 впервые. В табл. 2 представлены сводные данные по группам и по времени измерения показателя.

Таблица / Table 2

Полученные результаты измерения уровней инсулина, глюкагона, С-пептида, гликированного гемоглобина, индексов НОМА β и НОМА IR по группам, до и через 30 и 120 мин. после стандартного завтрака
The obtained results of measuring the levels of insulin, glucagon, c-peptide, glycated hemoglobin, HOMA β and HOMA IR indices by groups, before and after 30 and 120 minutes after a standard breakfast

показатель <i>indicator</i>	время измерения <i>measurement time</i>	Мет+СМ <i>Metformin+SU</i>	Мет+иДПП4 длительно <i>tformin+iDPP 4 for a long ti</i>	Мет+иДИН4 впервые <i>Metformin+iDPP 4 for the first time</i>	
				1 визит <i>1 visit</i>	2 визит <i>2 visit</i>
Инсулин пмоль/л <i>Insulin pmol/l</i>	натощак <i>on an empty stomach</i>	66,4(54,23 ;3 72,3)	113,9(24,82;372)	67,2 (21,23;913,4)	64,95(14,24;82,2)
	30 мин <i>30 min</i>	181,8(105,21295,9)	172,3(66,31;453,3)	238,9(52;508,7)	127,9(54,62;201,2)
	120 мин <i>120 min</i>	200,5(111,41320,5)	263,8(100,3;506,5)	388,9(50,52;663,5)	179,8(127,2;232,4)
Глюкагон пг/мл <i>Glucagon pg/ml</i>	натощак <i>on an empty stomach</i>	810(470;2090)	485(220;1770)	760(80,2190)	560(80,1120)
	30 мин <i>30 min</i>	995(370;1420)	550(180;1330)	500(80;2190)	535(160;1370)
	120 мин <i>120 min</i>	1425(890; 1960)	565(350;1620)	490(80; 1770)	535(80;1290)
С-пептид нг/мл <i>C-peptide ng/ml</i>	натощак <i>on an empty stomach</i>	2,79(2,5;7,94)	3,4(1,06;5,14)	2,29(1,66;7,94)	2,55(1,3;3,23)
	30 мин <i>30 min</i>	5,09(2,69;5,77)	3,97(2,14;7,64)	2,29(1,66;7,94)	2,55(1,3;3,23)
	120 мин <i>120 min</i>	5,6(3,3919,99)	5,09(3,9;8,9)	8,94(2,58;9,9)	4,37(6,37;2,37)
Гликированный гемоглобин <i>Glycated hemoglobin</i>		7,35(5,5;8,4)	7,65(5,4; 10,4)	8,1(5,5;11,8)	7(6,2;9,2)
НОМА β		86,6(15,14;202,2)	(47,2(16,7;152,2)	67,09(10,1;202,2)	29(5,9;50,8)
НОМА IR		2,69(1,94;20,96)	6,78(1,14;9,15)	5,69(1,28;60,51)	4,5(0,94; 10,7)

Уровни гликированного гемоглобина не различались в группах Метформин+СМ (7,35(5,5;8,4)) и Метформин+иДПП4 (7,65(5,4;10,4)), $p>0,05$.

В группе пациентов, впервые начавших прием иДПП4 в дополнение к монотерапии Метформином, уровень гликированного гемоглобина на первом визите составил 8,1(5,5;11,8), а к второму визиту отмечено значимое снижение его уровня 7(6,2;9,2), $p<0,05$.

Оценка секреции инсулина

Выявлены значимые различия показателей инсулина натощак в группах, получавших Метформин и иДПП4 длительное время (113,9(24,82;372 пмоль/л) и Метформин+СМ(66,4(54,23;372,3 пмоль/л) ($p<0,05$). Однако следует отметить, что в обеих группах показатели находятся в норме.

Значимых различий в постпрандиальном уровне инсулина выявлено не было.

В то же время при сравнении динамики уровня инсулина натощак и после стандартного завтрака до добавления иДПП4 и через шесть месяцев терапии были выявлены статистически значимые различия как в уровне инсулина натощак, так и в постпрандиальной динамике. При этом уровень инсулина натощак стал значимо ниже (1-й визит — 67,2 (21,23;913,4) пмоль/л, 2-й визит — 64,95(14,24;82,2) пмоль/л, $p=0,0425$. Однако оба показателя — в пределах референсных значений для инсулина.

Через 30 мин. после нагрузки уровень инсулина на первом визите также был значимо выше (238,9 (52;508,7)), чем на втором (127,9 (54,62;201,2)), $p<0,05$.

Через 120 мин. после нагрузки уровень инсулина на первом визите вновь оказался значимо выше (388,9 (50,52;663,5)), чем на втором (179,8 (127,2;232,4)), $p<0,05$.

Следует отметить, что у этих пациентов (до назначения иДПП4) был значимо более высокий уровень гликемии (HbA1c 8,1).

Оценка секреции С-пептида

При сравнении исходного уровня С-пептида в группах Метформин+СМ и Метформин+иДПП4 не было выявлено значимых различий ни натощак, ни после нагрузки. При сравнении динамики уровня С-пептида натощак и после пищевой нагрузки до добавления иДПП4 и через шесть месяцев терапии были выявлены статистически значимые различия в уровне С-пептида через 120 мин., который стал значимо ниже (первый визит — 8,94 (2,58;9,9) нг/мл, второй — 4,37 (6,37;2,37) нг/мл, $p < 0,05$).

Оценка секреции глюкагона

При оценке секреторной функции α -клеток было показано, что во всех обследованных группах отмечалась выраженная гиперглюкагонемия натощак, хотя в группе Метформин+СМ (810 (470;2090)) она была значительно выше, чем в группе Метформин+иДПП4 (485 (220;1770)), $p < 0,05$, несмотря на сопоставимый контроль гликемии. Значимых различий в уровне глюкагона после стандартного завтрака выявлено не было. При сравнении динамики уровня глюкагона до добавления иДПП4 и через шесть месяцев терапии были выявлены статистически значимые различия в его уровне натощак (первый визит — 760 (80,2190), второй — 560 (80,1120) $p < 0,05$), который значимо снизился в процессе терапии иДПП4. Статистически значимых различий в уровне глюкагона через 30 и 120 мин. после стандартного завтрака выявлено не было. Таким образом, выраженная гиперглюкагонемия отмечена во всех лечебных группах, однако терапия иДПП4

была ассоциирована со значительно меньшей её выраженностью как на ранних сроках терапии (6 мес.), так и в процессе длительного лечения.

Оценка индексов НОМА β и НОМА IR

Индекс НОМА β значимо не различался в группах Метформин+СМ 86,6 (15,14;202,2), и Метформин+иДПП4 (47,2 (16,7;152,2)), $p > 0,05$, как и индекс НОМА-IR $p > 0,05$. Несмотря на значимую динамику уровня инсулина в группе впервые получивших иДПП4 в добавление к Метформину значимой динамики индекса НОМА β (на первом визите 67,09 (10,1;202,2), на втором 29 (5,9;50,8), $p > 0,05$ и индекса НОМА IR $p > 0,05$ отмечено не было.

Многофакторный анализ

Оценено влияние длительности СД, возраста, пола, фенотипа, ИМТ, длительности терапии, индексов НОМА В и НОМА IR, гликированного гемоглобина, уровня глюкозы натощак на показатели и динамику изменений инсулина, глюкагона, С-пептида.

Была построена модель линейной регрессии (табл. 3).

На показатель инсулина натощак значимо влиял показатель индекса НОМА IR, после стандартного завтрака — длительность терапии иДПП4. Другие показатели не оказывали влияния на уровни инсулина.

Оценка вклада вышеперечисленных параметров на уровни глюкагона и С-пептида не выявила значимых связей.

Таблица / Table 3

Результаты многофакторного анализа (оценивалось влияние различных факторов на показатели инсулина до (А) и после(В) стандартного завтрака)

Results of multivariate analysis (the influence of various factors on insulin parameters before and after a standard breakfast was evaluated)

А	Model:	OLS		Adj R squared (uncentered):	0.954	
	Dependent Variable:	инсулин 0 мин		AIC:	144.6998	
	Date:	2021-11-12 23:11		BIC:	146.3947	
	No Observations:	13		Log-Likelihood:	-69.350	
	Df Model:	3		F-statistic:	91.39	
	Df Residuals:	10		Prob (F-statistic):	1.44e-07	
	R-squared (uncentered):	0.965		Scale:	3273.8	
		Coef.	Std.Err.	t	P> t	[0.025 0.9751]
	Длит СД2	-2.0675	3.3090	-0.6248	0.5461	-9.4404 5.3054
	homa b	-0.0342	0.4125	-0.0829	0.9356	-0.9534 0.8850
	homa ir	22.9758	1.7841	12.8782	0.0000	19.0006 26.9510
Omnibus:		0.723	Durbin-Watson:		2 629	
Prob(Omnibus):		0.697	Jarque-Bera (JB):		0.655	
Skew:		-0.439	Prob(JB):		0.721	
Kurtosis		2.337	Condition No :		14	

В

Model:	OLS	Adj. R-squared (uncentered):	0.701
Dependent Variable:	ins_0_30	AIC:	198.4820
Date:	2021-11-12 22:51	BIC:	203.4813
No. Observations:	17	Log-Likelihood:	-93.241
Df Model:	6	F-statistic:	7.635
Df Residuals	11	Prob (F-statistic)	0.00204
R-squared (uncentered):	0.806	Scale:	5255.2

	Coef.	Std.Err.	t	P> t	[0.025	0.975]
Длит СД2	-0.2337	4.0068	-0.0583	0.9545	-9.0526	8.5853
длительность приема иДПП-4	21.8345	6.6489	3.2915	0.0072	7.2505	36.5186
гликированный	14.8975	19.8247	0.7515	0.4681	-28.7363	58.5313
глюкоза натощак	-11.7195	9.1509	-1.280	0.2266	-31.8606	8.4216
имт	-1.0541	3.2093	-0.3285	0.7487	-8.1178	6.0095
homa ir	-0.7737	1.6540	-0.4678	0.6491	-4.4141	2.8666

Omnibus:	0.064	Durbin-Watson	2.244
Probi Omnibus):	0.969	Jarque-Bera (JB):	0.264
Skew:	0.099	Prob(JB)	0.876
Kurtosis:	2.423	Condition №:	43

Обсуждение

В исследованиях последних лет выявляют пять стадий в развитии СД 2 типа. Наиболее ранними, формирующимися ещё до развития нарушений углеводного обмена изменениями являются гиперинсулинемия/инсулинрезистентность и гиперглюкагонемия. [5] Эти изменения в высокой степени детерминируют все последующие патологические изменения, ведущие как к развитию гипергликемии и СД 2 типа, так и к развитию сосудистых осложнений СД 2 типа. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют сделать вывод о положительном влиянии терапии иДПП4 на секрецию инсулина, глюкагона.

Добавление к терапии Метформином иДПП4 впервые оказывало положительное влияние на концентрацию инсулина, С-пептида и глюкагона. Это сопровождалось снижением выраженности гиперинсулинемии и гиперглюкагонемии, что может свидетельствовать о тенденции к нормализации функции α - и β -клеток, отмеченной нами ранее в экспериментальных исследованиях. [6] Уровень инсулина натощак у пациентов, длительно получающих иДПП4, был выше, чем у пациентов, длительно получавших СМ, а дельта между тощаковым и постпрандиальным уровнем инсулина была меньше. Это может свидетельствовать как о начале формирования истощения резерва β -клеток на терапии СМ, так и о презервации β -клеточной функции на иДПП4. При этом значения уровня инсулина не выходили за пределы нормы в обеих группах. Подобные эффекты иДПП4 подтверждаются экспериментальными и клиническими исследованиями.

По данным литературы, иДПП4 способны увеличивать репликацию β -клеток и ингибировать их апоптоз. [7,8] В некоторых работах даже высказывалось предположение, что препараты данной группы могут не только улучшать функцию оставшихся β -клеток, но и стимулировать

образование новых β -клеток у больных СД 2 типа. [9] Выявлено, что через глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП1) иДПП4 также способствует клеточной дифференцировке из незрелых клеток предшественников островковых клеток в β -клетки или редифференцировке из других типов экзокринных клеток. [10] Согласно данным литературы, ГПП1 стимулирует транскрипцию циклина D1, необходимого для G1- и S-фазы клеточного цикла. [11,12] При этом исследования показали, что пролиферативный и антиапоптотический эффекты ГПП1 могут быть достигнуты фармакологическими, но не физиологическими концентрациями инкретинов [13]. Также сохранение массы β -клеток может проявляться за счёт антиапоптотического эффекта ГПП1, он может способствовать прямому сопротивлению апоптозу в клетках, экспрессирующих его рецепторы. [14] В одном из исследований выявили, что ГПП1 задерживает морфологические изменения, которые произошли в человеческих островках при СД 2 типа. Это происходит, вероятно, за счёт повышения экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 и пониженной секреции активной формы каспазы-3. [8]

Снижение патологической секреции глюкагона происходит, возможно, за счёт механизма паракринного взаимодействия α и β -клеток. В некоторых исследованиях подтверждалось, что α - и β -клетки поджелудочной железы находятся в паракринных взаимодействиях, регулируя число и функцию друг друга. Было показано, что нормализация функции β -клеток может приводить к ингибированию активности α -клеток. [15] Известно, что при неконтролируемом СД 2 типа возрастает уровень глюкагона [16], что может отражать общую дисфункцию островков поджелудочной железы. Однако мы не обнаружили значимой зависимости между степенью контроля СД 2 типа и уровнем глюкагона, в то время как связь

с характером терапии присутствовала. Кроме того, повышение секреции глюкагона может быть потенциальным показателем степени трансдифференцировки α - и β -клеток. Трансдифференцировка β -клеток определяется как потеря их фенотипа, превращение в совершенно новую островковую эндокринную клетку, которой присуща секреция не только инсулина, но и глюкагона. [17] Таким образом, данные изменения при впервые начатой терапии иДПП4 могут быть связаны с тем, что происходит трансдифференцировка глюкагон-продуцирующих клеток в инсулин-продуцирующие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S262-8. DOI: 10.2337/dc08-s264
2. Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(5):761-7. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100167
3. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2626-32. DOI: 10.2337/diacare.28.11.2626
4. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):280-5. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.11.011
5. Rydén L., J. Grant P., D. Anker S., Berne C., Cosentino F., et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(3):7-61. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-7-61
6. Taisiia Pavlovna T, Kseniia Petrovna S, Anna Anatolievna V, Ivan Sergeyevich U, Olga Vladimirovna R, et al. Dynamics of total volume of pancreatic α - and β -cells under the influence sulfonylureas and their combination with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00238. DOI: 10.1002/edm2.238
7. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999;48(12):2270-6. DOI: 10.2337/diabetes.48.12.2270
8. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58. DOI: 10.1210/en.2003-0323
9. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology*. 2000;141(12):4600-5. DOI: 10.1210/endo.141.12.7806
10. Vasu S, Moffett RC, Thorens B, Flatt PR. Role of endogenous GLP-1 and GIP in beta cell compensatory responses to insulin resistance and cellular stress. *PLoS One*. 2014;9(6):e101005. DOI: 10.1371/journal.pone.0101005

Заключение

Мы не обнаружили статистически значимой динамики функции β -клеток по индексу НОМА- β , что ещё раз подчеркивает более низкую ценность этого показателя у пациентов с СД 2 типа на фоне медикаментозной терапии

В целом, полученные данные свидетельствуют о способности иДПП4 влиять на два наиболее ранних и высокозначимых звена патогенеза СД 2 типа, в том числе оказывающих выраженное влияние на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 типа.

REFERENCES

1. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S262-8. DOI: 10.2337/dc08-s264
2. Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(5):761-7. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100167
3. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2626-32. DOI: 10.2337/diacare.28.11.2626
4. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):280-5. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.11.011
5. Rydén L., J. Grant P., D. Anker S., Berne C., Cosentino F., et al. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(3):7-61. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-7-61
6. Taisiia Pavlovna T, Kseniia Petrovna S, Anna Anatolievna V, Ivan Sergeyevich U, Olga Vladimirovna R, et al. Dynamics of total volume of pancreatic α - and β -cells under the influence sulfonylureas and their combination with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00238. DOI: 10.1002/edm2.238
7. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999;48(12):2270-6. DOI: 10.2337/diabetes.48.12.2270
8. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58. DOI: 10.1210/en.2003-0323
9. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology*. 2000;141(12):4600-5. DOI: 10.1210/endo.141.12.7806
10. Vasu S, Moffett RC, Thorens B, Flatt PR. Role of endogenous GLP-1 and GIP in beta cell compensatory responses to insulin resistance and cellular stress. *PLoS One*. 2014;9(6):e101005. DOI: 10.1371/journal.pone.0101005

11. Friedrichsen BN, Neubauer N, Lee YC, Gram VK, Blume N, et al. Stimulation of pancreatic beta-cell replication by incretins involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signalling pathways. *J Endocrinol.* 2006;188(3):481-92. DOI: 10.1677/joe.1.06160
12. Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes.* 2003;52(1):124-32. DOI: 10.2337/diabetes.52.1.124
13. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(26):14843-7. DOI: 10.1073/pnas.96.26.14843
14. Hui H, Nourparvar A, Zhao X, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology.* 2003;144(4):1444-55. DOI: 10.1210/en.2002-220897
15. Briant LJB, Reinbothe TM, Spiliotis I, Miranda C, Rodriguez B, Rorsman P. δ -cells and β -cells are electrically coupled and regulate α -cell activity via somatostatin. *J Physiol.* 2018;596(2):197-215. DOI: 10.1113/JP274581
16. Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev.* 2007;28(1):84-116. DOI: 10.1210/er.2006-0007
17. Stefan Y, Orci L, Malaisse-Lagae F, Perrelet A, Patel Y, Unger RH. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans. *Diabetes.* 1982;31(8 Pt 1):694-700. DOI: 10.2337/diab.31.8.694
11. Friedrichsen BN, Neubauer N, Lee YC, Gram VK, Blume N, et al. Stimulation of pancreatic beta-cell replication by incretins involves transcriptional induction of cyclin D1 via multiple signalling pathways. *J Endocrinol.* 2006;188(3):481-92. DOI: 10.1677/joe.1.06160
12. Buteau J, Foisy S, Joly E, Prentki M. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation via transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Diabetes.* 2003;52(1):124-32. DOI: 10.2337/diabetes.52.1.124
13. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(26):14843-7. DOI: 10.1073/pnas.96.26.14843
14. Hui H, Nourparvar A, Zhao X, Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology.* 2003;144(4):1444-55. DOI: 10.1210/en.2002-220897
15. Briant LJB, Reinbothe TM, Spiliotis I, Miranda C, Rodriguez B, Rorsman P. δ -cells and β -cells are electrically coupled and regulate α -cell activity via somatostatin. *J Physiol.* 2018;596(2):197-215. DOI: 10.1113/JP274581
16. Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev.* 2007;28(1):84-116. DOI: 10.1210/er.2006-0007
17. Stefan Y, Orci L, Malaisse-Lagae F, Perrelet A, Patel Y, Unger RH. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans. *Diabetes.* 1982;31(8 Pt 1):694-700. DOI: 10.2337/diab.31.8.694

Информация об авторах

Тучина Таисия Павловна, м.н.с. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, tayka_91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0994-8650>

Колчанова Яна Андреевна, слушатель, НИЛ диабетологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, kolchanovay@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2209-9721>

Мелтомян Ася Робертовна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, a.r.meltonyan@yandex.ru ORCID iD 0000-0002-5149-4667

Абрамян Левон Кароевич, студент, Санкт-Петербургский государственный технологический институт, Санкт-Петербург, Россия, abrleva8@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6830-5172>

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Санкт-Петербург. Российская Федерация. ORCID iD 0000-0002-0559-697X <https://orcid.org/0000-0002-6830-5172>

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Санкт-Петербург. Российская Федерация. ORCID iD 0000-0001-5129-9944, galagoudza@mail.ru

Information about the authors

Tuchina Taisiia Pavlovna, Junior researcher of the Institute of endocrinology Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg. Russian federation. ORCID iD 0000-0003-0994-8650, tayka_91@mail.ru
Kolchanova Iana Andreevna, learner, of the Institute of endocrinology Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg. Russian federation. ORCID iD 0000-0002-2209-9721, kolchanovay@bk.ru

Meltonian Asia Robertovna, PhD of Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg. Russian federation. ORCID iD 0000-0002-5149-4667, a.r.meltonyan@yandex.ru

Abramyan Levon Karoevich, student, Saint-Petersburg State Institute of Technology. Saint-Petersburg. Russian federation. ORCID iD 0000-0002-6830-5172, abrleva8@gmail.com

Babenko Alina Yurievna, MD, Chief researcher of the Institute of endocrinology Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg. Russian federation. ORCID iD 0000-0002-0559-697X, alina_babenko@mail.ru

Galagudza Mikhail Mikhailovich, Corresponding member of RAS, MD, Director of the Institute of experimental medicine, chief researcher of the laboratory of microcirculation and myocardial metabolism, head of the Department of pathology of Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg. Russian federation. ORCID iD 0000-0001-5129-9944, galagoudza@mail.ru

Вклад авторов

Т.П. Тучина — разработка дизайна исследования, выполнение исследования, сбор и обработка данных, написание текста рукописи;

Я.А. Колчанова, А.Р. Мелтонян — выполнение исследования, сбор данных;

Л.К. Абрамян — обработка данных;

А.Ю. Бабенко — разработка дизайна исследования, редакция текста рукописи;

М.М. Галагудза — разработка дизайна исследования.

Contribution of the authors

T.P. Tuchina — research design development, research execution, data collection and processing, writing the text of the manuscript;

I.A. Kolchanova, A.R. Meltonyan — research execution, data collection;

L.K. Abramyan — data processing;

A. Yu. Babenko — development of research design, revision of the text of the manuscript;

M.M. Galagudza — development of research design.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 08.12.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 25.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 29.01.2022

Клинический случай

УДК: 618.3-06:616.452-006

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-98-101>

Феохромоцитома и беременность

Г.Р. Газизова, Ф.В. Валеева, С.Р. Каримуллина

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Гульназ Рашидовна Газизова, Gulnaz-med@yandex.ru

Резюме. Представлено клиническое наблюдение беременной больной с гестационной артериальной гипертензией, явившейся следствием феохромоцитомы. В статье приведён алгоритм дифференциального поиска причины развития гестационной артериальной гипертензии, клинико-лабораторные данные и лечебные мероприятия, оказанные пациентке, на основании которого эндокринологи совместно с акушерами-гинекологами могут определить тактику ведения беременности и родоразрешения женщин с гормонально-активными опухолями надпочечников.

Ключевые слова: феохромоцитома и беременность, гестационная артериальная гипертензия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Каримуллина С.Р. Феохромоцитома и беременность. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):98-101. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-98-101

Pheochromocytoma and pregnancy

G.R. Gazizova, F.V. Valeeva, S.R. Karimullina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author: Gulnaz R. Gazizova, Gulnaz-med@yandex.ru

Abstract. A clinical case of a pregnant patient with gestational arterial hypertension resulting from pheochromocytoma is presented. The article presents an algorithm for differential search for the cause of gestational arterial hypertension, clinical and laboratory data and therapeutic measures provided to the patient, on the basis of which endocrinologists together with obstetricians and gynecologists can determine the tactics of pregnancy and delivery of women with hormone-active adrenal tumors.

Keywords: pheochromocytoma and pregnancy, gestational arterial hypertension

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Gazizova G.R., Valeeva F.V., Karimullina S.R. Pheochromocytoma and pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):98-101. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-98-101.

Введение

Феохромоцитома — гормонально-активная опухоль надпочечников, происходящая из мозгового слоя надпочечников и продуцирующая катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин). Повышение адреналина и норадреналина в крови вызывает симпатoadреналовую реакцию с повышением артериального давления (АД) в результате ангиоспазма кровеносных сосудов, активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), положительного хроно- и инотропного действия на миокард. Феохромоцитома у беременных — состояние, опасное как для самой женщины, так и для плода, так как симпатoadреналовые кризы, повышенное артериальное давление могут приводить к тяжёлым осложнениям беременности, самопроизвольным абортam, угрозе преждевременных родов и летальному исходу для матери и плода при отсутствии лечения [1]. Артериальная гипертензия приводит к нарушению фетоплацентарного кровообращения, развитию микроангиопатий плаценты, ухудшению газообмена и гипоксии плода, увеличению тонуса матки и снижению притока крови к плаценте в результате спазма артерий, преждевременной отслойке плаценты.

По мере увеличения срока беременности повышается внутрибрюшное давление за счет роста плода,

© Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Каримуллина С.Р., 2022

увеличенная матка может сдавливать феохромоцитому, приводя к выбросу катехоламинов, симпатoadреналовым кризам или стойкому повышению артериального давления. Данная ситуация на поздних сроках беременности или непосредственно во время родов может без лечения привести к неблагоприятным исходам.

Следует отметить, что феохромоцитомы могут иметь генетическую причину развития и ассоциируются с такими патологиями, как синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа (мутация гена RET, сочетание с медулярным раком щитовидной железы), нейрофиброматоз 1 типа (NF1), болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL), семейные параганглиомы (мутация генов SDHB, SDHD, SDHA и SDHC). В последние годы открыты новые малоизученные мутации генов EGLN1/PHD2, KIF1B, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, MAX и HIF2A. Генетически детерминированные феохромоцитомы отличаются мультифокальным и двусторонним поражением, чаще диагностируются у пациентов младше 40 лет [2].

Клиническая картина

Феохромоцитома, как правило, имеет характерную клиническую картину: резкое и внезапное повышение артериального давления, пульсирующая головная боль,

головокружение, похолодание кистей и стоп, появление во время приступа одышки в покое или при незначительной физической нагрузке, шума в ушах, боли в животе и в области сердца, чувства страха и паники [1]. При беременности феохромоцитомы может протекать в виде гипертонических кризов, подъемы АД могут быть настолько кратковременными или с периодичностью от одного криза в несколько месяцев до нескольких кризов за день. Вероятно, что их не успевают фиксировать на приёмах не только в женских консультациях, но и сами пациентки. Феохромоцитомы за счёт выброса в кровь гормонов с катаболической активностью может приводить к снижению массы тела пациентов, а в случае беременности — к недостаточному набору веса.

При наличии у беременной хронической артериальной гипертензии (регистрируется до беременности или до 20-й недели беременности), гестационной артериальной гипертензии (регистрируется после 20-й недели беременности) в случаях повышения АД без значительной протеинурии, типичной клинической картины пре- и эклампсии, устойчивость артериальной гипертензии к гипотензивным препаратам обязательно должны рассматриваться эндокринные причины возникновения (тиреотоксикоз, гиперкортицизм, гиперальдостеронизм, феохромоцитомы).

Диагностика

В качестве метода первичной диагностики рекомендовано определение метилированных производных катехоламинов — свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Чувствительность данных методов составляет 95 – 100% [1]. Ложноположительные результаты наблюдаются в среднем в 10 – 15% случаев, будучи связанными с неправильной техникой сбора материала (женщина должна находиться в положении лёжа не менее 30 минут перед забором крови), стрессом или приёмом лекарственных средств (метилдопы, β -адреноблокаторов и др.). Определённую сложность представляет визуализация феохромоцитомы во время беременности ввиду ограничения проведения рентгеновских исследований, например, компьютерной томографии (КТ), обладающей лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования [1]. Приоритетными методами исследования во время беременности являются ультразвуковое исследование надпочечников и магнитно-резонансная томография, не оказывающие негативного влияния на плод.

Лечение

Феохромоцитомы при беременности в настоящее время не является показанием к прерыванию беременности, однако всё зависит от конкретного клинического случая, состояния беременной женщины и ребенка. При выраженной активности феохромоцитомы для дальнейшего пролонгирования беременности возможно проведение эндоскопической адреналэктомии пораженного надпочечника. Для проведения оперативного лечения, как правило, выбирается второй триместр беременности. В других случаях пациентки могут быть прооперированы после родоразрешения в плановом порядке. Пациентам с подозрением на феохромоцитому рекомендовано проведение

предоперационной подготовки α -адреноблокаторами и — по показаниям — последовательного добавления β -адреноблокаторов до достижения целевых уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений. При этом β -адреноблокаторы не должны использоваться без предварительного назначения α -адреноблокаторов, так как это может привести к критическим состояниям неуправляемой гемодинамики. С целью контроля гиповолемического синдрома, возникающего из-за избытка катехоламинов, рекомендовано внутривенное введение физиологического раствора.¹

Прогноз

При своевременном обнаружении и оперативном удалении феохромоцитомы прогноз благоприятен. Необходимо генетическое тестирование пациентов с феохромоцитомой, так как большое число опухолей обусловлены наследственными мутациями, что позволит оставаться настороженным в плане возникновения опухолей других локализаций, как у самого пациента, так и у членов семьи, например, в случаях семейных параганглиом.

Клинический случай

Пациентка Н., 39 лет, в феврале 2020 г. поступила в Перинатальный центр ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» с диагнозом «Беременность III, 38 недель. Гестационный сахарный диабет, инсулинопотребный». Жалобы при поступлении на общую слабость, головную боль и нервную возбудимость, тремор рук.

Из анамнеза заболевания: mensis с 13 лет, регулярные. Беременностей — три, родов — двое, аборт, выкидышей нет. Первые две беременности протекали без акушерских осложнений. Третья беременность — настоящая, гестационный диабет выявлен на сроке в 15 недель (назначена диетотерапия), с 19-й недели беременности назначена инсулинотерапия в виде подкожных инъекций ультракороткого инсулина аспарт перед едой. По данным дневника самоконтроля беременной, уровни гликемии на фоне инсулинотерапии до еды составляли 4,5–4,8 ммоль/л, через 2 часа после еды — не выше 7,0 ммоль/л, что свидетельствует о компенсации углеводного обмена.

Следует отметить, что пациентка регулярно наблюдалась у акушера-гинеколога и эндокринолога, производился регулярный контроль всех необходимых лабораторных исследований, уровней артериального давления и белка в моче. При этом набор веса за всю беременность составил всего 5 кг. До момента госпитализации у пациентки за весь период беременности не зафиксирована мочевая экскреция белка и повышение АД. Диапазон артериального давления во всех трёх триместрах в среднем составил от 108/72 до 130/80 мм рт.ст.

Из перенесённых заболеваний — ОРЗ, пиелонефрит, цистит, удаление фиброаденомы молочной железы в 2011 г. Аллергологический анамнез: на цефтриаксон в виде появления сыпи и одышки. Имеет отягощенный наследственный анамнез: у бабушки — СД 2 типа.

Объективный статус — состояние удовлетворительное. Сознание ясное, речь адекватная, t тела — 36,4°C. Рост — 166 см, вес — 60 кг. Кожные покровы чистые,

¹ Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Инциденталомы надпочечника. Клинические рекомендации РАЭ, 2015, 16 с.

физиологической окраски. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластичной консистенции, безболезненная при пальпации. Дыхание везикулярное, ритмичное, ЧДД — 18 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД — 150/95 мм рт. ст., ЧСС — 84 уд. в мин. Живот увеличен за счёт беременной матки. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез не нарушены.

Результаты лабораторных исследований: в общем анализе крови обнаружено снижение уровня гемоглобина до 110 г/л, гематокрита — до 32,8% (36–46%), повышение тромбоцитов до 598×10^9 /л. Рутинные анализы общего анализа мочи, белка в суточной моче, биохимические обследования крови не выявили каких-либо клинически значимых отклонений. При проведении УЗИ почек, надпочечников в проекции левого надпочечника обнаружено округлое образование неправильной формы неоднородной эхо-структуры размером 28 × 30 мм.

При поступлении пациентка осмотрена кардиологом, выставлен диагноз «Беременность III, 38 недель. Гестационная артериальная гипертензия. Гестационный сахарный диабет. Анемия легкой степени. Тромбоцитоз». Назначение препарата метилдопа по 250 мг 3 раза в день не оказало гипотензивного эффекта, уровень АД оставался на уровне 150/90 мм рт. ст.

Консилиумом врачей принято решение о родоразрешении пациентки на сроке 39 недель путем кесарева сечения в связи с наличием резистентной артериальной гипертензии, объёмного образования левого надпочечника. Родилась девочка, весом в 3540 г, длиной в 51 см, по шкале Апгар — 7–8 баллов, гликемия — 3,8 ммоль/л. Послеродовый период протекал на фоне кризового повышения АД до 150–160/90 мм рт. ст, сопровождающегося головными болями и общей слабостью. Уровень гликемии у пациентки нормализовался, в связи с чем инсулинотерапия была отменена.

Через 10 дней после родоразрешения пациентка с диагнозом «Роды третьи, срочные, оперативные, в 39 недель беременности. Кесарево сечение по Дерфлеру. Гестационная артериальная гипертензия. Гестационный сахарный диабет. Образование левого надпочечника. Анемия легкой степени. Тромбоцитоз» переводится в отделение эндокринологии с целью уточнения генеза артериальной гипертензии и дифференциального поиска гормональной активности образования надпочечника.

Гормональное исследование, направленное на выявление активности инциденталомы надпочечника, показало отсутствие повышения кортизола крови в ходе проведения дексаметазоновой пробы с 1 мг — 8,9 мкг/дл (6,2–19,4), нормальный уровень кортизола в суточной моче — 121 нмоль/л (<485,6). Также выявлены физиологические уровни альдостерона (5,1 нг/мл (1,88–25,6)), ренина (5,8 мкМЕ/мл (2,8–39,9)) и альдостерон-ренинового соотношения (АРС) (8,79 нг/мкМЕ (<12)). При определении мета- и норметанефринов суточной мочи выявлено пятикратное повышение уровня норметанефрина до 3177,60 мкг/сут. при норме <600 мкг/сут. и нормальный уровень метанефринов (136,3 мкг/сут (<350)).

На РКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием визуализировано округлое образование размером 32 × 36 мм в латеральной ножке левого надпочечника, с нативной плотностью 47 HU и накоплением контраста до 70 HU в позднюю артериальную фазу (рис.1).

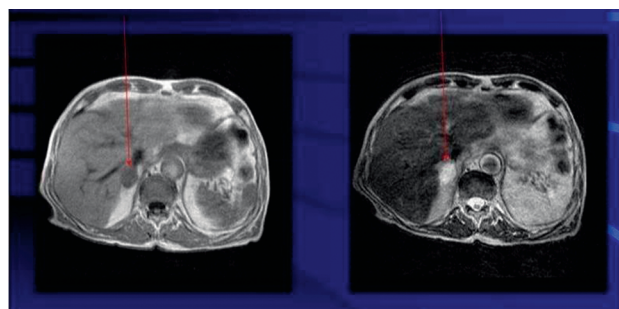


Рисунок 1. РКТ картина образования латеральной ножки левого надпочечника.

Figure 1. RCT image of the formation of the lateral pedicle of the left adrenal gland.

На основании полученных данных выставлен диагноз «Феохромоцитома. Артериальная гипертензия 2 ст., риск 3. Анемия легкой степени. Гестационный сахарный диабет в анамнезе. Состояние после оперативного родоразрешения».

Назначена предоперационная подготовка с применением доксазозина и инфузионной терапии, препаратов железа. На фоне доксазозина уровень АД стабилизировался в пределах 100/80–125/80 мм рт. ст. Планово проведена адреналэктомия левого надпочечника, послеоперационный период прошёл без осложнений. Заключение гистологического материала удалённого образования — зрелые хромаффинные клетки. Феохромоцитома.

Через месяц после левосторонней адреналэктомии самочувствие пациентки хорошее, жалоб не предъявляет, определён нормальный уровень метанефринов (37,7 мкг/сут.) и норметанефринов (105,6 мкг/сут.) в суточной моче, грудное вскармливание сохранено.

Обсуждение

Таким образом, на основании проведённых исследований (повышения артериального давления, обнаружения образования левого надпочечника по данным УЗИ и РКТ надпочечников, повышения уровней норметанефринов в суточной моче, отрицательных тестов на повышение кортизола, альдостерона и альдостерон-ренинового соотношения) пациентке была диагностирована феохромоцитома левого надпочечника. Известно, что клиническая картина феохромоцитомы при беременности чаще соответствует гипертоническим кризам [1] и женщины предъявляют жалобы на резкое и внезапное повышение АД, при этом уровень систолического давления может быть более 180–200 мм рт. ст. Приступы, как правило, сопровождаются головной болью, головокружением, похудением, одышкой, шумом в ушах, чувством страха, тошнотой и рвотой, повышенным тонусом матки и болями в животе, что может восприниматься в акушерстве признаками самопроизвольного аборт или угрозы преждевременных родов на более поздних сроках.

Интересно, что данный случай демонстрирует не совсем типичную клиническую картину феохромоцитомы: во время беременности пациентка не отмечала никаких приступов, показатели АД фиксировались максимально на уровне 150/80–160/90 мм рт. ст. лишь в последние недели беременности, несмотря на пятикратное увеличение

норметанефринов в суточной моче. По мнению некоторых авторов, феохромоцитомы может протекать и без кризового повышения АД или характеризоваться, наоборот, эпизодами гипотонии, или же подъёмы АД могут быть настолько кратковременными, что их не успевают фиксировать [2]. Такая симптоматика больше характерна для опухолей с норадреналиновым типом секреции, что наблюдалось и у нашей пациентки. Важным моментом в выборе тактики лечения и родовспоможения пациентки была дифференциальная диагностика между проявлениями преэклампсии и феохромоцитомы, а именно отсутствие отёков, нарушений свертывающей системы крови и протеинурии, резистентность к гипотензивной терапии препаратами центрального действия.

Так как известно, что более 30–40% случаев феохромоцитомы могут иметь генетическую причину развития и ассоциируются с такими патологиями, как синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа (RET), нейрофиброматоз 1 типа (NF1), болезнь фон Гиппеля-Лин-Дау

(VHL), семейные параганглиомы, мутации генов EGLN1/PHD2, KIF1B, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, MAX и HIF2A [2], пациентке рекомендовано прохождение генетического обследования.

Заключение

Таким образом, приведённый клинический случай подтверждает необходимость более тщательного комплексного обследования пациентов с гестационной артериальной гипертензией, и необходимость дифференциальной диагностики пре- и эклампсии у беременных с эндокринными артериальными гипертензиями, в том числе опухолевого генеза. Тактика ведения беременности и родоразрешения на фоне феохромоцитомы должна определяться консилиумом эндокринологов, гинекологов, кардиологов, хирургов-эндокринологов и неонатологов, в каждом конкретном случае индивидуально, что позволит улучшить прогноз для жизни и здоровья матери и ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Купина А.Д., Петров Ю.А., Березовская К.Е. Особенности патогенеза и диагностики феохромоцитомы и параганглиомы во время беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;(3):182. eLIBRARY ID: 38732615
2. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Тюльпаков А.Н., Лысенко М.А. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(3):19–26. eLIBRARY ID: 21157264

Информация об авторах

Газизова Гульназ Рашидовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, Gulnaz-med@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5941-385X>

Валеева Фарида Вадудовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Сирина Р. Каримуллина, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, sirinakarimullina@mail.ru

Вклад авторов

Газизова Г.Р. — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Валеева Ф.В. — разработка дизайна и обзор публикаций по теме статьи;

Каримуллина С.Р. — обзор публикаций по теме статьи.

Пациент дал письменное согласие для использования фотографий в печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

Kupina A.D., Petrov Y.A., Berезovskaya K.E. Features of pathogenesis and diagnostics pheochromocytomas and paragangliomas during pregnancy. *Modern problems of science and education*. 2019;(3):182. (In Russ.). eLIBRARY ID: 38732615

Iukina M.Iu., Troshina E.A., Bel'tsech D.G., Tiul'pakov A.N., Lysenko M.A. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Problems of endocrinology*. 2013;59(3):19–26. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21157264

Information about the authors

Gulnaz R. Gazizova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, Gulnaz-med@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5941-385X>

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, val_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Sirina R. Karimullina, resident of the Department of endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, sirinakarimullina@mail.ru

Authors' contribution

Gazizova G.R. — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

Valeeva F.V. — design development and review of publications on the topic of the article;

Karimullina S.R. — review of publications on the topic of the article.

The patient gave written consent to use the photos for printing.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 02.07.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 05.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 27.10.2021

Клинический случай

УДК: 616.447-089.87

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-102-108>

Случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза с клиническим проявлением в виде фиброзно-кистозного остеита, осложнившегося развитием гипокальциемии в послеоперационном периоде

К.А. Погосян¹, Л.Г. Яневская¹, А.Н. Семенова², М.А. Молоткова¹, Д.В. Беркович¹, Г.В. Рыжкова¹, Л.В. Белоусова¹, У.А. Цой¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Карина Александровна Погосян, karina.a.pogosyan@gmail.com

Аннотация. Фиброзно-кистозный остеит (ФКО) является редким, но тяжёлым проявлением первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику ПГПТ, осложнённого развитием ФКО и нефрокальциноза со снижением СКФ до ХБП 4 стадии. Несвоевременная диагностика, длительно существующая продукция ПТГ и гиперкальциемия, некомпенсируемый дефицит 25(ОН)D, а также использование внутривенных форм бисфосфонатов в высоких дозах явились причиной возникновения синдрома «голодных костей», развившегося в послеоперационном периоде. Тяжёлая гипокальциемия потребовала назначения не только пероральных нативных и активных форм витамина D, а также препаратов кальция, но и парентерального введения глюконата кальция в больших дозах. Поздняя диагностика ПГПТ не только способствует ухудшению состояния пациента, снижению качества жизни и его инвалидизации, но и провоцирует развитие тяжёлой гипокальциемии в послеоперационном периоде (синдром «голодных костей»).

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, фиброзно-кистозный остеит, синдром «голодных костей», бурные опухоли, нефрокальциноз

Финансирование. Данная публикация сделана в рамках государственного задания Министерства Здравоохранения Российской Федерации (№ АААА-А20-120092490047-2).

Для цитирования: Погосян К.А., Яневская Л.Г., Семенова А.Н., Молоткова М.А., Беркович Д.В., Рыжкова Г.В., Белоусова Л.В., Цой У.А. Случай поздней диагностики первичного гиперпаратиреоза с клиническим проявлением в виде фиброзно-кистозного остеита, осложнившегося развитием гипокальциемии в послеоперационном периоде. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):102-108. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-102-108

Hungry bone syndrome in delay diagnosed primary hyperparathyroidism with fibrocystic osteitis: A case report

К.А. Pogosian¹, L.G. Yanevskaya¹, A.N. Semenova², M.A. Molotkova¹, G.V. Berkovich¹, D.V. Ryzhkova¹, L.V. Belousova¹, U.A. Tsoi¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Karina A. Pogosian, karina.a.pogosyan@gmail.com

Abstract. Fibrocystic osteitis is a rare but severe primary hyperparathyroidism (PHPT) complication. We describe a 66-year-old female presented with fibrocystic osteitis and nephrocalcinosis with eGFR reduction to CKD stage 4 due to primary hyperparathyroidism. Delayed diagnosis of long-term hypercalcemia, high parathyroid hormone level, unsubstituted 25(OH)D deficiency, and the use of bisphosphonates in high doses caused development of «hungry bones» syndrome in early postoperative period. Severe hypocalcemia required prescription of active and native vitamin D metabolites, oral calcium supplements as well as intravenous calcium. Delay in diagnosis of PHPT with fibrocystic osteitis formation led to lower well-being, reduced quality of life and also provoked severe postoperative hypocalcemia («hungry bone» syndrome).

Keywords: primary hyperparathyroidism, fibrocystic osteitis, hungry bone syndrome, brown tumors, nephrocalcinosis

Financing. This publication was accomplished within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (№ АААА-А20-120092490047-2).

For citation: Pogosian K.A., Yanevskaya L.G., Semenova A.N., Molotkova M.A., Berkovich G.V., Ryzhkova D.V., Belousova L.V., Tsoi U.A. Hungry bone syndrome in delay diagnosed primary hyperparathyroidism with fibrocystic osteitis: A case report. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):102-108. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-102-108

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по частоте эндокринным заболеванием [1]. Однако определение уровня кальция в сыворотке крови до настоящего времени не входит в состав рутинного обследования в Российской Федерации, в связи с чем манифестная форма заболевания продолжает преобладать среди клинической картины ПГПТ [2]. Фиброзно-кистозный остеит (ФКО), или «бурые опухоли», представляет собой поражение костной ткани с формированием очагов субпериостальной резорбции, связанное с повышением активности остеокластов с образованием кистозных полостей, замещением кости фиброзной тканью и грануляциями с отложением гемосидерина, вследствие чего очаги приобретают бурый оттенок [3]. Наличие множественных очагов резорбции в костях черепа, позвонках, трубчатых костях конечностей, а также в ребрах не только приводит к деформациям скелета, но и ассоциируется с наличием болезненности в области опухолей, припухлостей и (в некоторых случаях) переломов [4]. Более ста лет назад именно ФКО был классическим проявлением ПГПТ [5]. В настоящее время такое поражение костной ткани является довольно редкой формой ПГПТ в странах Северной Америки и Европы, однако всё ещё встречается у больных, проживающих в развивающихся странах, например в Индии [3,4]. За последние десятилетия распространённость поражения костей при ПГПТ значительно снизилась (с 80% до 15%) [6], на долю ФКО приходится примерно 5% среди пациентов с ПГПТ [6]. Наличие поражения костной системы, а именно ФКО, не только отрицательно влияет на качество жизни больных ПГПТ, но и повышает вероятность развития синдрома «голодных костей» со стойкой гипокальциемией и гипофосфатемией после паратиреоидэктомии [4]. Считается, что быстрое развитие гипокальциемии связано с нормализацией уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и прекращением стимуляции остеокластов, что способствует быстрому и массивному поглощению фосфата и кальция костной тканью из кровотока [7]. Таким образом, проблема своевременной диагностики ФКО является весьма актуальной и требует дополнительных знаний и навыков.

Цель исследования — представление клинического случая манифестного первичного гиперпаратиреоза с поражением костной ткани в виде фиброзно-кистозного остеита, а также развитием синдрома «голодных костей» после хирургического лечения.

Описание клинического случая

Пациентка З., 66 лет, поступила в отделение эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Из анамнеза известно о наличии мочекаменной болезни в течение более 20 лет, с неоднократными почечными коликами, по поводу чего, со слов больной, неоднократно проводилась литотрипсия, обращают на себя внимание анамнестические указания на наличие двух низкотравматичных

переломов правой и левой лучевой костей. Также в этот период впервые было зарегистрировано повышение уровня общего кальция крови, однако уровень ПТГ не определялся. Дополнительно к этим жалобам пациентка отмечала уменьшение роста в течение жизни со 168 см до 162 см, неустойчивость походки. В течение последнего года обратила внимание на появление «утиной» походки, снижение массы тела с 57 кг до 49 кг, а также изменений в анализах крови в виде повышения уровня креатинина и снижения СКФ до 38 мл/мин/1,73² (CKD-EPI). В связи с появлением новых жалоб было выполнено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, по результатам которого выявлены структурные изменения в телах позвонков L3 и L4. С учётом полученных результатов было рекомендовано проведение дифференциального диагноза между атипичными гемангиомами и вторичными изменениями тел позвонков, для уточнения диагноза было выполнено МСКТ поясничного отдела позвоночника, при котором обнаружены деструктивные изменения в позвонках грудного и поясничного отдела (Th12, L2–L5), в крестце и подвздошной кости слева. Данные изменения расценены как проявления множественной миеломы, в связи с чем было рекомендовано выполнение остеосцинтиграфии. На основании проведённого исследования и наличия признаков диффузного поражения скелета, проводилась дифференциальная диагностика между множественной миеломой, гемобластомами, метаболическими заболеваниями и вторичными поражениями костей.

Пациентке была выполнена трепанобиопсия костного мозга, по результатам которой данных о онкогематологической патологии получено не было. Дополнительное определение моноклонального парапротеина в сыворотке крови и в моче выявило негативный результат. Выше проведенное обследование позволило на данном этапе исключить диагноз множественной миеломы. Однако, учитывая максимальные изменения в теле позвонка L3, больной была выполнена трепанобиопсия, по результатам которой заподозрена гигантоклеточная опухоль, и больная для дообследования была направлена в профильное онкологическое учреждение. Также в этот период больной была начата терапия внутривенными бисфосфонатами (золендроновая кислота 4 мг) 1 раз в 28 дней, которая проводилась на протяжении четырех месяцев. В дальнейшем при пересмотре гистологического материала трепанобиоптата образования тела позвонка L3 были выявлены признаки «бурой опухоли», и впервые заподозрен гиперпаратиреоз. С представлением о гиперпаратиреозе больная была консультирована эндокринологом НМИЦ им. В.А. Алмазова, выполнен контроль уровня ионизированного кальция сыворотки крови, показатели которого составили 2,24 ммоль/л (референсное значение 1,16–1,32 ммоль/л) и ПТГ — 1776 пг/мл (референсное значение 15–65 пг/мл). Больной была рекомендована госпитализация в отделение эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а с целью снижения уровня кальция крови на

амбулаторном этапе инициирована терапия петлевыми диуретиками.

При поступлении в отделение эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» повторно выполнено лабораторное обследование с определением уровня общего кальция — 3,86 ммоль/л (референсное значение 2,15–2,65

ммоль/л), ионизированного кальция — 2,17 ммоль/л (референсное значение 1,11–1,29 ммоль/л), ПТГ — 2306,9 пг/мл (референсное значение 15,0–68,3) (табл. 1). С целью снижения уровня кальция крови была инициирована инфузионная регидратационная терапия и терапия петлевыми диуретиками.

Таблица / Table 1

Лабораторные данные
Laboratory data

Показатель Parametr	Референсное значение Normal range	Исходные Baseline	Интраоперационно Intraoperative	На 2-ой день после ПТЭ 2 days after PTX	На 5–6-й дни после ПТЭ 5-6 days after PTX
Кальций ионизированный, ммоль/л Serum ionized calcium, mmol/L	1,11–1,29	2,17	-	1,29	0,98
Кальций общий, ммоль/л Serum total calcium, mmol/L	2,15–2,65	3,86	3,66	2,51	1,65
ПТГ, пг/мл intact PTH, pg/mL	15,0–68,3	2306,9	94,3	-	45,8
Фосфор, ммоль/л Serum phosphorus, mmol/L	0,81–1,45	1,08	-	-	1,0
Щелочная фосфатаза, ммоль/л Alkaline phosphatase, mmol/L	<105,0	1144,1	-	-	3268,5
25(OH)D, нг/мл 25(OH)D, ng/mL	9,4–59,1	10,8	-	-	-
Креатинин крови, мкмоль/л Creatinine, mcmol/L	53,0–106,0	158,7	-	327,9	258,0

Примечание: ПТГ — паратиреоидный гормон, ПТЭ — паратиреоидэктомия, 25(OH)D — 25-гидроксид витамина D
Notes: PTH — parathyroid hormone, PTX — parathyroidectomy, 25(OH)D — 25-hydroxyvitamin D

Учитывая отсутствие данных о наличии образований ОЩЖ, по результатам проведенного УЗИ, топическая диагностика была расширена с включением МСКТ органов шеи и грудной клетки с контрастированием. По результатам МСКТ в передне-верхнем средостении, по срединной линии было визуализировано солидной структуры образование овальной формы размерами 3,0×2,1×4,8 см, с зоной кистозной трансформации, с участками обызвествления. Дополнительно ретротрахеально, по правой стенке пищевода на уровне средних отделов щитовидной железы обнаружено овальной формы образование размерами до 0,8×0,5×0,9 см, с четкими ровными контурами. Оба выявленные образования могли соответствовать эктопированным образованиям ОЩЖ (рис. 1).

С учетом дискордантных данных УЗИ и МСКТ для верификации расположения источников гиперпродукции ПТГ было решено выполнить ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином всего тела, по результатам которого в ретростернальном пространстве за рукояткой грудины были визуализированы два объемных образования, характеризующиеся высоким захватом РФП.



Рисунок 1. Результаты МСКТ шеи и грудной клетки с контрастированием
Figure 1. Neck and thorax CT-scan

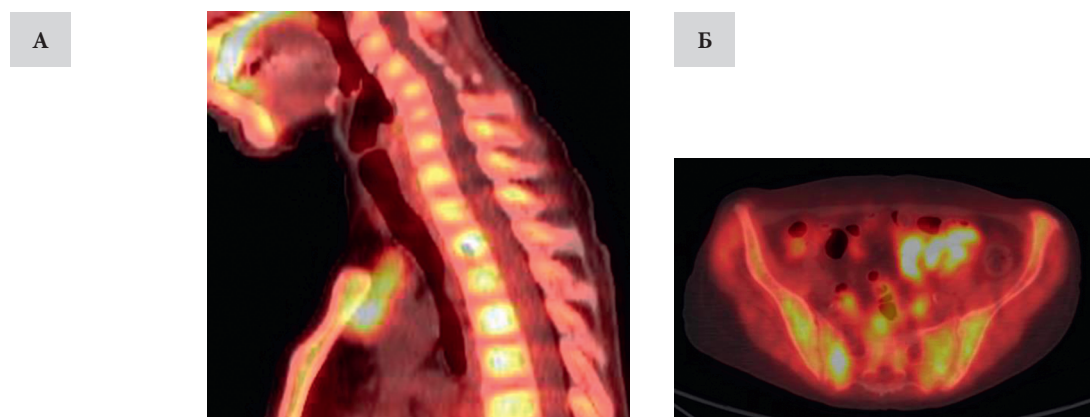


Рисунок 2. Результаты ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином: метаболически активное мягкотканное образование, соответствующее аденоме нижней эктопированной ОЩЖ (А), патологическое образование подвздошной кости и крестца (Б)

Figure 2. PET-CT with ¹¹C-methionin: pathological ectopic parathyroid gland on the left side (A), iliac and sacrum lesions (B)

Образование, расположенное краниально, выступало над яремной вырезкой на 17 мм, имело продолговатую форму, задней поверхностью прилежало к левой брахиоцефальной вене и брахиоцефальному стволу, размерами 21×11×25 мм. Образование, расположенное каудально, имело овальную форму, задней поверхностью прилежало к дуге аорты, с включением кальция и кистозным компонентом, размерами 32×16×21 мм. На серии ПЭТ-КТ томограмм костной системы зарегистрированы множественные очаги остеодеструкции, локализованные в рёбрах, обеих лопатках, в эпифизах обеих плечевых костей, в рукоятке грудины, в грудинной оконечности левой ключицы, телах Th3, Th11, L1, L3, правых поперечных отростках Th7, Th8, боковых массах крестца, костях таза, в эпифизах обеих бедренных костей, а также в диафизе правой бедренной кости (рис. 2).

Таким образом, на основании проведённого лабораторного и инструментального исследований больной был подтвержден диагноз манифестной формы ПГПТ с поражением костной системы и почек. С учётом нарастания гиперкальцемии были определены показания для проведения гемодиализа, который был выполнен дважды в рамках предоперационной подготовки.

Больной была выполнена селективная паратиреоидэктомия. Данные гистологического исследования подтвердили наличие двух нижних эктопированных аденом ОЩЖ с правой и левой стороны. С учётом большого размера левого образования ОЩЖ, высоких значений ПТГ и тяжёлой гиперкальцемии в рамках проведения дифференциальной диагностики с аденокарциномой ОЩЖ был оценён индекс пролиферативной активности Ki67, который составил 0,5%. Данных о наличии периневрального роста (S-100) и лимфоваскулярной инвазии образования (CD34) также не получено.

Интраоперационный уровень ПТГ составил 94,3 пг/мл с последующим снижением до 45,83 пг/мл (табл. 1). В раннем послеоперационном периоде у больной наблюдались нормализация уровня общего (2,51 ммоль/л) и ионизированного (1,29 ммоль/л) кальция крови (табл. 1).

Однако с третьих суток было отмечено значимое снижение уровня ионизированного кальция крови (0,85 ммоль/л), сопровождающиеся появлением клинической симптоматики в виде судорог в конечностях, болей в мышцах, появления галлюцинаций, общей слабости, брадикардии. По данным ЭКГ, отмечалось удлинение интервала QTс до 500 мс. Данные изменения были интерпретированы как развитие синдрома «голодных костей» на фоне длительно существующего ФКО, что потребовало назначение пероральных и парентеральных препаратов кальция (карбонат (3000 мг/сут.) и глюконат (максимально до 24 мг/сут.), нативная и активная формы витамина D (колекациферол 4000 МЕ/сут. и альфакальцидол до 4 мкг/сут.)). На четвёртые сутки после инициации терапии достигнута нормализация показателей кальция крови.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику ПГПТ, клинически проявляющегося фиброзно-кистозным остеитом, нефрокальцинозом со снижением СКФ до уровня ХБП 4 стадии и развитием синдрома «голодных костей» в послеоперационном периоде.

Обсуждение

Описанный клинический случай иллюстрирует позднюю диагностику ПГПТ, проявляющегося поражением внутренних органов в виде ФКО и нефрокальциноза. Как известно, длительное течение заболевания с выраженным повышением уровня ПТГ и кальция крови нередко приводит к тяжелому течению послеоперационного периода, сопровождающегося стойкой гипокальциемией в рамках, так называемого синдрома «голодных костей». Считается, что при ПГПТ это состояние связано с активным поглощением кальция костной тканью из кровотока на фоне удаления источника гиперпродукции ПТГ [8].

Доказано, что ПТГ осуществляет двойное действие на костную ткань. Взаимодействуя с рецепторами на остеобластах, он стимулирует костеобразование и

таким образом осуществляет своё анаболическое действие. В то же время ПТГ стимулирует активацию остеокластов путем увеличения выработки рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и усиливает резорбцию кости [7]. При длительном преобладании костной резорбции наблюдается формирование литических очагов – «бурых опухолей», которые впоследствии замещаются фиброзной тканью и грануляциями с формированием кровоизлияний [3]. По данным литературы, наличие ФКО резко повышает риск развития синдрома «голодных костей» у больных ПГПТ [4].

Паратиреоидэктомия является методом выбора лечения манифестной формы ПГПТ [9]. После проведения хирургического лечения ПГПТ отмечается прирост минеральной плотности костной ткани, связанный с нормализацией уровня ПТГ и преобладанием его анаболического действия над резорбтивными эффектами [4]. Однако длительно недиагностированная гиперпродукция ПТГ с резким прекращением стимуляции остеокластов в послеоперационном периоде может приводить к тяжёлой, быстро развивающейся и продолжительной (в редких случаях до 9 месяцев) гипокальциемии. Это относительно редкое, но серьёзное осложнение паратиреоидэктомии получило название синдром «голодных костей» [8]. По данным литературы, данный синдром регистрируется у 25–90% пациентов с рентгенологическими признаками костной формы ПГПТ и только у 0–6% пациентов без признаков поражения скелета [4]. К дополнительному фактору, оказывающему влияние на риск возникновения синдрома «голодных костей», по мнению ряда авторов, можно отнести и использование бисфосфонатов перед оперативным лечением. Хорошо известно, что бисфосфонаты уменьшают темпы резорбции костной ткани, подавляя активность остеокластов и уменьшая число сайтов костного ремоделирования, что приводит к повышению минерализации костной ткани и, следовательно, предотвращает развитие тяжёлой послеоперационной гипокальциемии и её осложнений [4,8]. В то же время краткосрочное предоперационное использование бисфосфонатов, особенно внутривенных, может усугублять гипокальциемию в послеоперационном периоде. При таком режиме приёма бисфосфонатов снижаются темпы костной резорбции при сохранной скорости костеобразования, что также может играть роль в развитии гипокальциемического синдрома после паратиреоидэктомии [4]. В представленном нами случае необходимо обратить внимание, что больная получила четыре инфузии золендроновой кислоты перед оперативным лечением в течение четырёх месяцев в связи с тем, что изменения костной ткани трактовались как проявления миеломной болезни или вторичные поражения при онкопатологии. Таким образом, за короткий период времени больная получила 16 мг золендроновой кислоты, что также могло явиться одним из пусковых факторов развития синдрома «голодных костей».

К факторам, повышающим вероятность появления синдрома «голодных костей», вместе с объёмом и массой резецированных патологических ОЩЖ [4] относится и дефицит витамина D. Согласно имеющимся клиническим рекомендациям, как российским [10], так и зарубежным [11], при наличии низкого уровня 25(OH)D в крови необходимо своевременное его восполнение даже в условиях гиперкальциемии у больных ПГПТ на дооперационном этапе. В некоторых ситуациях, как в нашем случае, такая терапия должна была быть назначена на амбулаторном этапе, однако тяжёлая гиперкальциемия, имеющая место у больной, явилась ограничивающим фактором такого лечения.

В настоящее время при развитии синдрома «голодных костей» нет единого стандартного терапевтического подхода. Лечение проводят с использованием как внутривенных, так и пероральных форм препаратов кальция, суточная потребность в котором может составлять от 6 до 12 г в день. Дополнительно используются активные (2–4 мкг/день) и нативные формы витамина D, а также препараты магния по мере необходимости. Объём терапии может быть индивидуален и зависит от тяжести гипокальциемии [4].

Таким образом, развитие синдрома «голодных костей» является прогнозируемым состоянием, которое возможно избежать при своевременной постановке диагноза, хирургическом лечении, а также профилактических мерах на дооперационном периоде. Следует отметить тот факт, что изменения костной ткани в виде фиброзно-кистозного остеита хоть и являются классическим проявлением ПГПТ, однако, сохраняются лишь в некоторых странах, например в Индии, и являются уже редкостью для стран Европы и Северной Америки [12]. Вместе с тем, следует помнить, что рентгенологическая картина, так называемых «бурых опухолей» при фиброзно-кистозном остеоите, не имеет патогномоничных признаков [13], что может приводить к неправильному диагнозу и тактике ведения. К сожалению, в представленном случае мы видели именно такую трактовку результатов данных проведённого обследования, позднюю постановку диагноза и неправильную тактику на догоспитальном этапе.

Заключение

Длительное течение ПГПТ с высоким уровнем ПТГ может привести не только к возникновению фиброзно-кистозного остеита с множественным поражением костей скелета, но и провоцировать возникновение и тяжёлое течение синдрома «голодных костей» в послеоперационном периоде. Несмотря на редкость возникновения этого синдрома, практикующие врачи должны помнить о возможности его развития, а также способах коррекции. Хочется отметить, что своевременные диагностика и хирургическое лечение ПГПТ являются основными способами профилактики как ФКО, так и синдрома «голодных костей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N12-7. PMID: 12412772.

REFERENCES

1. Melton LJ 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N12-7. PMID: 12412772.

2. Yanevskaya LG, Karonova T, Sleptsov IV, Boriskova ME, Bakhtiyarova AR, et al. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy. *Endocr Connect.* 2021;10(2):248-255. DOI: 10.1530/EC-20-0515.
3. Hamidi S, Mottard S, Berthiaume MJ, Doyon J, Bégin MJ, Bondaz L. Brown tumor of the iliac crest initially misdiagnosed as a giant cell tumor of the bone. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:20-0029. DOI: 10.1530/EDM-20-0029. Epub ahead of print.
4. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45-53. DOI: 10.1530/EJE-12-0528.
5. Ferraz-de-Souza B. The evolution of primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(5):381-2. DOI: 10.1590/2359-3997000000124.
6. Naji Rad S, Deluxe L. *Osteitis Fibrosa Cystica. StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.; 2021.
7. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2018;80:57-65. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.003.
8. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):553-61. DOI: 10.1590/0004-27300000003381.
9. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033. DOI: 10.1038/nrdp.2016.33.
10. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., Крупина Ю.А., Воронкова И.А., и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. *Проблемы Эндокринологии.* 2021;67(4):94-124. DOI: 10.14341/probl12801
11. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-968. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
12. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3993-4004. DOI: 10.1210/jc.2018-01225.
13. Misiorowski W, Bilezikian JP. Osteitis Fibrosa Cystica. *JBMJ Plus.* 2020;4(9):e10403. DOI: 10.1002/jbm4.10403.
2. Yanevskaya LG, Karonova T, Sleptsov IV, Boriskova ME, Bakhtiyarova AR, et al. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy. *Endocr Connect.* 2021;10(2):248-255. DOI: 10.1530/EC-20-0515.
3. Hamidi S, Mottard S, Berthiaume MJ, Doyon J, Bégin MJ, Bondaz L. Brown tumor of the iliac crest initially misdiagnosed as a giant cell tumor of the bone. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:20-0029. DOI: 10.1530/EDM-20-0029. Epub ahead of print.
4. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45-53. DOI: 10.1530/EJE-12-0528.
5. Ferraz-de-Souza B. The evolution of primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(5):381-2. DOI: 10.1590/2359-3997000000124.
6. Naji Rad S, Deluxe L. *Osteitis Fibrosa Cystica. StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.; 2021.
7. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism.* 2018;80:57-65. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.003.
8. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):553-61. DOI: 10.1590/0004-27300000003381.
9. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033. DOI: 10.1038/nrdp.2016.33.
10. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., Krupinova J.A., Voronkova I.A., et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(4):94-124. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl12801
11. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-968. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
12. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3993-4004. DOI: 10.1210/jc.2018-01225.
13. Misiorowski W, Bilezikian JP. Osteitis Fibrosa Cystica. *JBMJ Plus.* 2020;4(9):e10403. DOI: 10.1002/jbm4.10403.

Информация об авторах

Погосян Карина Александровна, младший научный сотрудник НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии, Центр персонализированной медицины» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, karina.a.pogosyan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0628-0085>

Яневская Любовь Геннадьевна, младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, fosterthefire@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2271-8139>

Семенова Алиса Николаевна, студент лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный

Information about the authors

Karina A. Pogosian, junior researcher of Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, karina.a.pogosyan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0628-0085>

Liubov G. Yanevskaya, MD, junior researcher of Clinical Endocrinology Laboratory, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg, Russia, fosterthefire@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2271-8139>

Alisa N. Semenova, medical student, I.P. Pavlov First State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint-Petersburg, Russia, foxberry451@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6570-6459>

Mariia A. Molotkova, MD, doctor in endocrine

медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, foxberry451@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6570-6459>

Молоткова Мария Александровна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Беркович Глеб Владимирович, заведующий отделением лучевой диагностики №2, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, glebberkovich@gmail.com.

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., проф., врач-радиолог высшей категории, профессор РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики Института онкологии и гематологии, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., руководитель НИЛ нейроэндокринных опухолей, ведущий научный сотрудник, НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, utsoi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>

Белоусова Лидия Викторовна, врач-эндокринолог высшей категории, заведующий эндокринологическим отделением Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Вклад авторов

К.А. Погосян, Л.Г. Яневская, Д.В. Рыжкова, У.А. Цой, — написание текста рукописи;

А.Н. Семенова, М.А. Молоткова, Г.В. Беркович, Л.В. Белоусова — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

department, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Gleb V. Berkovich, MD, head of radiology department №2, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, glebberkovich@gmail.com.

Daria V. Ryzhkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief researcher, Department of Nuclear Medicine and Theranostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>

Uliana A. Tsoi, MD, Cand. Sci. (Med.), head of Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, utsoi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4013-4831>

Lidia V. Belousova, MD, head of endocrine department, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Authors' contribution

K.A. Pogosian, L.G. Yanevskaya, D.V. Ryzhkova, U.A. Tsoi — writing the text of the manuscript;

A.N. Semenova, M.A. Molotkova, G.V. Berkovich, L.V. Belousova — review of publications on the topic of the article;

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 03.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 28.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 13.01.2022

Оригинальная статья

УДК: 616.379-008.64:616.13/.16-07]-055.1

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-109-116>

Диагностическая «платформа» оценки эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом

И.А. Хрипун, А.В. Хрипун

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Хрипун Ирина Алексеевна, khripun.irina@gmail.com

Аннотация. Цель: определить диагностическую значимость лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД). **Материал и методы:** обследовано 276 мужчин с сахарным диабетом 2 типа (возраст — 54,0 [49;60] года). Пациентам проводили общеклинические исследования, анализ показателей углеводного и липидного обменов, адипогормонов лептина, резистина, адипонектина. Функцию эндотелия оценивали ультразвуковым исследованием эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии в ходе теста с реактивной гиперемией и определением биохимических показателей функции эндотелия (оксида азота (NO), эндотелиальной синтазы NO 3 типа, эндотелина, ICAM-1, VCAM-1, p- и e-селектинов, кадгерина, PAI-1, VEGF-1, гомоцистеина B, C-реактивного белка (СРБ), остеопротегерина). Для оценки диагностической эффективности методов и определения диагностической точки разделения использовали ROC-анализ. **Результаты:** самостоятельную значимость в диагностике ЭД продемонстрировали NO, ICAM-1, резистин ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,006$). Отношение шансов риска ЭД для резистина — 6,97, что в 1,9 раза выше, чем у NO и ICAM-1, и в 3,7 раза выше, чем у СРБ. Диагностическими точками разделения для установления ЭД являются: NO — 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 — 309,4 нг/мл, резистин — 6,32 нг/мл, СРБ — 6,25 мг/л. **Заключение:** диагностическая платформа определения ЭД наряду с ультразвуковой оценкой ЭЗВД должна включать изучение содержания её биохимических маркеров: NO, ICAM-1, резистина, СРБ. Резистин — самостоятельный, высокоточный маркер ЭД, являющийся связующим патогенетическим звеном между дисфункцией эндотелия и дисметаболизмом жировой ткани.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет 2 типа, эндотелий-зависимая вазодилатация, артериальная вазореактивность, NO, дисфункция жировой ткани

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта № 14-25-00052.

Для цитирования: И.А. Хрипун, А.В. Хрипун Диагностическая «платформа» оценки эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):109-116. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-109-116

Endothelial Dysfunction Diagnostic "Platform" in patients with diabetes mellitus

I.A. Khripun, A.V. Khripun

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Irina A. Khripun, khripun.irina@gmail.com

Abstract. Objective: to determine the diagnostic significance of endothelial dysfunction (ED) laboratory markers. **Material and methods:** we examined 276 men with type 2 diabetes mellitus (age 54.0[49;60] years). Patients underwent general clinical studies, analysis of carbohydrate and lipid metabolism parameters, adipohormones: leptin, resistin, adiponectin. Endothelial function was assessed by ultrasound examination of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) of the brachial artery during a test with reactive hyperemia and determination of biochemical parameters of endothelial function — nitric oxide (NO), endothelial synthase NO type3, endothelin, ICAM-1, VCAM-1, p- and e-selectins, cadherin, PAI-1, VEGF-1, homocysteine B, C-reactive protein (CRP), osteoprotegerin. To assess the diagnostic significance of the methods and to determine the cut-off, ROC analysis was used. **Results:** independent significance in the diagnosis of ED was demonstrated by NO, ICAM-1, resistin ($p < 0.001$), CRP ($p = 0.006$). The odds ratio of ED for resistin was 6.97, which is 1.9 times higher than NO and ICAM-1 and 3.7 times higher than CRP. The cut-off for diagnostic of ED are: NO — 97.3 $\mu\text{mol/L}$, ICAM-1 — 309.4 ng/ml, resistin — 6.32 ng/ml, CRP — 6.25 mg/L. **Conclusion:** the diagnostic platform for determining ED, along with the ultrasound assessment of EDVD, should include the analysis of its biochemical markers: NO, ICAM-1, resistin, CRP. Resistin is an independent, high-precision marker of ED, which is the pathogenetic link between endothelial dysfunction and adipose tissue dysmetabolism.

Keywords: endothelial dysfunction, type 2 diabetes mellitus, endothelium-dependent vasodilation, arterial vasoreactivity, NO, adipose tissue dysfunction.

Financing. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 14-25-00052.

For citation: Khripun I.A., Khripun A.V. Endothelial Dysfunction Diagnostic "Platform" in patients with diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):109-116. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-109-116

Введение

Функция эндотелия сосудов, считающаяся краеугольным камнем патогенеза всех сердечно-сосудистых поражений, воспалительных реакций, сахарного диабета (СД), сосудистого тромбоза и даже роста злокачественных опухолей, неизменно является объектом изучения многих исследований. Проблема позднего выявления этих состояний диктует необходимость поиска ранних маркеров диагностики, основанных на патогенетических механизмах их формирования [1,2]. Как было установлено, именно ЭД является универсальным стартовым механизмом любой сосудистой патологии, начиная с доклинической стадии [3,4]. Однако, несмотря на общепризнанную значимость ЭД и понимание целесообразности её раннего выявления, широкомасштабная клиническая оценка функции эндотелия не проводится в связи с отсутствием четких критериев и унификации диагностической платформы.

Эндотелий сосудов функционирует не только как структурный барьер, разделяющий стенку кровеносных сосудов и кровь, но и как мощнейший эндокринный орган, секретирующий множество вазоактивных агентов, таких как оксид азота (NO), эндотелин-1, молекулы адгезии и многие другие [1,5]. Здоровый эндотелий действует как привратник, контролирующий гомеостаз сосудов, регулируя мгновенный баланс между расширением и сужением сосудов, антитромбозом и протромбозом, противовоспалительным и провоспалительным, антиоксидантным и проокислительным действием, а также ингибированием и стимулированием роста гладкомышечных клеток сосудов [5].

Одним из состояний, неизменно ассоциированных с нарушением функции эндотелия, является СД, что связано с системной глюкозо- и липотоксичностью [6]. Именно поэтому в нашем исследовании СД и был выбран как универсальная модель формирования ЭД. Диабет индуцированная ЭД является критическим иницирующим фактором в генезе диабетических макро- и микрососудистых осложнений [7]. Патогенез ЭД макрососудистых осложнений СД2Т характеризуется снижением биодоступности оксида азота (NO), повышенной продукцией простагличлина и эндотелий зависимой гиперполяризации, а также усилением синтеза вазоконстрикторов эндотелием. Дисфункция эндотелия при микрососудистых осложнениях СД характеризуется снижением выброса NO, повышенными оксидативным стрессом и продукцией воспалительных факторов, нарушениями ангиогенеза и восстановления эндотелия [7]. Некоторые исследователи считают, что эндотелий является одним из приоритетных органов мишеней для профилактики развития сосудистых осложнений СД [5,6,7].

В то же время нужно учитывать, что преимущественное большинство больных СД имеет ожирение, которое служит патогенетической базой для развития инсулинорезистентности и, как следствие, нарушений углеводного обмена. При этом жировая ткань наряду с эндотелем рассматривается как эндокринный орган, обладающий мощнейшей секреторной активностью [8]. Вещества, выделяемые жировой тканью, адипокины, обладают аутокринными и паракринными эффектами, определяющими не только метаболический гомеостаз, но

и регуляцию оксидативного стресса, воспаления, тромбоза, атерогенеза, нарушая функцию эндотелия и являясь связующим звеном с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Вместе с тем существует множество биологически активных веществ, вырабатываемых за пределами эндотелия, но оказывающими значимое влияние на его функцию и являющихся важными факторами сердечно-сосудистого риска, например, С-реактивный белок (СРБ), гомоцистеин В, остеопротегерин и другие.

Многие исследователи считают именно нарушение секреторной активности клеток эндотелия стартовым механизмом ЭД [10], однако на сегодняшний день общепризнанной является инструментальная методика диагностики ЭД — доплерографическое исследование поток-зависимой дилатации плечевых артерий (ПА) [11]. С одной стороны, данное исследование неинвазивно, что является его преимуществом, с другой — требует не только наличия дорогостоящего оборудования, но и малой его загруженности в связи с длительным проведением исследования. Это диктует необходимость разработки доступных, легко воспроизводимых в клинической практике методик, которые бы расширили диагностическую платформу оценки ЭД.

Цель исследования — определить диагностическую значимость лабораторных маркеров дисфункции эндотелия.

Материал и методы

Было проведено проспективное одномоментное сплошное когортное сравнительное исследование. В исследование вошли 276 мужчин с СД2Т, находящихся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Выбор пациентов мужского пола в исследовании обусловлен существенными гендерными различиями в уровнях маркеров повреждения эндотелия, в особенности у женщин в период пери- и постменопаузы. Протокол исследования, формы информированного согласия, формы первичной документации были одобрены на заседании ЛНЭК ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России № 13/14 от 11.09.2014 г. До начала исследования все пациенты подписали формы информированного согласия.

Больным проводили сбор жалоб, изучение анамнеза, измерение антропометрических показателей (масса тела, рост, индекс массы тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)). Пациентам осуществляли забор венозной крови объемом 10 мл, строго натощак после 12-часового голодания. Для проведения биохимических анализов использовали свежую сыворотку крови, иммуноферментные исследования осуществляли из сыворотки, замороженной при температуре -20°C. Состояние углеводного и липидного обменов оценивали при помощи следующих показателей: глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и липидограммы. Также изучали содержание биохимических показателей функции эндотелия (NO), эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа (eNOS3), эндотелин, ICAM-1, VCAM-1, р- и е-селектины, кадгерин, PAI-1, VEGF-1, гомоцистеин В, СРБ, остеопротегерин и секреторной функции жировой ткани — лептин, резистин, адипонектин. Инструментальное обследование включало ультразвуковое

исследование эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) по методике D. Celermajer.

Биохимические показатели сыворотки исследовали с использованием анализатора Bayer ADVIA 1650, иммуноферментные анализы — анализатора Zenyth 340, HbA1c — анализатора Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Для анализа концентраций ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, p-и e-селектинов, кадгерина применяли наборы «Бендер Медсистемс ГмбХ» (Австрия), eNOS3 — «BCM Diagnostics» (США), гомоцистеина В — «Axis-shield diagnostics ltd» (Великобритания), эндотелина и остеопротегерина — «Биомедика Медицин продукт ГмбХ & Ко КГ» (Австрия), СРБ — «Биомерика Инк» (США), лептина — «Mediagnost»

(Германия), резистина — «Биовендер Лаборатории» (Чешская республика), адипонектина — «eBioscience» (Австрия). Содержание NO в сыворотке крови определяли расчётным методом путём вычисления разности нитритов и нитратов как продуктов метаболизма NO в соответствии с рекомендациями производителя «R&D» (США). Ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности проводили с помощью теста поток-зависимой дилатации ПА. Изучение ЭЗВД проводили на ПА, для получения изображения и измерения диаметра которой использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащённую линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц). ЭЗВД ПА при проведении пробы рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД ПА} = \frac{\text{максимальный диаметр ПА} - \text{исходный диаметр ПА}}{\text{исходный диаметр ПА}} \times 100\%$$

Суждение о наличии или отсутствии ЭД принимали на основании результатов ультразвукового исследования ЭЗВД ПА.

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Переменные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Анализ и оценку силы связей между количественными признаками проводили непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки диагностической эффективности методов и определения диагностической точки разделения (cut-off) использовали ROC-анализ с расчётом диагностической чувствительности и специфичности, отношения шансов, а также построением ROC-кривых с оценкой площади под ROC-кривой. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов в исследовании представлена в табл. 1.

Возраст больных в исследовании составил 54,0 [49; 60] года, а длительность СД2Т — 6,0 [2,0; 10,0] лет. Ожирение было определено у 116 (42%) больных, избыточная масса тела — у 105 (38%) пациентов. Медиана индекса массы тела составила 32,1 [29,6; 35] кг/м², а ОТ — 109 [102; 117] см. Уровень гликемии натощак составил 7,9 [6,4; 10] ммоль/л, HbA1c — 7,8 [6,7; 9,0] %. Артериальную гипертензию имели 190 мужчин (68,8%), при этом медианы уровней систолического и диастолического артериального давления составили 140 [130; 160] и 87 [80; 95] мм рт. ст. соответственно. Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 71 больного (25,7%), а дислипидемия — у 81,7% больных. Частота ЭД, диагностированной на основании ультразвукового исследования артериальной вазореактивности в ходе пробы с поток-зависимой дилатацией ПА, составила 44,9%.

Таблица / Table 1

Общая характеристика пациентов в исследовании
General patient characteristics in the study

Параметр Parameter	Me [LQ; UQ]
Возраст, лет Age, years	54,0 [49; 60]
Длительность сахарного диабета 2 типа, лет Duration of type 2 diabetes mellitus, years	6,0 [2,0; 10,0]
Масса тела, кг Body weight, kg	98 [90; 108]
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	32,1 [29,6; 35]
Окружность талии, см Waist circumference, cm	109 [102; 117]
Окружность бедер, см Hip circumference, cm	107 [102; 114]
Гликемия натощак, ммоль/л Fasting glucose, mM/l	7,9 [6,4; 10]

Параметр <i>Parameter</i>	Me [LQ; UQ]
НbA1c, %	7,8 [6,7; 9,0]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Systolic arterial blood pressure, mm Hg.</i>	140 [130;160]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Diastolic arterial blood pressure, mm Hg</i>	87 [80; 95]
Частота сердечных сокращений, удары/минуту <i>Heart rate, beats/min</i>	75 [69; 81]

Корреляционный анализ выявил статистически значимые ($p < 0,05$) связи между ЭЗВД ПА и уровнями маркеров ЭД (СРБ ($r = -0,397$), NO ($r = 0,577$), ICAM-1 ($r = -0,424$)), а также адипогормона резистина ($r = -0,396$), что послужило поводом для детального изучения данных показателей.

Для определения диагностической значимости лабораторных показателей в верификации дисфункции эндотелия, был проведен ROC-анализ (табл. 2). Высокую

статистическую значимость в плане верификации ЭД показали не только общепринятые маркеры дисфункции эндотелия NO и ICAM-1, но и СРБ, что демонстрирует их самостоятельное диагностическое значение. Кроме того, статистически доказана тенденция в диагностической значимости остеопротегерина ($p = 0,07$) и кадгерина ($p = 0,06$), а полученные данные в отношении таких показателей как eNOS3, эндотелин, VCAM-1, p-селектин и e-селектин, PAI-1, VEGF, гомоцистеин В не были статистически значимы.

Таблица / Table 2

**Диагностическая значимость биохимических показателей для верификации
 и определения отношения шансов риска эндотелиальной дисфункции**
*Diagnostic significance of biochemical parameters for verification
 of the endothelial dysfunction risk*

	Cut-off	ДЧ <i>DSen</i>	ДС <i>DSp</i>	ОШ <i>OR</i>	ДИ ОШ <i>CI OR</i>	AUC	P
NO	$\leq 97,28^*$	73,21	80,30	3,72	3,0 - 4,5	$0,735 \pm 0,048$	$< 0,001$
eNOS3	$> 306,8^*$	40,00	75,44	1,63	1,1 - 2,4	$0,547 \pm 0,06$	0,437
Эндотелин <i>endothelin</i>	$> 1,13^*$	40,91	50,00	0,82	0,5 - 1,3	$0,505 \pm 0,057$	0,937
VCAM-1	$> 508^*$	93,88	19,12	1,16	0,7 - 1,9	$0,518 \pm 0,054$	0,734
ICAM-1	$> 309,4^*$	72,58	80,68	3,76	3,1 - 4,5	$0,762 \pm 0,041$	$< 0,001$
p-селектин <i>p-selectin</i>	$> 416,5^*$	83,67	30,88	1,21	0,8 - 1,8	$0,55 \pm 0,054$	0,352
e-селектин <i>e-selectin</i>	$\leq 44,29^*$	57,14	58,82	1,39	1,0 - 1,9	$0,524 \pm 0,055$	0,667
Кадгерин <i>Cadherin</i>	$> 0,9045^*$	38,78	82,09	2,16	1,5 - 3,1	$0,600 \pm 0,054$	0,062
PAI 1	$\leq 26,67^*$	13,89	100,0	1,12	0,6 - 1,7	$0,510 \pm 0,068$	0,885
VEGF-A	$> 43,57^*$	69,39	50,00	1,39	1,0 - 1,9	$0,577 \pm 0,054$	0,151
Гомоцистеин В <i>Homocysteine B</i>	$> 3,568^*$	92,31	23,08	1,20	0,7 - 2,0	$0,579 \pm 0,060$	0,189
Остеопротегерин <i>Osteoprotegerin</i>	$> 4,69^*$	61,22	60,32	1,54	1,1 - 2,1	$0,598 \pm 0,055$	0,070
СРБ CRP	$> 6,25^*$	69,39	62,90	1,87	1,4 - 2,4	$0,647 \pm 0,053$	0,006

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ДС — диагностическая специфичность, ДЧ — диагностическая чувствительность, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, AUC — площадь под ROC-кривой, Cut-off — разделительная точка, eNOS3 — эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа, NO — оксид азота, p — уровень значимости.

Note: CI — confidence interval, DSp — diagnostic specificity, DSen — diagnostic sensitivity, OR — odds ratio, CRP — C-reactive protein, AUC — area under the ROC curve, Cut-off — cut-off point, eNOS3 — endothelial nitric oxide synthase type 3, NO — nitric oxide, p — significance level.

Поскольку данные молекулы самостоятельно ранее не использовались для диагностики ЭД, нами были определены дифференциальные разделительные значения их концентраций, соответствовавшие нарушению ЭЗВД в ходе пробы поток-зависимой дилатации ПА. Важное значение в функционировании эндотелия имеет NO. Площадь под ROC-кривой соотношения чувствительности и специфичности диагностики дисфункции эндотелия по концентрации сывороточного NO была $0,735 \pm 0,0048$ при значимости $p < 0,0001$. Точкой разделения уровня NO стала $97,3$ мкмоль/л, при диагностической чувствительности $73,2\%$ и специфичности $80,3\%$. При этом отношение шансов риска ЭД составило $3,72$ (доверительный интервал $3,0-4,5$).

Высокую диагностическую значимость в плане верификации ЭД продемонстрировала молекула межклеточной адгезии 1 типа ICAM-1. Площадь под ROC-кривой соотношения чувствительности и специфичности по уровню ICAM-1 составила $0,762 \pm 0,041$ ($p < 0,0001$). При этом отношение шансов риска ЭД было $3,76$, а точка разделения определена как $309,4$ нг/мл с диагностической чувствительностью $72,6\%$, диагностической специфичностью $80,7\%$.

ROC-кривая, характеризующая соотношения чувствительности и специфичности верификации ЭД по уровню СРБ в сыворотке крови, показала площадь под кривой (AUC) $0,65 \pm 0,05$ ($p = 0,006$), что свидетельствует о приемлемой информативности теста. При диагностической чувствительности $69,4\%$ и специфичности $62,9\%$ была определена диагностическая точка разделения уровня СРБ — $6,25$ мг/л. Нужно отметить, что отношение шансов риска ЭД составило $1,87$ при доверительном интервале $1,4-2,4$ ($p = 0,006$).

В свою очередь, молекулы eNOS3, эндотелин, VCAM-1, p- и e-селектины, кадгерин, PAI-1, VEGF-1, гомоцистин В и остеопротегерин не имели самостоятельной диагностической значимости в диагностике ЭД.

Итак, отношение шансов риска ЭД было наибольшим при определении по уровню ICAM-1 — $3,76$

(доверительный интервал $3,1-4,5$ $p < 0,0001$) и NO — $3,72$ (доверительный интервал $3,0-4,5$; $p < 0,0001$) по сравнению с диагностикой по концентрации и СРБ.

Известна тесная связь между содержанием гормонов жировой ткани и развитием ЭД пациентов с метаболическим синдромом. В связи с этим для определения самостоятельной диагностической значимости данных показателей в верификации дисфункции эндотелия, был проведен ROC-анализ (табл. 3). Таблица демонстрирует высокую диагностическую значимость резистина для верификации дисфункции эндотелия, тогда как данные, полученные в отношении лептина и адипонектина, не были статистически значимы. Являясь гормоном жировой ткани, резистин продемонстрировал самостоятельную значимость в диагностике ЭД. Диагностическая точка разделения по уровню резистина составила $6,32$ нг/мл (чувствительность — $72,9\%$, специфичность — $89,5\%$), а площадь под ROC-кривой была $0,808 \pm 0,032$ ($p < 0,0001$). Обращает на себя внимание, что отношение шансов риска ЭД для резистина было $6,97$ (доверительный интервал $6,1-8,0$), что в $1,9$ раза выше, чем у NO и ICAM-1, и в $3,7$ раза выше, чем у СРБ. Это позволяет рассматривать резистин как самостоятельный и высоко точный маркер ЭД, по-видимому, являющийся связующим патогенетическим звеном между дисфункцией эндотелия и дисметаболизмом жировой ткани.

Обсуждение

На сегодняшний день общепринятой методикой определения ЭД является проведение пробы поток-зависимой дилатации с оценкой ЭЗВД ПА. Однако выполнение данного теста связано с необходимостью наличия аппарата для ультразвуковой диагностики, а кроме того продолжительность выполнения данного исследования составляет от 45 минут до часа, что существенно ограничивает его использование в клинической практике и делает актуальным поиск альтернативных диагностических методик ЭД. Спектр биологически активных веществ,

Таблица / Table 3

Диагностическая значимость гормонов жировой ткани для верификации и определения отношения шансов риска эндотелиальной дисфункции Diagnostic significance of adipose tissue hormones for verification and determination of the odds ratio of the endothelial dysfunction risk

	Cut-off	ДЧ DSen	ДС DSp	ОШ OR	ДИ ОШ CI OR	AUC	P
Адипонектин <i>Adiponectin</i>	$>8,43$ *	22,45	91,04	2,51	1,5 - 4,2	$0,544 \pm 0,054$	0,431
Лептин <i>Leptin</i>	$>23,5$ *	18,37	91,18	2,08	1,1 - 3,8	$0,521 \pm 0,055$	0,708
Резистин <i>Resistin</i>	$>6,317$ *	72,90	89,53	6,97	6,1 - 8,0	$0,808 \pm 0,032$	$<0,001$

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ДС — диагностическая специфичность, ДЧ — диагностическая чувствительность, ОШ — отношение шансов, AUC — площадь под ROC-кривой, Cut-off — разделительная точка, p — уровень значимости.

Note: CI — confidence interval, DSp — diagnostic specificity, DSen — diagnostic sensitivity, OR — odds ratio, AUC — area under the ROC curve, Cut-off — cut-off point, p — significance level.

вырабатываемых эндотелием, а также за его пределами, но существенно влияющих на его функцию, необычайно широк и находится под контролем множества генетических факторов [12,13].

Важнейшим и одним из наиболее изученных веществ, выделяемых эндотелием, является NO, оказывающий мощное вазодилатирующее, а также вазопротекторное, антиагрегантное и противовоспалительное действие, поддерживая тонус и неадгезивность внутренней поверхности сосудов [14]. Синтез NO происходит при участии фермента NO синтазы, на уровне эндотелия представленной eNOS3. От активности фермента eNOS3, скорости и количества синтезируемого NO зависит благополучие эндотелия [14,15]. Одним из важнейших вазострикторных веществ, секретируемых эндотелием и являющихся антагонистом NO, является эндотелин-1, увеличение содержания которого отражает функциональное напряжение эндотелия и характерно для заболеваний сердечно-сосудистой системы [16]. К ранним признакам поражения эндотелия относят повышение адгезивности сосудистой стенки, обусловленной гиперпродукцией сывороточных молекул адгезии: сосудистой (VCAM-1) и межклеточной (ICAM-1), е- и р-селектинов, кадгерина [16]. Усиление их экспрессии на поверхности эндотелиоцитов на ранних стадиях атерогенеза способствует адгезии лейкоцитов и субэндотелиальному проникновению липопротеидов, формирующих атеросклеротическую бляшку [17,18]. Помимо этого, судить о функции эндотелия можно по содержанию биологически активных молекул, повреждающих эндотелиоциты (СРБ, гомоцистеина В, остеопротегерина и др.).

Исследованные нами биохимические маркеры ЭД оказались в разной степени ассоциированы с общепризнанным показателем ЭЗВД, определяемым по результатам инструментального исследования. В связи с этим был проведен ROC-анализ, который выявил самостоятельную диагностическую значимость маркеров ЭД, таких как NO, ICAM-1 и СРБ.

Большое число исследований показало связь кардиоваскулярного риска с уровнями адипокинов, циркулирующими в сыворотке крови, например, лептином, адипонектином, резистином [9]. Так, у больных ожирением и СД2Т лептин стимулирует оксидативный стресс, воспаление, тромбоз, атерогенез, нарушая функцию эндотелия и являясь связующим звеном с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19,20]. В то же время хорошо известны снижение уровня адипонектина у больных висцеральным ожирением, СД2Т, обратная зависимость его содержания и числа компонентов метаболического синдрома. Причём, гипoadипонектинемия свидетельствует не только об инсулинорезистентности, глюко-

липотоксичности, но и ЭД [20,21]. Ещё одним важнейшим адипогормоном является резистин, который, с одной стороны, снижает утилизацию глюкозы тканями, с другой — стимулирует продукцию молекул адгезии эндотелиоцитами, активирует эндотелий, оказывает провоспалительное действие, что позволило его отнести к маркерам сердечно-сосудистых заболеваний [22,23,24].

Столь тесная связь между содержанием адипокинов и функцией эндотелия послужила поводом для проведения ROC-анализа и в отношении гормонов жировой ткани. Была установлена высокая самостоятельная диагностическая значимость резистина для верификации дисфункции эндотелия. Известно, что гормон жировой ткани резистин снижает экспрессию eNOS3 и синтез NO, а также усиливает экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 на поверхности эндотелиоцитов, что способствует усугублению ЭД [24,25]. Таким образом, можно считать, что резистин является недостающим звеном, патогенетически связывающим дисфункцию жировой ткани и эндотелия. Ранее обсуждалось, что резистин можно рассматривать как фактор сердечно-сосудистого риска, однако диагностические значения его уровней, при которых можно судить о нарушении функции эндотелия не были определены [22,23]. В нашем исследовании впервые было показано, что адипогормон резистин не просто играет важную роль в функции эндотелия, но и может быть самостоятельным лабораторным маркером для диагностики ЭД.

Нами были определены диагностические точки разделения для четырех биохимических маркеров ЭД, имеющих самостоятельное диагностическое значение: NO — 97,3 мкмоль/л (отношение шансов риска ЭД составило 3,72); ICAM-1 — 309,4 нг/мл (отношение шансов риска ЭД — 3,76); СРБ — 6,25 мг/л (отношение шансов риска ЭД составило 1,87); резистин — 6,32 нг/мл (отношение шансов риска ЭД — 6,97).

Лабораторная оценка любого из данных маркеров ЭД может быть использована в клинической практике как альтернатива традиционному ультразвуковому исследованию с проведением пробы поток-зависимой дилатации ПА. Своевременное использование лабораторных методов расширяет диагностические возможности для выявления признаков дисфункции эндотелия, что стратегически важно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Самостоятельную значимость в диагностике дисфункции эндотелия у мужчин с СД2Т продемонстрировали NO, ICAM-1, резистин и СРБ. Диагностическими точками разделения для установления ЭД являются следующие: NO — 97,3 мкмоль/л, ICAM-1 — 309,4 нг/мл, резистин — 6,32 нг/мл, СРБ — 6,25 мг/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22-96. DOI: 10.1111/apha.12646.

REFERENCES

1. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(1):22-96. DOI: 10.1111/apha.12646.

2. Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В., Терентьев В.П., Коган М.И. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(5):59-63. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-59-63
3. Spartalis M, Spartalis E, Athanasiou A, Paschou SA, Kontogiannis C, et al. The Role of the Endothelium in Premature Atherosclerosis: Molecular Mechanisms. *Curr Med Chem*. 2020;27(7):1041-1051. DOI: 10.2174/0929867326666190911141951.
4. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Коган М.И. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):383-387. DOI: 10.14341/DM8017
5. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-e114. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
6. Vecchié A, Montecucco F, Carbone F, Dallegrì F, Bonaventura A. Diabetes and Vascular Disease: Is It All About Glycemia? *Curr Pharm Des*. 2019;25(29):3112-3127. DOI: 10.2174/1381612825666190830181944.
7. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-449. DOI: 10.1111/1753-0407.12521.
8. Matafome P, Seica R. Function and Dysfunction of Adipose Tissue. *Adv Neurobiol*. 2017;19:3-31. DOI: 10.1007/978-3-319-63260-5_1.
9. Аметов А.С., Рубцов Ю.Е., Салунов В.В., Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В. Устранение дисфункции жировой ткани как главный фактор снижения кардиометаболических рисков при ожирении. *Терапия*. 2019;(6):66-72. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.66-74
10. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1591-1619. DOI: 10.1111/bph.13517.
11. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the Assessment of Endothelial Function in Humans. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:542567. DOI: 10.3389/fmed.2020.542567.
12. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Белоусов, И.И., Дзантиева Е.О., и др. Генетические аспекты формирования нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015;10(4):339-343. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10083.
13. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):35-40. DOI: 10.14341/DM7622
14. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-321. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
15. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(5):292-316. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.224.
16. Miyauchi T, Sakai S. Endothelin and the heart in health and diseases. *Peptides*. 2019;111:77-88. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.10.002.
17. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance.]. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
2. Khripun I.A., Morgunov M.N., Vorobyov S.V., Terentiev V.P., Kogan M.I. Endothelial dysfunction and 2 type diabetes: novel markers for earlier diagnostics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):59-63. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-59-63
3. Spartalis M, Spartalis E, Athanasiou A, Paschou SA, Kontogiannis C, et al. The Role of the Endothelium in Premature Atherosclerosis: Molecular Mechanisms. *Curr Med Chem*. 2020;27(7):1041-1051. DOI: 10.2174/0929867326666190911141951.
4. Khripun I.A., Vorobyev S.V., Morgunov M.N., Kogan M.I. Endothelial function in men with type 2 diabetes without clinical signs of cardiovascular disease. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):383-387. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM8017
5. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108-e114. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
6. Vecchié A, Montecucco F, Carbone F, Dallegrì F, Bonaventura A. Diabetes and Vascular Disease: Is It All About Glycemia? *Curr Pharm Des*. 2019;25(29):3112-3127. DOI: 10.2174/1381612825666190830181944.
7. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017;9(5):434-449. DOI: 10.1111/1753-0407.12521.
8. Matafome P, Seica R. Function and Dysfunction of Adipose Tissue. *Adv Neurobiol*. 2017;19:3-31. DOI: 10.1007/978-3-319-63260-5_1.
9. Ametov A.S., Rubcov Y.U.E., Saluhov V.V., Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V. Elimination of adipose tissue dysfunction as a major factor in reducing cardiometabolic risks in obesity. *Therapy*. 2019;(6):66-72. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2019.6.66-74
10. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1591-1619. DOI: 10.1111/bph.13517.
11. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the Assessment of Endothelial Function in Humans. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:542567. DOI: 10.3389/fmed.2020.542567.
12. Khripun I. A., Vorobyev S. V., Morgunov M. N., Belousov I. I., Dzantieva E. O., et al. The genetic aspects of endothelial dysfunction in Patients With type 2 diabetes mellitus. *Medical news of north Caucasus*. 2015;10(4):339-343. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2015.10083.
13. Khripun I.A., Vorobyev S.V., Kogan M.I. Association of the polymorphism in the androgen receptor gene and endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):35-40. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM7622
14. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-321. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
15. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(5):292-316. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.224.
16. Miyauchi T, Sakai S. Endothelin and the heart in health and diseases. *Peptides*. 2019;111:77-88. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.10.002.
17. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance.]. *Klin Lab Diagn*. 2019;64(1):34-41. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.

18. Yin M, Li C, Jiang J, Le J, Luo B, ye фд. Cell adhesion molecule-mediated therapeutic strategies in atherosclerosis: From a biological basis and molecular mechanism to drug delivery nanosystems. *Biochem Pharmacol.* 2021;186:114471. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114471.
19. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1176-1188. DOI: 10.1038/aps.2018.40.
20. Landecho ME, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2019;11(11):2664. DOI: 10.3390/nu11112664.
21. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Литвиненко В.М. Гипоадипонектинемия – маркер глюкозо- и липотоксичности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением. *Эндокринология: Новости, Мнения, Обучение.* 2018;7(2):35-45. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12003
22. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А. Резистин – маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):5-9. DOI: 10.14341/omet201745-9
23. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev.* 2019;178:46-63. DOI: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
24. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):239-247. DOI: 10.3904/kjim.2016.229.
25. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2021;512:84-91. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.010.
18. Yin M, Li C, Jiang J, Le J, Luo B, ye фд. Cell adhesion molecule-mediated therapeutic strategies in atherosclerosis: From a biological basis and molecular mechanism to drug delivery nanosystems. *Biochem Pharmacol.* 2021;186:114471. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114471.
19. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1176-1188. DOI: 10.1038/aps.2018.40.
20. Landecho ME, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2019;11(11):2664. DOI: 10.3390/nu11112664.
21. Ametov A.S., Kamynina L.L., Litvinenko V.M. The hypoadiponectinemia as the marker of the glucotoxicity and the lipotoxicity at the patients with the type 2 diabetes mellitus and the visceral obesity. *Endocrinology: News, Opinions, Education.* 2018;7(2):35-45 (In Russ.). DOI: 10.24411/2304-9529-2018-12003
22. Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Verbovaya N.I., Rudolf G.A. Resistin – a marker of cardiovascular diseases. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4):5-9. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet201745-9
23. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech Ageing Dev.* 2019;178:46-63. DOI: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
24. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):239-247. DOI: 10.3904/kjim.2016.229.
25. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2021;512:84-91. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.010.

Информация об авторах

Хрипун Ирина Алексеевна, д.м.н., доцент кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, khripun.irina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>

Хрипун Алексей Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1; Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6765-2837>

Вклад авторов

И.А. Хрипун — разработка дизайна исследования; получение и анализ данных, написание текста рукописи;

А.В. Хрипун — обзор публикаций по теме статьи, анализ данных; написание текста рукописи.

Благодарность. Авторы выражают признательность всем членам научного коллектива, осуществлявшим работу по реализации гранта.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Irina A. Khripun, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, department of endocrinology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, khripun.irina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>

Alexey V. Khripun, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, department of internal medicine #1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6765-2837>

Authors contribution

I.A. Khripun — research design development; obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript;

A.V. Khripun — review of publications on the topic of the article, analysis of the data, writing the text of the manuscript

Acknowledgements. The authors are grateful to all members of the research team who carried out the work on the grant realization.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 25.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 21.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.01.2022

Оригинальная статья

УДК 612.017.11:616.211-002-056.3-039.18

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-117-123>

Роль врожденного иммунитета в формировании различных вариантов течения сезонного аллергического ринита

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Н.И. Семенова, М.В. Харитонов

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru

Аннотация. Цель: изучение динамики параметров врожденного иммунного ответа у больных с различными вариантами течения сезонного аллергического ринита. **Материалы и методы:** в сравнительном проспективном исследовании участвовали 62 больных сезонным аллергическим ринитом, разделенных на подгруппы с легкой степенью (34 человека) и среднетяжелым вариантом течения (28 человек). Параметры врожденного иммунного ответа оценивали в двух контрольных точках: в период обострения, до назначения терапии и в ремиссию, вне сезона палинации. **Результаты:** изменения реагирования клеточных компонентов врожденного иммунного ответа у больных сезонным аллергическим ринитом формируются на самых ранних этапах клинической манифестации, затрагивают функциональный потенциал натуральных киллеров и кислородпродуцирующую активность нейтрофильного звена, стабильны вне сезона палинации. Ключевым проявлением прогрессии из легкого варианта в среднетяжелую форму является цитокиновый дисбаланс в виде усиления продукции провоспалительных и иммунорегуляторных медиаторов. **Заключение:** угнетение функциональных ресурсов клеток врожденного иммунитета и цитокиновая дисрегуляция могут играть значимую роль при развитии осложнений сезонного аллергического ринита, обусловленных вторичной иммунной недостаточностью.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, врожденный иммунный ответ, цитокины

Финансирование. Статья публикуется без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Семенова Н.И., Харитонов М.В. Роль врожденного иммунитета в формировании различных вариантов течения сезонного аллергического ринита. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):117-123. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-117-123

The role of innate immunity in the formation of various variants of the course of seasonal allergic rhinitis

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, N.I. Semenova, M.V. Kharitonova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru

Annotation. Purpose: to study the functional parameters of the innate immune response in various clinical courses of seasonal allergic rhinitis. **Materials and methods:** a comparative prospective study was conducted. 62 participants (patients with seasonal allergic rhinitis) were divided into subgroups with mild (34 people) and moderate (28 people). The parameters of the innate immune response were studied. The assessment was carried out during the exacerbation period, before the appointment of therapy and in remission, outside the palination season. **Results:** changes in the cells of the innate immune response in patients with seasonal allergic rhinitis are formed at the earliest stages of clinical manifestation, affect the functional potential of natural killer cells and the oxygen-producing activity of the neutrophilic link, and are stable outside the palination season. Increased production of proinflammatory and immunoregulatory mediators is a key manifestation of the progression of seasonal allergic rhinitis. **Conclusion:** inhibition of the functional resources of innate immunity cells and cytokine dysregulation can play a significant role in the development of complications of seasonal allergic rhinitis caused by secondary immune deficiency.

Keywords: seasonal allergic rhinitis, innate immunity, cytokines

Financing. The article is published without sponsorship.

For citation: Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I., Kharitonova M.V. The role of innate immunity in the formation of various variants of the course of seasonal allergic rhinitis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):117-123. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-117-123

Введение

Сезонный аллергический ринит (САР) правомерно отнесен к лидерам аллергопатологии с позиции распространенности [1,2]. Именно для контроля за САР весьма

интенсивно развиваются технологии топической идентификации причинно-значимых аллергенов, совершенствуются подходы лечения и профилактики. Успех в решении этих задач может базироваться только на знаниях

механизмов иммунопатогенеза заболевания [3–5]. Участие специфических иммунных реакций по Th2-варианту при формировании атопии не вызывает сомнений [6,7]. Между тем накапливается все больше данных о вовлечении в иммунопатогенез аллергических заболеваний, в том числе САР, антигеннезависимых иммунных процессов [8,9]. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений постулат о значимости врожденного иммунитета в реализации специфических иммунных процессов, как и об эффектах адаптивных реакций на потенциал врожденного иммунного ответа. Известно, что врожденный ответ на протеазы аллергенов, в том числе пыльцы, может индуцировать цитокины эпителиального происхождения IL-33, IL-25, стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP), которые приводят к активации лимфоцитов системы врожденного иммунитета ILC 2 для высвобождения цитокинов 2 типа антиген-независимым образом [10]. Условия, связанные с активацией тучных клеток и ILC2 создают направленность дифференцировки клеток макрофагального ряда в M2-фенотип и обеспечивают их участие в поддержании воспаления и клинической манифестации САР [11,12]. Патобиологическая роль перечисленных факторов врожденного иммунного ответа в поддержании местного аллергического воспаления активно изучается [13]. Между тем, данные об изменениях в системном иммуногенезе, формирующихся в ответ на прогрессию местного воспаления 2 типа, мало изучены и достаточно дискуссионны. В то же время динамика этих процессов может быть значима в выборе сценария клинической манифестации, прогнозе течения САР.

Цель исследования — изучение динамики параметров врожденного иммунного ответа у больных с различными вариантами течения сезонного аллергического ринита.

Материалы и методы

Сравнительное проспективное эмпирическое исследование по оценке показателей иммунной системы в зависимости от тяжести клинического течения САР проведено на кафедре клинической иммунологии и аллергологии на базе кабинета аллерголога-иммунолога консультативно-диагностического отделения и лаборатории клинической иммунологии и аллергологии РостГМУ. В исследовании участвовали пациенты с сезонным аллергическим ринитом, разделенные на подгруппы с легким (34 человека) и среднетяжелым (28 человек) вариантами течения, как мужчины, так и женщины в возрасте от 18 до 50 лет.

Проведение исследования состояло из двух контрольных точек. Первичное обследование в период выраженной клинической манифестации, в сезон пыления причинно-значимого аллергена, при обращении в консультативную поликлинику, до назначения терапии. Повторное обследование в период ремиссии длительностью не менее двух месяцев вне сезона палинации. Исследование проходило с июля 2017 г. по март 2019 г.

Критериями включения служили возраст, подтвержденный диагноз САР легкой или среднетяжелой степени течения со стажем заболевания не менее двух лет, доказанной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, без применения метода АСИТ для контроля болезни. Из исследования исключались беременные, кормящие,

пациенты с коморбидной соматической патологией в стадии субкомпенсации или декомпенсации, с впервые выявленным диагнозом САР, при наличии признаков острой инфекционной патологии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным Независимым Этическим Комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 18/13 от 12.12.13). Диагноз САР пациентам был поставлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергического ринита [14].

Оценивали анамнестические данные, результаты клинического осмотра и выраженности в период обострения основных симптомов САР: заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье. Для объективизации результатов клинического осмотра использовали шкалу общей тяжести симптомов ринита Total nasal symptom score (TNSS) [15], стандартизированный опросник качества жизни больных аллергическим ринитом Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [16].

Методы исследования в сезон пыления и клинической манифестации САР состояли в проведении и оценке данных микроскопии слизи полости носа. Микроскопия производилась после окраски мазка по методу Романовского–Гимзы для характеристики клеточного состава слизи. Вне сезона цветения растений при отсутствии интеркуррентных острых респираторно-вирусных инфекций пациентам проводились скарификационные кожные тесты с водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов. Степень сенсibilизации оценивали по выраженности местной реакции на ладонной поверхности предплечья через 20 минут после постановки проб. Учет осуществляли в баллах: 0 — размеры и внешний вид местной реакции аналогичен реакции в контроле; 1 — волдырь размером 2–3 мм в месте скарификации, заметен только при натягивании кожи; 2 — волдырь не более 5 мм, окруженный гиперемией в месте скарификации, отчетливо заметен при натягивании кожи; 3 — волдырь 6–10 мм, окруженный гиперемией; 4 — волдырь более 10 мм.

При характеристике параметров врожденного иммунитета в периферической циркуляции оценивали количество натуральных киллеров (CD3⁺CD16⁺), число их цитолитически активных форм, содержащих внутриклеточные гранулы гранзима В (CD3⁺CD16⁺GrB⁺), количество моноцитов, несущих TLR2 (CD14⁺CD282⁺) и TLR4 (CD14⁺CD284⁺) рецепторы для распознавания паттернов. С этой целью применяли проточную цитофлуориметрию, используя Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США) и соответствующие поставленным задачам наборы моноклональных антител с двух и трехцветной меткой (производство Beckman Coulter, США). Образование активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами фиксировали с помощью НСТ-теста, оценивая при этом спонтанные значения (НСТ сп), результаты, полученные в условиях дополнительной стимуляции нейтрофилов in vitro (НСТ ст) и расчете коэффициента стимуляции К ст. (НСТ ст./НСТсп.). Количественную оценку содержания в сыворотке крови цитокинов TNF-α, IL-6, IL-4, IFN-γ определяли методом иммуноферментного анализа на тест-системах «Вектор-Бест» (РФ).

В качестве контрольной группы однократно оценены соответствующие показатели иммунной системы практически здоровых доноров крови, не имеющих указаний на наличие в анамнезе соматической патологии, в том числе аллергии.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного пакета «Statistica for Windows 6.1» (StatSoft, США). На первом этапе проводили описательную статистику при помощи разведочного анализа, оценивали характер распределения количественных данных согласно критерию Шапиро-Уилка (так как объемы выборок были >50 человек). В случаях, когда выборка подчинялась нормальному закону распределения (НЗР), усредненные данные представляли в виде математического ожидания (M) и стандартного отклонения (SD) $M \pm SD$. Если же выборка не подчинялась НЗР, то в описании использовали медиану (Me) и 25-й 75-й перцентили ($Q_1; Q_3$), представляя данные в виде Me [$Q_1; Q_3$]. После этого проводили попарный сравнительный анализ независимых данных, сравнивая поочередно группу с легкой степенью тяжести течения / контрольную группу, группу со среднетяжелым вариантом течения / контрольную группу, группу с легкой степенью / группу со среднетяжелым вариантом. Если распределение данных (по каждому фактору) подчинялось НЗР в обеих сравниваемых группах, для проверки уровня значимости различий применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Если же хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные фактора не были распределены по НЗР, а также когда обе выборки не подчинялись НЗР, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, в обратном случае различия считались статистически не значимыми ($p > 0,05$).

Результаты

Данные клинической характеристики пациентов позволили выделить две группы обследуемых: I группа (34 человека) — с легкой степенью тяжести течения САР, II группа — (28 человек) со среднетяжелым вариантом течения. Пациенты были сопоставимы по возрасту ($30 \pm 5,5$ и $33 \pm 5,7$ лет соответственно), полу (мужчин — 41 и 46; женщин — 59 и 54), стажу болезни ($7,7 \pm 2,7$ и $10,8 \pm 3,5$ лет), длительности острого периода течения САР ($2,9 \pm 1,7$ и $3,6 \pm 1,9$ месяцев), наличию наследственной предрасположенности по результатам аллергоанамнеза (47% и 46%).

У всех пациентов с легким вариантом клинического течения САР отмечены ринорея, ощущения жжения и щекотания в носу, затруднение носового дыхания, зуд, приступообразное чихание. Данные анализа таблиц основных симптомов показали, что наиболее значимым является заложенность носа, а балл, отражающий этот признак, при немедленной оценке выражен меньше (i-TNSS $1,59 \pm 0,5$ вечером, $1,59 \pm 0,5$ утром), чем при ретроспективной (r-TNSS — $1,97 \pm 0,30$ вечером и $1,94 \pm 0,34$ утром). Сумма баллов i-TNSS ($1,29 \pm 0,14$) также была несколько ниже, нежели общий балл шкалы r-TNSS, составивший $1,44 \pm 0,21$. Среднее значение общего балла опросника оценки качества жизни RQLQ в подгруппе пациентов составило $80,6 \pm 8,86$, что практически в два раза меньше

максимально возможного при использовании данного теста. Также следует отметить, что наибольшее среднее значение имеет показатель, отражающий неудобства, вызванные общими симптомами болезни ($17,2 \pm 3,45$), а наименьшее ($7,1 \pm 1,82$) — с нарушениями сна.

Анализ показателей врожденного звена иммунного ответа демонстрирует повышение продукции нейтрофильными гранулоцитами активных форм кислорода. Этот факт подтверждается увеличенным в сравнении с контрольными параметрами показателем спонтанного НСТ-теста ($97,0 [90,0; 107,0]$ у.е., в контроле $90 [88; 91]$, $p=0,012$). В то же время при дополнительной стимуляции нейтрофилов в условиях *in vitro*, кислородпродуцирующая активность ниже ($150,0 [142,0; 171,0]$ у.е.), чем у здоровых ($203 [192; 217]$, $p=0,011$). Данный факт находит свое отражение в сниженном значении коэффициента стимуляции НСТ ($1,60 [1,50; 1,70]$, в контроле $2,0 [1,8; 2,1]$, $p=0,011$). Характер изменений показателей лимфоидного компонента врожденной иммунной защиты демонстрирует сохранность количественных параметров НК: относительное число циркулирующих CD16+ лимфоцитов не отличается от данных контрольной группы (соответственно $10,50 [7,00; 13,00]$ и $12 [10,00; 13,00]$, $p=0,86$). В то же время следует отметить угнетение функциональных свойств этих клеток, что более заметно подтверждено снижением абсолютного количества НК, содержащих литические гранулы гранзима В ($0,084 [0,058; 0,124]$ $10^9/л$, в контроле $0,14 [0,11; 0,16]$, $p=0,011$). Данные, отражающие способность моноцитов периферического кровотока к распознаванию патогенассоциированных паттернов, не отличались от контрольных значений количества CD14+CD282+ ($59,5 [49,0; 70,0]$ и $64 [55,0; 70,0]$, $p=0,15$) и CD14+CD284+ клеток ($20,0 [11,0; 30,0]\%$ и $20 [15,0; 23,0]$, $p=0,078$). Следует отметить также отсутствие статистически значимых различий и в показателях содержания в сыворотке крови медиаторов иммунных реакций.

У пациентов второй подгруппы наблюдения, которую составили больные со среднетяжелым вариантом течения САР, показатели объективизации симптоматики TNSS варьировались вокруг максимального уровня (3 балла). В наибольшей степени был выражен критерий «заложенность носа», что отмечалось как при ретроспективной (r-TNSS $2,96 \pm 0,19$ вечер и $2,93 \pm 0,26$ утро), так и при немедленной оценке (i-TNSS $2,96 \pm 0,19$ вечер и $3,00 \pm 0,00$ утро). Весьма наглядно выглядит и показатель общего балла RQLQ: его среднее значение в подгруппе лишь на 15% меньше максимально возможного, составляя $143,2 \pm 5,28$. При этом большая часть баллов определяется за счет показателя «общие симптомы» ($34,8 \pm 3,87$).

При характеристике параметров клеточных факторов врожденной системы защиты не выявлено изменений рецепторной экспрессии моноцитами периферической крови по отношению к практически здоровым. Так, относительное количество CD14+CD282+ ($60,50 [50,50; 68,00]\%$) и CD14+CD284+ мононуклеаров ($20,00 [12,05; 29,50]\%$) не отличается от контроля (соответственно $64 [55,0; 70,0]\%$ при $p=0,68$ и $20 [15,0; 23,0]\%$ при $p=0,87$), также в пределах значений практически здоровых доноров количество циркулирующих НК, спонтанная метаболическая активность нейтрофилов. В то же время функциональный потенциал этих клеточных линий снижен.

Данный факт документирует снижение значения стимулированного НСТ-теста (136.0 [127.0; 163.5] у.е., в контроле 203 [192;217] у.е., $p=0,011$), также как и коэффициента стимуляции НСТ (1.50 [1.40;1.60], в контроле 2.0 [1.8;2.1], $p=0,019$). Кроме того, регистрируется снижение относительного числа циркулирующих цитолитически активных НК (CD16+Gr+, % 6.00 [4.00; 10.00], в контроле 10 [8; 12], $p=0,02$). Анализ цитокинового спектра сыворотки крови свидетельствует о сдвигах этой системы иммунного реагирования: статистически значимо увеличено содержание провоспалительных медиаторов IL-6: 7.3 [5.1;9.4] пг/мл, в контроле 2.0 [1.2;2.4], $p=0,01$ и TNF- α [2,3 [1.7;3,4] пг/мл, в контроле 1.6 [1.4;1.9], $p=0,01$. Кроме того, повышены значения иммунорегуляторных оппозитных цитокинов IFN- γ (8.9 [7.0;11.2] пг/мл, в контроле 6.2 [4.9;6,8], $p=0,02$) и IL-4 (3.2 [1.9;4.3], пг/мл, в контроле 2.1 [1.0;2.4], $p=0,03$).

При решении задачи поиска отличительных признаков в реакции системных показателей врожденного иммунитета в зависимости от варианта течения сезонного аллергического ринита, проведено сопоставление данных, характеризующих легкую степень клинического течения со среднетяжелым вариантом САР в стадию обострения аллергического воспаления. Сравнение клинической картины, основанное на сопоставлении баллов оценочных шкал, выявило статистически значимые различия в критериях i-TNSS, отражающих каждый из симптомов, их средние значения как утренних, так и вечерних

показателей, а также общий балл: при легком варианте САР его значение составляет $1,29 \pm 0,14$, а при среднетяжелом — $2,70 \pm 0,16$, $p < 0,001$. Аналогичная динамика прослеживается при сопоставлении результатов r-TNSS в значениях, характеризующих не только каждый из симптомов, но и общий суммарный балл средних значений утренних и вечерних показателей ($1,44 \pm 0,21$ при легком варианте, $2,65 \pm 0,27$ — при среднетяжелом, $p < 0,001$ соответственно). Убедительно выглядит также и сопоставление данных оценки качества жизни. Так, при легкой степени клинического течения значения критериев RQLQ составляют от 30 до 60% от общей суммы баллов, а при среднетяжелом варианте разброс значений не более 10% при общем увеличении до 85–90%.

Сопоставление показателей клеточного звена врожденного иммунитета у больных легкой и среднетяжелой формами САР не выявило отличий в продукции активных форм кислорода нейтрофильными фагоцитами, в экспрессии моноцитами периферической крови Toll-подобных рецепторов 2 и 4, в количестве циркулирующих НК и цитолитически активных гранзимпозитивных CD16+-лимфоцитов. В то же время у больных среднетяжелой формой в сравнении с пациентами с легким вариантом клинического течения фиксируется увеличение содержания в сыворотке крови всех анализированных в работе цитокинов. В большей степени этот факт отличает провоспалительный медиатор ИЛ-6 (табл. 1).

Таблица / Table 1

Показатели врожденного иммунного ответа при различных вариантах клинического течения сезонного аллергического ринита в период обострения
Indices of the innate immune response in different variants of the clinical course of seasonal allergic rhinitis during an exacerbation

Параметры <i>Indicators</i>		Легкое течение <i>Mild form</i> (n=34)	Среднетяжелое течение <i>Moderate form</i> (n=28)	P
НК (%) <i>NK</i> (%)		10.50[7.00; 13.00]	11.20[8.00; 14.00]	0,66
НК (абс) <i>NK (abs)</i>		0.173[0.106; 0.258]	0.179[0.121; 0.232]	0,54
НК цитолитические (%) <i>NK cytolytic</i> (%)		5.0[3.0; 8.0]	6.00 [4,00; 10,00]	0,76
НК цитолитические (абс) <i>NK cytolytic (abs)</i>		0.084[0.058; 0.124]	0,106 [0,081; 0,202]	0,34
Моноциты TLR2+ (%) <i>Monocytes TLR2+</i> (%)		59.5[49.0; 70.0]	60,50 [50,50; 68,00]	0,59
Моноциты TL2+ (абс) <i>Monocytes TLR2+(abs)</i>		0.195[0.121; 0.265]	0,177 [0,091; 0,253]	0,24
Моноциты TL4+ (%) <i>Monocytes TL4+</i> (%)		20.0[11.0; 30.0]	20,00 [12,05; 29,50]	0,25
Моноциты TL4+ (абс) <i>Monocytes TL4+(abs)</i>		0.056[0.030; 0.110]	0,051 [0,029; 0,098]	0,34
Продукция нейтрофилами АФК (у.е.) <i>Production of reactive oxygen species by neutrophils (c.u.)</i>	Спонтанная <i>Spontaneous</i>	97.0[90.0; 107.0]	93,00 [85,00; 104,50]	0,51
	Стимулиров <i>Stimulated</i>	150.0[142.0; 171.0]	136,0 [127,0; 163,5]	0,41
	К ст. <i>K st.</i>	1.60[1.50; 1.70]	1,50 [1,40 ;1,60]	0,19
IL-4 (пг/мл) <i>IL-4 (pg/ml)</i>		1. 7 [0.5;2.1]	*3.8 [1.9;4.7]	0.01

Параметры <i>Indicators</i>	Легкое течение <i>Mild form (n=34)</i>	Среднетяжелое течение <i>Moderate form (n=28)</i>	P
IL-6 (пг/мл) <i>IL-6 (pg/ml)</i>	2.3 [1.5;3.1]	*7,3[5.1;9.4]	0.001
IFN- γ (пг/мл) <i>IFN-γ (pg/ml)</i>	5.2[3.2;6.1]	*8.9 [7.0;11.2]	0.03
TNF- α (пг/мл) <i>TNF-α (pg/ml)</i>	1.1 [0.5;1.7]	*2,3 [1.7;3.4]	0.02

Примечание: различия статистически значимы при $p \leq 0,05$, согласно Манна-Уитни. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

Note: the differences are statistically significant at $p < 0.05$, according to Mann-Whitney-test. Data are presented as Me [Q1; Q3].

Известен факт наличия персистирующего воспаления слизистой носа у пациентов с САР даже при отсутствии причинно-значимого аллергена [17,18]. Это обстоятельство определил интерес к анализу показателей врожденного иммунного ответа у этих же пациентов, но в стадии ремиссии. Нами установлено, что при легком варианте течения САР в сравнении с контрольными параметрами практически здоровых доноров снижена продукция активных форм кислорода нейтрофилами в тесте дополнительной стимуляции *in vitro* (НСТ ст., у.е. 141,5[125,0; 156,0] у.е., в контроле 203[192;217], $p=0,012$). В то же время показатели спонтанного НСТ-теста между группами не отличаются (соответственно 93,0[80,0; 98,0] у.е. и 90 [88; 91], у.е., $p=0,89$). Также обращает внимание значение параметра, отражающего функциональные свойства лимфоидной субпопуляции врожденного иммунитета. В циркуляции снижено количества CD16+Gr+-клеток (5,0[4,0; 8,0]%, в контроле 10 [8; 12], $p=0,01$). В то же время не зарегистрированы статистически значимые различия экспрессии TLR 2 и TLR 4 клетками моноцитарного ряда, нет отличий и в сывороточном содержании медиаторов иммунных реакций. В период ремиссии САР среднетяжелого варианта течения в сравнении с контрольной группой снижены показатели стимулированного НСТ-теста (136,0 [127,0; 163,5] у.е., $p=0,02$), фиксируется уменьшение доли функционально активных CD16+Gr+-лимфоцитов (7,30 [3,50; 9,50] %, $p=0,014$) при сохранности в сравнении со значениями контроля количественных показателей НК, экспрессии клетками моноцитарного ряда TLR2 и TLR4, содержания в сыворотке крови цитокинов IL-4; IL-6; IFN- γ ; TNF- α . Сопоставление данных, отражающих функциональные потенциалы клеточных компонентов врожденного иммунитета в условиях ремиссии САР средней и легкой степени тяжести, не выявило статистически значимых отличий метаболической активности нейтрофилов, моноцитарной экспрессии TLR 2 и TLR4, литических свойств НК, цитокинового профиля сыворотки крови.

Обсуждение

Стадия обострения САР легкой степени тяжести манифестирует усиление метаболической активности нейтрофильного звена и ослабление их адапционных ресурсов по отношению к параметрам практически здоровых. Снижение функциональных потенциалов также отличает популяцию натуральных киллеров. У больных

САР средней степени тяжести течения в стадию обострения в сравнении с контрольными цифрами изменения функционирования иммунной системы проявляются снижением резервов метаболической активности нейтрофильных фагоцитов и литических потенциалов натуральных киллеров. Весьма значимым фактором служит системная активация продукции цитокинов как провоспалительной, так и регуляторной направленности, при этом в большей степени увеличено содержание в периферическом кровотоке IL-6, также весьма интересен факт усиления синтеза медиаторов как Th1, так и Th2 профиля. Следует отметить, что именно это обстоятельство — продукция медиаторов иммунного ответа — отличает системную реакцию врожденного иммунного ответа в зависимости от степени тяжести клинического течения САР. Весьма важным результатом проведенного наблюдения является детекция изменений функционирования клеток врожденного иммунного ответа у больных САР по сравнению с контрольными критериями в отсутствие причинно-значимых аллергенов. Изменения у больных легкой степени в период клинической ремиссии определяются снижением показателей эффекторных потенциалов нейтрофилов и натуральных киллеров. В условиях отсутствия палинации и клинических проявлений САР среднетяжелого варианта течения продолжает фиксироваться угнетение адапционных резервов кислородозависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов и цитолитического потенциала НК-клеток, а принципиальных отличий от данных аналогичного периода у пациентов с легким вариантом течения не зафиксировано. Если особенности функционирования иммунной системы у больных САР в стадию обострения оправданы текущим аллергическим воспалением, то отличные от контрольных данных количественные и функциональные показатели врожденного иммунитета в стадии клинической ремиссии являются объективным доказательством нарушения системного иммунного реагирования даже в условиях отсутствия причинно-значимого аллергена и на самых ранних стадиях болезни.

Заключение

Совокупность представленных данных позволяет констатировать, что изменения реагирования клеточных компонентов врожденного иммунного ответа у больных САР формируются на самых ранних этапах клинической манифестации, стабильны вне сезона палинации

и степени тяжести, ключевым проявлениями прогрессии является цитокиновый дисбаланс. Угнетение адаптационного потенциала нейтрофильных фагоцитов,

литической активности натуральных киллеров может играть значимую роль при развитии осложнений САР, обусловленных вторичной иммунной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Н.И., Лусс Л.В., Курбачева О.М., Назарова Е.В., Павлова К.С. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона. *Российский аллергологический журнал*. 2014;(2):25-31. eLIBRARY ID: 21503934
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Bachert C, и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский Аллергологический Журнал*. 2020;17(1):7-22. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001
- Гущин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей. *Иммунология*. 2015;36(1):45-52. eLIBRARY ID: 23183300
- Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100069
- Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии. *Иммунология*. 2016;37(1):51-60. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-51-60
- Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):73-86. DOI: 10.1177/1753465816669662
- Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-177. DOI: 10.1111/all.13213
- Сизякина Л.П., Андреева И.И., Семенова Н.И. Особенности иммунного статуса больных среднетяжелой формой сезонного аллергического ринита. *Российский аллергологический журнал*. 2016;(6):18-22. eLIBRARY ID: 28125275
- Лусс Л.В., Ильина Н.И., Шульженко А.Е., Назарова Е.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И. Основные причины и факторы формирования иммунных дисфункций у человека и современные подходы к их коррекции. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(2):82-92. eLIBRARY ID: 38595682
- Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(11):665-678. DOI: 10.1038/nri.2017.86
- Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401
- Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):740-750. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.027
- Barrett NA, Shalek AK. Revisiting airway epithelial remodeling in type 2 immunity: Beyond goblet cell metaplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1158-1160. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.017
- Клиническая иммунология и аллергология: Федеральные клинические рекомендации. Под ред.: Хайтова Р.М., Ильиной Н.И. М.: Фармус Принт Медиа; 2015.

REFERENCES

- Ilyina N.I., Luss L.V., Kurbacheva O.M., Nazarova E.V., Pavlova K.S. The influence of climatic factors on the spectrum and structure of allergic diseases in the case of the Moscow region. *Russian journal of allergy*. 2014;(2):25-31. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21503934
- Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C. et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7-22. (In Russ.) DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001
- Gushchin I.S. IgE-mediated hypersensitivity as a response to barrier tissue disfunction. *Immunologiya*. 2015;36(1):45-52. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23183300
- Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100069
- Soldatov A.A., Avdeeva Zh.I., Medunitsin N.V. Mechanisms of allergic reactions of immediate type, drugs and methods of immunotherapy. *Immunologiya*. 2016;37(1):51-60. (In Russ.) DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-51-60
- Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):73-86. DOI: 10.1177/1753465816669662
- Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-177. DOI: 10.1111/all.13213
- Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I. Immune parameters in moderate seasonal allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2016;(6):18-22. (In Russ.) eLIBRARY ID: 28125275
- Luss L.V., Ilyina N.I., Shuljenko A.E., Nazarova E.K., Shartanova N.V., Sidorovich O.I. The main causes and factors of immune dysfunctions in humans and modern approaches to their correction. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(2):82-92. (In Russ.) eLIBRARY ID: 38595682
- Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(11):665-678. DOI: 10.1038/nri.2017.86
- Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401
- Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):740-750. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.027
- Barrett NA, Shalek AK. Revisiting airway epithelial remodeling in type 2 immunity: Beyond goblet cell metaplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1158-1160. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.017
- Khaitova R.M., Ilyina N.I., eds. *Clinical immunology and allergology: Federal clinical guidelines*. Moscow: Farmus Print Media; 2015. (In Russ.)

15. Яшина Л.А., Игнатиева В.И. Возможности азеластина в лечении сезонного аллергического ринита в формате нового исследования МР4001. *Астма та алергія*. 2013;(1):55-58.
16. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):364-9. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70380-5
17. Косаковский А.Л., Гавриленко Ю.В. Аллергический ринит: этиология, патогенез, клинические проявления и патогенетически обоснованная терапия. *Укр. мед. журн*. 2013;(6):48-51.
18. Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит. Вечная проблема и ее современное решение. *Медицинский Совет*. 2015;(3):84-91. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91
15. Yashina L.A., Ignatieva V.I. Features azelastine in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the format of the new MR4001 research. *Asthma and allergy*. 2013;(1):55-58. (In Russ.)
16. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):364-9. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70380-5
17. Kosakovsky A.L., Gavrilenko Yu.V. Allergic rhinitis: etiology, pathogenesis, clinical manifestations and pathogenetically based therapy. *Ukrainian Medical Journal*. 2013;6:48-51(In Russ.)
18. Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Allergic rhinitis. Perpetual problem and current solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(3):84-91. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, iai3012@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Семенова Наталья Ивановна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, nata.semyonowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2281-4684>

Харитонов Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, mari.kharitonova.80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Вклад авторов

Л.П. Сизякина — разработка концепции и дизайна исследования;

Н.И. Семенова, М.В. Харитонов — получение и обработка данных;

И.И. Андреева — анализ данных и написание текста рукописи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, iai3012@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Natalya I. Semenova, Cand. Sci. (Med.), Consultative and Diagnostic Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russianata.semyonowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2281-4684>

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, mari.kharitonova.80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Authors' contribution

L.P. Sizyakina — development of the concept and design of the study;

N.I. Semenova, M.V. Kharitonova — obtaining and analysis of the data;

I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript;

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 06.10.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 26.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2021

Оригинальная статья

УДК: 616-07:616-079.3

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-124-128>

Тест активации базофилов в диагностике аллергических реакций на местные анестетики

О.Н. Чибисова, Г.И. Луговская, О.В. Хабарова

Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Чибисова Ольга Николаевна, chibisova.okdc@gmail.com

Аннотация. Цель: оценить выявление гиперчувствительности in vitro к препаратам местной анестезии методом проточной цитометрии. **Материалы и методы:** в тесте активации базофилов проведено определение реакции гиперчувствительности на местные анестетики I, II групп (154 препарата) у 106 пациентов и Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа (CD3+CD294+) методом проточной цитофлуориметрии с использованием тест-системы Allergenicity kit. В анамнезе у обследованных пациентов отмечалась определенная пищевая и/или лекарственная непереносимость. **Результаты:** сопоставлены уровни сенсибилизации к различным группам местных анестетиков в тесте активации базофилов. Наиболее высокие уровни гиперчувствительности наблюдались к местным анестетикам, содержащим вазоконстрикторы, стабилизаторы. У пациентов с наличием гиперчувствительности к препаратам для местной анестезии наблюдалось повышение количества Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа. **Выводы:** на основе выявленной гиперчувствительности в тесте активации базофилов к препаратам местной анестезии установлены наиболее безопасные анестетики. Показана диагностическая значимость определения уровня Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа при лекарственной гиперчувствительности.

Ключевые слова: тест активации базофилов, гиперчувствительность, местные анестетики, проточная цитометрия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чибисова О.Н., Луговская Г.И., Хабарова О.В. Тест активации базофилов в диагностике аллергических реакций на местные анестетики. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):124-128. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-124-128

Basophil activation test in the diagnosis of allergic reactions to local anesthetics

O.N. Chibisova, G.I. Lugovskaya, O.V. Khabarova

Regional counseling diagnostic center, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Olga N. Chibisova, chibisova.okdc@gmail.com

Abstract. Objective: to evaluate the detection of in vitro hypersensitivity to local anesthesia drugs by flow cytometry. **Materials and methods:** in the test of activation of basophils, the determination of the hypersensitivity reaction to local anesthetics of groups I, II (154 preparations) in 106 patients and T-lymphocytes of type 2 immune response (CD3 + CD294 +) was carried out by flow cytometry using the Allergenicity kit test system. In the history of the examined patients, there was a certain food and/or drug intolerance. **Results:** The levels of sensitization to different groups of local anesthetics were compared in the basophil activation test. The highest levels of hypersensitivity were observed to local anesthetics containing vasoconstrictors, stabilizers. In patients with hypersensitivity to drugs for local anesthesia, an increase in the number of T-lymphocytes of type 2 of the immune response was observed. **Conclusions:** based on the identified hypersensitivity in the basophil activation test to local anesthesia drugs, the safest anesthetics were established. The diagnostic significance of determining the level of T-lymphocytes of type 2 of the immune response in drug hypersensitivity is shown.

Keywords: basophil activation test, hypersensitivity, local anesthetics, flow cytometry.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Chibisova O.N., Lugovskaya G.I., Khabarova O.V. Basophil activation test in the diagnosis of allergic reactions to local anesthetics. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(1):124-128. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-124-128

Введение

Появление большого количества малотоксичных местных анестетиков (МА) привело в последние два десятилетия к существенному расширению их применения

в самых различных областях клинической стоматологии для снятия болезненности у пациентов при разнообразных терапевтических и хирургических манипуляциях. И хотя возникновение аллергических проявлений при

местной анестезии не столь часто, массовое использование в стоматологии местных анестетиков привело к увеличению абсолютного числа пациентов, у которых возникают клинические проявления аллергических реакций при использовании тех или иных местных анестетиков [1–3].

Очевидно то, что при использовании местных анестетиков, при которых ранее не отмечали аллергических реакций, наблюдается рост случаев аллергонепереносимости. Повышается процент лиц с полиаллергическими реакциями на местные анестетики, то есть повышенная чувствительность организма пациента к трём и более местным анестетикам разных групп. Эти данные полностью согласуются с многочисленными исследованиями, указывающими на то, что в современном мире в высокоразвитых странах развивается «эпидемия» аллергии. Симптомы аллергических реакций на местные анестетики относятся к группе «непредсказуемых осложнений» [1, 3].

Большинство реакций на МА являются психогенными (вазовагальными) [2–4], часто относятся к псевдоаллергическим, то есть связанными с гиперреактивностью Toll-подобных рецепторов (TLR) на поверхности базофилов и тучных клеток, с которыми непосредственно соединяются различные лекарственные препараты.

По данным литературы, истинная IgE-опосредованная реакция на МА встречается крайне редко и составляет 0,1–1% [5]. Однако описаны два типа реакций гиперчувствительности на МА обеих групп (по классификации Джелл и Кумбс): IgE-опосредованный (I тип) — крапивница, анафилаксия и IV тип — аллергический контактный дерматит, замедленный отёк на месте введения препарата [2, 4].

Таким образом, большинство клинических проявлений аллергии на местные анестетики сопровождается смешанными аллергическими реакциями разных типов, поэтому нельзя относить ту или иную нозологическую форму только к одному типу аллергических реакций. Одни авторы относят аллергию на местные анестетики к псевдоаллергическим реакциям, другие — к аллергическим, но при этом указывают на различные механизмы аллергии к местным анестетикам (Т-клеточный, IgE-зависимый), причём антигены могут находиться как в свободном, так и связанном с лейкоцитами виде. Точные механизмы неиммунных реакций на местные анестетики до сих пор остаются сложными для понимания. Обычно считается, что они являются результатом не прямой фармакологической стимуляции тучных клеток и базофилов, вызывая освобождение воспалительных медиаторов. Кроме того, возможна активация неиммунным путем системы комплемента по альтернативному пути. Псевдоаллергические реакции могут иметь и иные механизмы [4, 5].

Диагностика аллергии к лекарственным средствам для местной анестезии осложняется тем, что в ряде случаев не представляется возможным определить только на основании анамнеза характер реакции (аллергическая, псевдоаллергическая, токсическая). Кожные тесты противопоказаны пациентам с эпизодами угрожающей жизни анафилаксии в анамнезе, а также часто могут давать ложно-положительные результаты за счёт прямого раздражающего действия препаратов. В некоторых случаях проводят определение специфических IgE-антител к некоторым местным анестетикам. Но эти тесты

информативны только при аллергических реакциях немедленного типа, IgE-опосредованных. Наличие специфических Ig, относящихся к другим классам, слабо коррелирует с клиническими проявлениями и не считается достоверным признаком аллергии [2, 5, 6].

В настоящее время перспективным лабораторным методом для диагностики гиперчувствительности к лекарственным средствам является *тест активации базофилов* (ТАБ). ТАБ представляет собой провокационный тест, осуществляемый *in vitro* с использованием специфического аллергена, который активирует базофилы, несущие на поверхности антигены к нему. Данный тест, проводимый методом проточной цитометрии, позволяет оценивать большое количество лекарственных препаратов одновременно без риска для жизни и здоровья пациентов, IgE и не IgE-зависимые реакции, комплементарен результатам кожных тестов, обладает высокой чувствительностью и специфичностью [6–8].

Применение теста активации базофилов для выявления лекарственной аллергии в практике многолетней работы ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России (к.б.н., ст.н.с., Н.В. Бычкова) показало высокую диагностическую значимость данного теста в определении сенсибилизации к рентгеноконтрастным веществам и местным анестетикам [6].

Цель исследования — оценка выявления гиперчувствительности *in vitro* к препаратам местной анестезии методом проточной цитометрии.

Материалы и методы

Обследованы ретроспективно 106 пациентов (154 препарата) в возрасте от 1 до 79 лет (медиана возраста — 36,8 лет). Всем обследованным проводилось определение активации базофильных гранулоцитов *in vitro* (тест активации базофилов) на местные анестетики I, II групп (разведение 1:25) и Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа (CD3+CD294+ клетки) методом проточной цитофлуориметрии с использованием тест-системы Allergenicity kit. В анамнезе у обследованных пациентов отмечалась определенная пищевая и/или лекарственная непереносимость.

Критерием включения в исследование являлось информированное согласие пациента на участие.

Постановка метода ТАБ (Allergenicity kit) включала инкубацию базофилов со специфическими (аллергеном) и неспецифическими (положительный контроль) веществами, добавление моноклональных антител CD294-FITC/CD203c-PE/CD3-PC7 для идентификации базофилов и оценки процесса их активации, лизирование эритроцитов с последующей отмывкой и учетом на проточном цитометре (не менее 500 базофилов) в мультипараметрическом протоколе с многоэтапным гейтированием. Расчетной единицей являлся индекс стимуляции (активации) — отношение количества активированных базофилов в пробе с аллергеном к количеству активированных базофилов в пробе с буферным раствором. При индексе более 1,05 реакцию в пробе с аллергеном рассматривали как позитивную.

Анализ данных проточной цитометрии выполнен с использованием программного обеспечения BD FACSDiva Software. При статистической обработке результатов использовали пакет программ Statistica 7.0.

Таблица / Table 1

Частота выявления активации базофилов in vitro на местные анестетики
Frequency of detection of activation of basophils in vitro to local anesthetics

Показатель <i>Index</i> Препарат <i>Drug</i>	Вазоконстрик- торы: эпинефрин (адреналин) <i>Vasoconstrictors:</i> <i>epinephrine</i> <i>(adrenaline)</i>	Стабилиза- торы (сульфиты) <i>Stabilizers</i> <i>(sulfites)</i>	Консерванты (парабены, ЭДТА) <i>Preservatives</i> <i>(parabens,</i> <i>EDTA)</i>	Реакция in vitro <i>In vitro</i> <i>reaction</i>	Уровень позитивности активации базофилов на препарат <i>The level of positivity of activation</i> <i>of basophils to the drug</i>		
					низкий <i>low</i> (1,05-1,10)	умеренно высокий <i>moderately</i> <i>high</i> (1,11-2,00)	высокий <i>high</i> (>2,0)
Анестетики I группы — производные эфиров бензойной кислоты (Ester-тип) <i>Group I anesthetics — derivatives of benzoic acid esters (Ester-type)</i>							
Новокаин <i>Novocaine</i>	-	-	+ (производ ное ПАБК) РАВА derivative	10/12 (83,3%)	3/12 (25,0%)	9/12 (75,0%)	0
Анестетики II группы — амидные (Amide-тип) <i>Group II anesthetics — amide (Amide-type)</i>							
Скандонест <i>Scandonest</i>	-	-	-	1/18 (5,6%)	0	1/18 (5,6%)	0
Лидокаин <i>Lidocaine</i>	-	-	+ (в ампулах) <i>(in ampoules)</i>	4/32 (12,5%)	1/32 (3,1%)	3/32 (9,4%)	0
Ультракаин Д <i>Ultracaine D</i>	-	-	+ (в ампулах) <i>(in ampoules)</i>	2/10 (20,0%)	0	2/10 (20,0%)	0
Артикаин ИНИБСА <i>Articaine INIBSA</i>	+	+	-	13/28 (46,4%)	3/28 (10,7%)	9/28 (32,1%)	1/28 (3,6%)
Ультракаин Д-С форте <i>Ultracaine D-C</i> <i>forte</i>	+	+	-	17/29 (58,6%)	7/29 (24,1%)	10/29 (34,5%)	0
Ультракаин Д-С <i>Ultracaine D-C</i>	+	+	+ (в ампулах) <i>(in ampoules)</i>	16/25 (64,0%)	4/25 (16,0%)	11/25 (44,0%)	1/25 (4,0%)

Результаты

Результаты анализа показали, что реакция гиперчувствительности in vitro отмечалась к 40,9% (63 из 154) обследованным лекарственным препаратам местной анестезии. Наиболее высокий уровень выявляемости гиперчувствительности в тесте активации базофилов наблюдался к анестетику I группы эфиров (новокаину) 10 из 12, что составило 83,3% (таблица 1).

Среди местных анестетиков II амидной группы артикаинового ряда с наиболее высокой частотой выявлялась гиперчувствительность к артикаину, содержащему вазоконстрикторы, стабилизаторы и консерванты — препараты «Ультракаин Д-С» (64,0%), «Ультракаин Д-С форте» (58,6%) по сравнению с артикаином, в котором отсутствуют данные вспомогательные вещества — «Ультракаин Д» — 20,0% соответственно.

Наименьшая сенсibilизация in vitro наблюдалась к местным анестетикам группы мепивакаина («Скандонест» — 5,6%) и лидокаина (12,5%), не содержащим вазоконстрикторов, стабилизаторов и консервантов.

Сравнительный анализ значений индекса активации базофилов на местные анестетики показал наибольшую частоту выявления умеренно высоких показателей (от 1,11 до 2,00) — 71,4%.

При количественном анализе CD3+CD294+ клеток в различных возрастных группах у пациентов с сенсibilизацией in vitro на обследованные препараты отмечалось увеличение уровня Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа с возрастом (рисунок 1).

Кроме того, у больных с лекарственной гиперчувствительностью отмечалось достоверное повышение уровня Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа (1,23±0,11,

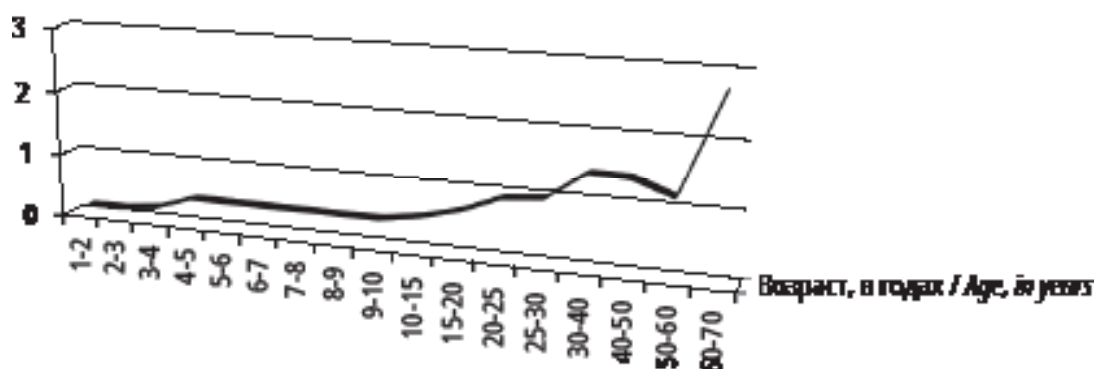


Рисунок 1. Возрастные особенности количества CD3+CD294+ клеток при наличии сенсibilизации in vitro к местным анестетикам (в %)

Figure 1. Age features of the number of CD3 + CD294 + cells in the presence of in vitro sensitization to local anesthetics (in %)

$P < 0,05$) по сравнению с пациентами, не имеющих сенсibilизации к обследованным местным анестетикам ($0,82 \pm 0,16$).

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными литературы [1–6] и проведенных исследований в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России (Н.В. Бычкова). Действительно, считается, что местные анестетики эфирной группы (новокаин) более аллергенны, чем амидной. Это связывают с парааминобензойной кислотой (ПАБК) или метилпарабеном. ПАБК является метаболитом новокаина и производным многих лекарственных средств, имеет похожее строение с парабенами (консервантами), что может вызывать перекрестные аллергические реакции [4]. Местные анестетики II амидной группы артикаинового ряда не высвобождают метаболит типа ПАБК, но содержат вазоконстрикторы, стабилизаторы, консерванты [3–5]. Согласно литературным данным, чаще всего причиной неблагоприятных реакций на местные анестетики является не действующее вещество, а наличие вспомогательных компонентов-наполнителей (вазоконстрикторы (адреналин), стабилизаторы (дисульфит натрия или калия), консерванты (парабены, ЭДТА)), которые входят в состав данных

лекарственных средств. P. Russo и соавт. также доказали, что выраженные аллергические реакции чаще вызывают консерванты, в частности, динатриевая соль ЭДТА, которая входит в состав некоторых местных анестетиков [4, 5].

Повышение уровня Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа у пациентов с наличием гиперчувствительности к местным анестетикам может быть связано со способностью данных клеток поддерживать синтез иммуноглобулина Е плазматическими клетками. Увеличение уровня CD3+CD294+ клеток у пациентов с сенсibilизацией in vitro на обследованные препараты с возрастом может указывать на длительность развития и выраженность патологических процессов, связанных с реакциями гиперчувствительности.

Заключение

Выявлена наибольшая гиперчувствительность для местного анестетика I группы эфиров (новокаина) и наименьшая — для препаратов группы мепивакаина и лидокаина. Среди анестетиков артикаинового ряда II амидной группы наиболее безопасным является Ультракаин Д. Установлено достоверное повышение количества Т-лимфоцитов 2 типа иммунного ответа у пациентов с наличием гиперчувствительности к препаратам для местной анестезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корячкин В.А., Герасков Е.В., Казарин В.С., Лисков М.А., Моханна М., и др. Системная токсичность местных анестетиков при регионарной анестезии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(3):С.45–50. eLIBRARY ID: 24066730
2. Лазаренко Л.Л., Шабанов Д.В., Сесь Т.П., Федоскова Т.Г., Тотолян А.А. Лекарственная аллергия к местным анестетикам: различные стратегии диагностики. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):42–47. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47
3. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Ягудина Р.И., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Нежелательные реакции на местные анестетики при их применении в стоматологии. *Стоматология*. 2020;99(6):82–88. DOI: 10.17116/stomat20209906182

REFERENCES

1. Koryachkin VA, Geras'kov EV, Kazarin VS, Lis'kov MA, Mokhanna M, et al. Systemic toxicity of local anesthetics in regional anesthesia. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2015;9(3):C.45–50. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24066730
2. Lazarenko L.L., Shabanov D.V., Ses' T.P., Fedoskova T.G., Totolyan A.A. <https://www.elibrary.ru/item.asp42999538> Drug allergy to local anesthetics: a variety of diagnostic strategies. *Russian Medical Review*. 2020;4(1):42–47. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-42-47.
3. Matveev AV, Krashenninnikov AE, Yagudina RI, Egorova EA, Konyaeva EI. Adverse drug reactions of local anesthetics used in dentistry. *Stomatologiya*. 2020;99(6):82–88. (In Russ.). DOI: 10.17116/stomat20209906182

4. Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, López N, Anale R, et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30(1):14-9. DOI: 10.1016/S0301-0546(02)79081-2.
5. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care*. 1997;25(6):611-4. DOI: 10.1177/0310057X9702500602.
6. Бычкова Н.В. Возможности лаборатории в диагностике лекарственной гиперчувствительности. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(2-1):180-182. DOI: 10.31857/S102872210006446-5
7. Романова И.В., Гончаров А.Е. Тест активации базофилов: технология метода и его применение в клинической практике. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2018;(1):26-34. DOI: 10.14427/jipai.2018.1.26
8. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393-405. DOI: 10.1111/all.12698.
4. Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, López N, Anale R, et al. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002;30(1):14-9. DOI: 10.1016/S0301-0546(02)79081-2.
5. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care*. 1997;25(6):611-4. DOI: 10.1177/0310057X9702500602.
6. Bychkova N.V. Laboratory possibility in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(2-1):180-182. (In Russ.). DOI: 10.31857/S102872210006446-5
7. Ramanava I.U., Hancharou A.Y. The Basophil activation test: technology of the method and its application in clinical Practice. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2018;(1):26-34. (In Russ.). DOI: 10.14427/jipai.2018.1.26
8. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015;70(11):1393-405. DOI: 10.1111/all.12698.

Информация об авторах

Чибисова Ольга Николаевна, к.б.н., биолог лаборатории клинической биохимии, иммунологии и молекулярной биологии, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия, chibisova.okdc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9075-6220>

Луговская Галина Ивановна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая лабораторией клинической биохимии, иммунологии и молекулярной биологии, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия, gilugovskaya10@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1726-4542>

Хабарова Ольга Витальевна, к.б.н., врач лаборатории клинической биохимии, иммунологии и молекулярной биологии, Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, Россия, ovhabarova@omldc-rnd.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3841-7691>

Information about the authors

Olga N. Chibisova, Cand. Sci. (Bio.), biologist of the laboratory of clinical biochemistry, immunology and molecular biology, Regional counseling diagnostic center, Rostov-on-Don, Russia, chibisova.okdc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9075-6220>

Galina I. Lugovskaya, doctor of clinical laboratory diagnostics, head of the laboratory of clinical biochemistry, immunology and molecular biology, Regional counseling diagnostic center, Rostov-on-Don, Russia, gilugovskaya10@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1726-4542>

Olga V. Khabarova, Cand. Sci. (Bio.), doctor of the laboratory of clinical biochemistry, immunology and molecular biology, Regional counseling diagnostic center, Rostov-on-Don, Russia, ovhabarova@omldc-rnd.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3841-7691>

Вклад авторов:

О.Н. Чибисова — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных;

Г.И. Луговская — написание текста рукописи;

О.В. Хабарова — обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution

O.N. Chibisova — research design development, obtaining and analysis of the data;

G.I. Lugovskaya — writing the text of the manuscript;

O.V. Khabarova — review of publications on the topic of the article.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Н.В. Бычковой, к.б.н., старшему научному сотруднику лаборатории клинической иммунологии отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, за методическую помощь при получении результатов теста активации базофилов, предоставленных в данной статье.

Acknowledgements

The authors are grateful to N.V. Bychkova, Ph.D., Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology of the Department of Laboratory Diagnostics The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia, Saint- Petersburg, for methodological assistance in obtaining the results of the basophil activation test provided in this article.

Поступила в редакцию / Received: 22.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 24.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2022

АКАДЕМИК РАН Ю.Л. ШЕВЧЕНКО И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

С.В. Шлык, Р.В. Сидоров



Юрий Леонидович Шевченко родился 7 апреля 1947 г. в городе Якутске. После окончания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 1976 г., был распределен в Вооруженные Силы СССР. В 1976 г. вернулся в стены академии на должность старшего ординатора кафедры госпитальной (торакальной) хирургии и прошел путь на этой кафедре до начальника кардиохирургического отделения-старшего преподавателя. В 1991 г. назначен на должность начальника кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии им. П.А. Куприянова, а в 1992 назначен на должность начальника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Юрий Леонидович является воспитанником нескольких школ, которые берут свое начало от Петра Андреевича Куприянова. На формирование Ю.Л. Шевченко как хирурга и клинициста большое влияние оказали Иван Степанович Колесников, Михаил Иванович Лыткин, Николай Васильевич Путов, Александр Борисович Зорин и др. В 1978 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Пластика перегородок сердца аутоперикардом (Клинико-экспериментальное исследование)», в 1986 г. – докторскую диссертацию на тему: «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита».

В нашей стране и за рубежом Ю.Л. Шевченко известен, в первую очередь, как основоположник нового

направления современной кардиохирургии. Его докторская диссертация, а также ряд последующих работ, выполненных совместно с сотрудниками клиники сердечно-сосудистой хирургии им. П.А. Куприянова, явились переломной вехой в решении проблем хирургического лечения инфекционного эндокардита (ИЭ). Впервые был теоретически обоснован и доказан на практике «санирующий эффект» искусственного кровообращения (ИК), разработаны оптимальные значения перфузии во время хирургического лечения в условиях генерализованных форм инфекции, а также обоснован интегральный подход к санации камер сердца, предложена правосторонняя переднебоковая торакотомия, как наиболее рациональный доступ к сердцу при ИЭ правых камер, что явилось предпосылками к возникновению нового направления в медицине – «Гнойно-септическая кардиохирургия», основоположником которого по праву является Ю.Л. Шевченко.

Ю. Л. Шевченко впервые эффективно использовал ультразвук для санации внутрисердечных структур и очагов деструкции. Проведенные под его руководством комплексные морфологические и бактериологические исследования с анализом результатов оперативного лечения больных приобретенными пороками сердца, осложненными кальцинозом клапана, позволили сделать

исключительно важный практический вывод о том, что кальциевые депозиты в сердце — очаг хронической внутрисердечной инфекции. Получены обнадеживающие результаты при применении импрегнации серебром протезов клапанов сердца для профилактики рецидива внутрисердечной инфекции.

Оригинальность научного поиска Юрия Леонидовича проявляется в способности обнаруживать противоречия в «аксиомах». Так, во всех руководствах инфекционный эндокардит упоминается как абсолютное противопоказание для заготовки аутологических трансфузионных сред. Работы, выполненные под руководством Юрия Леонидовича, убедительно показали целесообразность эксфузии крови и ее компонентов у больных этой категории в предоперационном периоде. Более того, отмечены не только безопасность, но и лечебный эффект этой процедуры. Полученные результаты позволили пересмотреть инфузионно-трансфузионные программы, добиться максимального отказа от широкого применения цельной донорской крови и ее препаратов.

Результатами многолетней работы по проблеме ИЭ стала защита нескольких диссертационных исследований и издание монографий: «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита» (1995), «Инфекционный эндокардит правых камер сердца (1996), «Абсцессы сердца» (1996) и «Ангиогенный сепсис» (1996), «Двустворчатый клапан аорты» (1996). В 1997 г. вышла монография на английском языке — «Infective endocarditis: from despair to hope (diagnosis and surgical treatment experience)». Опыт трансфузиологического обеспечения операций на сердце в условиях генерализованной инфекции был положен в основу монографии «Кардиохирургическая трансфузиология» (2000).

В 1994 г. за цикл работ по проблеме ИЭ Ю.Л. Шевченко был удостоен Государственной научной стипендии, а в 2000 г. — Государственной премии РФ.

Широкомасштабные исследования Юрий Леонидович проводил по проблемам сосудистой хирургии. Им были изучены особенности оперативных вмешательств при генерализованных формах атеросклеротического поражения артерий, была реализована программа фундаментальных исследований в области флебологии, с помощью современных неинвазивных методов изучены закономерности нарушения венозной гемодинамики при варикозной болезни, разрабатывались реконструктивные операции на магистральных венах. Под редакцией Ю. Л. Шевченко в 1999 г. была издана уникальная монография «Ошибки, опасности, осложнения в хирургии вен».

Под руководством Юрия Леонидовича активно исследуются проблемы трансплантологии. При этом изучены не только прикладные аспекты пересадки органов и тканей, но и теоретические вопросы гистосовместимости. Принципиально новым явилось исследование возможностей клеточной заместительной терапии поражений миокарда. Оригинальная научная идея Ю.Л. Шевченко об использовании культур эмбриональных кардиомиоцитов для коррекции нарушений функции сердечной мышцы была реализована не только в эксперименте, но и в клинических условиях. А культура эндотелиоцитов успешно применена для выстилки внутренней поверхности синтетических сосудистых протезов в эксперименте.

Дальнейшие экспериментальные исследования показали высокую эффективность применения культуры эмбриональных эндотелиоцитов и факторов роста для стимуляции ангиогенеза в ишемизированных тканях.

Под руководством Юрия Леонидовича интенсифицируется работа по хирургическому лечению пациентов с ишемической болезнью сердца. Внедряются операции с использованием двух внутренних грудных артерий, хирургическому лечению постинфарктных аневризм левого желудочка, а также проводятся операции по лечению сочетанной патологии сердца.

Благодаря усилиям Ю.Л. Шевченко большое развитие получили методы рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения заболеваний сердца и магистральных сосудов (ангиография, коронарография, вентрикулография, баллонная ангиопластика и стентирование коронарных и магистральных артерий). Выполняется серия работ по изучению отдаленных результатов коронарного шунтирования.

В 1999 г. Ю.Л. Шевченко был назначен на должность Министра здравоохранения РФ. Он стал автором концепции здравоохранения России как системы жизнеобеспечения, фактора национальной безопасности, главного приоритета государства. Являясь членом Правительства РФ, Ю. Л. Шевченко большое внимание уделял развитию системы здравоохранения регионов России, в ходе многочисленных поездок по стране он неоднократно лично оперировал на сердце и магистральных сосудах, добивался внедрения самых передовых технологий в регионах. Он активизировал работу по изучению экономических аспектов здравоохранения и медицинского права. По его инициативе Совет Безопасности РФ в 1999 г. рассмотрел вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасности в области охраны здоровья граждан Российской Федерации».

Ю. Л. Шевченко непосредственно участвовал в разработке целого ряда федеральных целевых программ, принятых Правительством РФ, по отдельным проблемам сохранения и укрепления здоровья, профилактики заболеваний населения России, в том числе сахарным диабетом, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также в создании эффективной системы вакцинопрофилактики населения.

С октября 2000 г. Ю. Л. Шевченко — заведующий кафедрой факультетской хирургии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, одновременно — директор НИИ грудной хирургии на базе ММА им. И. М. Сеченова. В 2002 г. им организован Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава России, президентом которого он был единогласно избран на заседании расширенного состава Ученого совета Центра. В клиниках Пироговского Центра Юрий Леонидович Шевченко выполняет наиболее сложные операции у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, ишемической болезнью сердца, заболеваниями легких и средостения, последствиями и осложнениями ранений и травм.

Ю. Л. Шевченко в качестве научного руководителя или консультанта подготовил к защите более 90 докторских и кандидатских диссертаций. На протяжении многих лет он являлся председателем специализированных диссертационных советов по хирургии и сердечно-сосудистой

хирургии Военно-медицинской академии, Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Пироговского Центра.

Юрий Леонидович опубликовал более 900 научных и учебно-методических работ, в том числе 34 монографии.

Ю. Л. Шевченко – доктор медицинских наук, доктор богословия, профессор, академик РАН, академик и вице-президент Российской академии естественных наук, академик ВМедА, академик Международной Академии наук по экологии, безопасности человека и природы, генерал-полковник медицинской службы, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ (2000). Он – член координационного комитета Научного совета РАН по физиологическим наукам, председатель созданного им международного наградного комитета «Международная награда академика Бориса Петровского» – золотая медаль «Выдающемуся хирургу мира», член президиума Российского общества врачей, член правления Российской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, Хирургического общества Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург), член Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, ассоциации торакальных хирургов США. Он – лауреат международной награды для хирургов Майкла Де Беки (1996), Международной награды им. Рудольфа Вирхова (1999 г.) и Международной премии «Золотой

Гиппократ», присуждаемой «За совмещение выдающихся способностей врача-терапевта с блестящим педагогическим талантом» (2003), почетный профессор и доктор ряда российских и зарубежных институтов, университетов и академий.

В 2007 г. за большой вклад в развитие здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу Указом Президента России Юрий Леонидович награжден орденом Почета. Его заслуги отмечены орденом Русской Православной Церкви святого благоверного Князя Даниила Московского III степени (1998), международным орденом святого Константина Великого (1998), золотой медалью Петра Великого «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России» Международной Академии наук о природе и обществе (1995), золотой медалью Российской академии естественных наук (1999), премией РАМН им. Н. А. Семашко (2002), золотой медалью им. профессора В. И. Колесова «За значительный вклад в развитие кардиоваскулярной хирургии» (2016) и многими другими наградами.

Коллектив первой кафедры (хирургии усовершенствования врачей) им. П.А. Куприянова, редакционная коллегия журнала «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», многочисленные ученики, друзья и коллеги, от всего сердца поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья, долголетия, творчески успехов и свершений.

Для заметок

[illegible]

Для заметок

[illegible]

[illegible]

Для заметок

[illegible]

Для заметок

[illegible]