

# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного  
медицинского образования врачей

Том 13, № 1 (46), 2024

Главный редактор  
профессор А.С. Аметов



Организация  
Объединенных Наций по  
вопросам образования,  
науки и культуры



Сетевая кафедра ЮНЕСКО  
по теме «Биоэтика сахарного  
диабета как глобальная  
проблема» ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России



**РМАНПО**

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов,  
рекомендованных Министерством науки и высшего образования Российской Федерации  
для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических  
базах данных: Реферативный журнал ВИНТИ, eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

## Главный редактор

**Аметов Александр Сергеевич** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

## Научный редактор

**Пьяных Ольга Павловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ученый секретарь сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, эндокринолог-диетолог клиники Hadassah Medical Moscow – официального филиала израильского госпиталя Hadassah (Москва, Российская Федерация)  
E-mail: endocrine.nmo@gmail.com

## Редакционная коллегия

**Анциферов Михаил Борисович** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Бардымова Татьяна Прокопьевна** – доктор медицинских наук, профессор (Иркутск, Российская Федерация)

**Бирюкова Елена Валерьевна** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Бова Елена Викторовна** – кандидат медицинских наук (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

**Бондарь Ирина Аркадьевна** – доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)

**Вагапова Гульнар Рифатовна** – доктор медицинских наук, профессор (Казань, Российская Федерация)

**Вербовой Андрей Феликсович** – доктор медицинских наук, профессор (Самара, Российская Федерация)

**Волкова Наталья Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

**Воробьев Сергей Владиславович** – доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

**Галстян Гагик Радикович** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Гринева Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

**Гурьева Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Дворяшина Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор (Архангельск, Российская Федерация)

**Демидова Ирина Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Демидова Татьяна Юльевна** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Догадин Сергей Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)

**Древаль Александр Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Друк Инна Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент (Омск, Российская Федерация)

**Кудлай Инна Степановна** – кандидат медицинских наук (Краснодар, Российская Федерация)

**Маркова Татьяна Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Мисникова Инна Владимировна** – доктор медицинских наук (Москва, Российская Федерация)

**Мкртумян Ашот Мусаелович** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Петунина Нина Александровна** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

## Тема номера

## Ожирение – глобальная проблема XXI века. Вызовы времени

Журнал издается совместно с ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

**Рутякина Людмила Александровна** – доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)

**Самсонова Любовь Николаевна** – доктор медицинских наук, доцент (Москва, Российская Федерация)

**Славицкая Елена Семеновна** – кандидат медицинских наук (Ставрополь, Российская Федерация)

**Стронгин Леонид Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Российская Федерация)

**Фадеев Валентин Викторович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Халимов Юрий Шавкатович** – доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

**Цыганкова Оксана Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент (Новосибирск, Российская Федерация)

**Шестакова Марина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Шестакова Екатерина Алексеевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор (Москва, Российской Федерации)

## Редакционный совет

**Базарбекова Римма Базарбековна** – доктор медицинских наук, профессор (Алматы, Казахстан)

**Гиоргадзе Елена Романовна** – доктор медицинских наук, профессор (Тбилиси, Грузия)

**Мошова Лариса Константиновна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Савченко Людмила Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент (Москва, Российская Федерация)

**Саямов Юрий Николаевич** – кандидат исторических наук, доктор политических наук (Москва, Российская Федерация)

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН (Москва, Российская Федерация)

**Третьяков Николай Дмитриевич** – академик НАМН Украины (Киев, Украина)

**Чеботарева Татьяна Александровна** – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Чучалин Александр Григорьевич** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

**Chan Juliana C.N.** – MB, ChB, MD, FRCP, Professor of Medicine and Therapeutics (Hong Kong P.R. China)

**Caralliddy Janaka** – MD, Professor (London, United Kingdom)

**Lehmann Roger** – MD, Professor (Zurich, Switzerland)

**Raz Itamar** – Professor, Full Professor of Internal Medicine (Jerusalem, Israel)

**Scherthner Guntram** – MD, Professor of Medicine (Vienna, Austria)

## Учредитель и издатель

000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12  
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

© 000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2024. Все права защищены.

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Ветров С.М.

Корректор Маурина Е.В.

Перевод с английского Андропова М.А.

Выпускающий редактор Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Подписано в печать 21.03.2024. Выход в свет: 29.03.2024.

Тираж 5000 экземпляров. Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 14,5. Отпечатано в ООО «Фотоэксперт», 109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42.

Заказ №

Цена свободная.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-50408 от 25.06.2012.

ISSN 2304-9529 (Print)

ISSN 2658-7416 (Online)

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции.

При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал

«Эндокринология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных врачей-эндокринологов.

Для остальных подписчиков: подписной индекс 91881 (в объединенном каталоге

«Пресса России»).

Сайт журнала: <http://endocrinology-journal.ru>

## Editor-in-Chief

**Ametov Alexander S.** – Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Subdepartment of Endocrinology, Head of the UNESCO Network Chair on the subject «Bioethics of diabetes as a global problem» of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

## Science editor

**Pyanykh Olga P.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Subdepartment of Endocrinology, Scientific Secretary of the UNESCO Network Chair on the subject «Bioethics of diabetes as a global problem» of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, endocrinologist, nutritionist of the Hadassah Medical Moscow clinic – the official branch of the Israel's Hadassah Medical Center (Moscow, Russian Federation)  
E-mail: endocrine.nmo@gmail.com

## Editorial Board

**Antsiferov Mikhail B.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Bardymova Tatyana P.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Irkutsk, Russian Federation)  
**Biryukova Elena V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Bova Elena V.** – Candidate of Medical Sciences (Rostov-on-Don, Russian Federation)  
**Bondar Irina A.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Novosibirsk, Russian Federation)  
**Vagapova Gulnar R.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan, Russian Federation)  
**Verbovoy Andrey F.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara, Russian Federation)  
**Volkova Natalia I.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russian Federation)  
**Vorobev Sergey V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russian Federation)  
**Galstyan Gagik R.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Grineva Elena N.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russian Federation)  
**Guryeva Irina V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Dvoryashina Irina V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Arkhangelsk, Russian Federation)  
**Demidova Irina Yu.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Demidova Tatyana Yu.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Dogadin Sergey A.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Krasnoyarsk, Russian Federation)  
**Dreval Alexander V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Druk Inna V.** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Omsk, Russian Federation)  
**Kudlay Inna S.** – Candidate of Medical Sciences (Krasnodar, Russian Federation)  
**Markova Tatyana N.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Misnikova Inna V.** – Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)  
**Mkrtumyan Ashot M.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Petunina Nina A.** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)

## Topic of the issue

Obesity is a global problem of the 21<sup>st</sup> century. Challenges of the time

The journal is published with assistance from the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Ruyatkina Lyudmila A.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Novosibirsk, Russian Federation)  
**Samsonova Lyubov N.** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Slavitskaya Elena S.** – Candidate of Medical Sciences (Stavropol, Russian Federation)  
**Strongin Leonid G.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Nizhny Novgorod, Russian Federation)  
**Fadeev Valentin V.** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Khalimov Yuri Sh.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russian Federation)  
**Tsygankova Oksana V.** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Novosibirsk, Russian Federation)  
**Shestakova Marina V.** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Shestakova Ekaterina A.** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor (Moscow, Russian Federation)

## Editorial Council

**Bazarbekova Rimma B.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Almaty, Kazakhstan)  
**Giorgadze Elena R.** – Doctor of Medical Sciences (Tbilisi, Georgia)  
**Moshetova Larisa K.** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)  
**Poddubnaya Irina V.** – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Savchenko Lyudmila M.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Sayamov Yuri N.** – Chairholder, Doctor of Historical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Sychev Dmitry A.** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)  
**Tron'ko Nikolai D.** – Academician of the National Academy of Sciences (Kyiv, Ukraine)  
**Chebotareva Tatyana A.** – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)  
**Chuchalin Alexander G.** – Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)  
**Chan Juliana C.N.** – MB, ChB, MD, FRCP, Professor of Medicine and Therapeutics (Hong Kong P.R. China)  
**Caralliddy Janaka** – MD, Professor (London, UK)  
**Lehmann Roger** – MD, Professor (Zurich, Switzerland)  
**Raz Itamar** – Professor, Full Professor of Internal Medicine (Jerusalem, Israel)  
**Scherthaner Guntram** – MD, Professor of Medicine (Vienna, Austria)

The mass media registration certificate PI N FS77-50408 from 29.11.2012.

Journal is published 1 time per 3 month.

ISSN 2304-9529 (Print)

ISSN 2658-7416 (Online)

No part of the journal "Endocrinology: News, Opinions, Training" can be reproduced without the written consent of the editorial office. Any reprint of publications with the consent of the editorial office is allowed provided the work is properly cited. Editorial opinion may not coincide with opinion of authors.

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

For the rest subscribers: subscription index 91881 (in the "Press of Russia" Agency catalogue).

Rules for authors in Russian and in English are available on the website <http://endocrinology-journal.ru>

## Founder and publisher

GEOTAR-Media Publishing Group: 12/11, Sadovnicheskaya St., Moscow, Russia, 115035  
Phone: (495) 921-39-07, [www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)

© GEOTAR-Media Publishing Group, 2024. All right reserved.

Medical editor: Efimova Olga, [myahar@geotar.ru](mailto:myahar@geotar.ru)

Layout: Vetrov S.M.

Proofreader: Maurina E.V.

Russian translation was made by Andropova M.A.

Production editor: Krasnikova Olga, [krasnikova@geotar.ru](mailto:krasnikova@geotar.ru)

Signed in print 21.03.2024. Publication date: 29.03.2024.

Circulation of 5000 copies. Format 60×90 1/8.

Offset printing. 14.5 sh. LLC «Photoexpert»: 109316, Moscow, Volgogradsky Prospect, 42.

Order N

Uncontrolled price.

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## ОТ РЕДАКЦИИ

Итоги IV Международного конгресса,  
посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мишарова А.П., Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н.  
Особенности жирового обмена у пациентов с сахарным  
диабетом 2 типа на терапии с эмпаглифлозином  
по сравнению с монотерапией метформин

Андреева А.В., Анциферов М.Б.

Оценка возможностей прогнозирования персистирующего  
и рецидивирующего течения болезни Иценко–Кушинга

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Сорокина Ю.А., Дегтярева Ю.С.,  
Власова Н.Д., Баева Д.О.

Прогностическая модель оценки риска наличия различных  
подтипов гестационного сахарного диабета

Друк И.В., Уразова Ф.К., Насекина О.В., Агисшева К.А.

Алекситимия и тревожно-депрессивные расстройства  
у пациентов с медикаментозно компенсированным  
и впервые выявленным манифестным гипотиреозом

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Амикишиева К.А.  
Сахарный диабет в исходе острого и хронического  
панкреатита. Современное состояние проблемы

Терехова А.Л.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии  
сахарного диабета 2 типа: что мы знаем сегодня?

Черникова Н.А., Григорьева М.А., Гайрабекова Л.А.-Х.

Инсулинорезистентность при ранних нарушениях  
углеводного обмена. Ранняя коррекция

Долидзе Д.Д., Салиба М.Б., Бедина А.В., Вечорко Е.В.,  
Ротин Д.Л., Кованцев С.Д.

Эволюция классификации опухолей щитовидной железы

Постоева А.В., Дворяшина И.В., Сельченкова Е.И.

Использование концепции метаболических фенотипов  
для оценки сердечно-сосудистого риска: обзор литературы

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Моргунов Л.Ю., Покровский К.А., Косимов О.У.

Применение флеш-мониторинга глюкозы в диагностике  
инсулиномы

Супонева Н.А., Бэдэнзу Н.В., Мойсак Г.И., Асадуллаева П.М.,  
Ненашова Ю.Н., Попрыдухина К.В., Егоренкова Е.В., Куралев Д.В.,  
Аль Джаюси Т.В., Ойцев А.В., Козодерова Е.В., Хыбыртова А.Д.,  
Крычков А.В.

Полиневропатия при сахарном диабете: теория и практика

Халилулин Т.Р., Мазус А.И., Жиленкова А.С.

Ятрогенный синдром Кушинга у пациента  
с ВИЧ-инфекцией

## НОВОСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

## EDITORIAL

5 Results of the IV International Congress  
on Obesity 2024. World Obesity Day

## ORIGINAL RESEARCHES

7 Misharova A.P., Ametov A.S., Kondratieva L.V., Korotkova T.N.  
Lipid metabolism features in patients with type 2  
diabetes on combination therapy with empagliflozin  
compared with metformin monotherapy

16 Andreeva A.V., Antsiferov M.B.

Assessment of possibilities for predicting persistent and  
recurrent course of Cushing's disease

27 Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Sorokina Yu.A., Degtyareva Yu.S.,  
Vlasova N.D., Baeva D.O.

A predictive model for assessing the risk of having  
different subtypes of gestational diabetes mellitus

35 Druk I.V., Urazova F.K., Nasekina O.V., Agisheva K.A.

Alexithymia and anxiety-depressive disorders in  
patients with controlled and newly diagnosed manifest  
hypothyroidism

## REVIEWS

45 Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Antsiferova D.M.,  
Amikishieva K.A.

Diabetes mellitus in the outcome of acute and chronic  
pancreatitis. The current state of the problem

58 Terekhova A.L.

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment  
of type 2 diabetes: what do we know today?

63 Chernikova N.A., Grigorieva M.A., Gairabekova L.A.-Kh.

Insulin resistance in early carbohydrate metabolism  
disorders. Early correction

69 Dolidze D.D., Saliba M.B., Bedina A.V., Vechorko E.V., Rotin D.L.,  
Covantsev S.D.

Evolution of the classification of thyroid tumors

80 Postoeva A.V., Dvoryashina I.V., Selchenkova E.I.

Use of metabolic phenotypes concept for cardiovascular  
risk assessment: literature review

## CLINICAL CASES

90 Morgunov L.Yu., Pokrovsky K.A., Kosimov O.U.

Flash glucose monitoring in the diagnosis of insulinoma

96 Suponeva N.A., Bedeneu N.V., Moysak G.I., Asadullaeva P.M.,  
Nenashova Yu.N., Popryadukhina K.V., Egorenkova E.V.,  
Kuralev D.V., Al' Dzhayusi T.V., Oytsev A.V., Kozoderova E.V.,  
Khybyrtova A.D., Kryachkov A.V.

Polyneuropathy in diabetes mellitus: theory and practice

104 Khalilulin T.R., Mazus A.I., Zhilenkova A.S.

Iatrogenic Cushing's syndrome in HIV-infected patient

## 109 NEWS OF ENDOCRINOLOGY

# Итоги IV Международного конгресса, посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением



С 28 февраля по 1 марта 2024 г. в онлайн-формате состоялось одно из крупнейших научно-образовательных мероприятий для врачей – IV Международный конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением. На протяжении 3 дней ведущие российские и зарубежные специалисты обсуждали современные методы диагностики, лечения и профилактики ожирения в клинической практике.

Ожирение – глобальный вызов, с которым сталкиваются многие страны. Значимость проблемы определяется угрозой ранней инвалидизации, снижением качества и общей продолжительности жизни пациентов.

Согласно новому исследованию, опубликованному в научном журнале *Lancet*, по состоянию на 2022 г. ожирением страдали более 1 млрд человек, или каждый 8-й житель планеты. С 1990 г. глобальные показатели по ожирению среди взрослых увеличились более чем в 2 раза, а среди детей и подростков (в возрасте от 5 до 19 лет) – в 4 раза.

IV Международный конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением, – крупнейшее в России мультидисциплинарное научно-практическое мероприятие для врачебного сообщества, направленное на поиск решений проблем ожирения. Миссия конгресса – переломить ход борьбы с тихой пандемией XXI в. в пользу медицинского и пациентского сообществ.

В преддверии конгресса состоялась пресс-конференция, в рамках которой эксперты рассказали о важности масштабной просветительской работы и ответили на вопросы представителей СМИ. В обращениях спикеров подчеркивалась актуальность тематики и необходимость консолидации усилий врачебного сообщества.

Научный состав конгресса включил 170 лекторов, среди которых были 14 академиков РАН, 8 членов-корреспондентов РАН, более 60 докторов медицинских наук.

**Председатель программного комитета:** Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава



России, руководитель сетевой кафедры ЮНЕСКО «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», член Российского комитета по программе ЮНЕСКО по биоэтике, этике науки и искусственного интеллекта при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО, заслуженный деятель науки РФ (Москва).

Программа 28 февраля – 1 марта вызвала интерес специалистов различных направлений медицины, в том числе терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов, педиатров, урологов, акушеров-гинекологов, кардиологов, ревматологов, неврологов, хирургов, гастроэнтерологов, клинических фармакологов.

В ходе конгресса были всесторонне рассмотрены: немедикаментозные подходы в терапии ожирения; оценки факторов риска и оправданности выбора алгоритма терапевтической коррекции ожирения у пациентов различных возрастных групп с ревматическими заболеваниями, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми патологиями, неврологическими нарушениями; влияние ожирения на репродуктивное здоровье мужчин, женщин и детей в краткосрочной и долгосрочной перспективах; особенности протекания заболевания у пациентов с нарушениями углеводного, липидного обмена, МАЖБП, различными типами метаболических нарушений, в том числе у пациентов пожилого возраста.

Совершенствование подходов к выстраиванию новых международных связей нашло отражение в научной программе конгресса. В этом году мероприятие проводилось при международной поддержке Европейского бюро ВОЗ, Исполкома СНГ

и ЮНЕСКО. Такое сотрудничество способствует совершенствованию подходов к терапии и скорейшему внедрению в практику опыта иностранных коллег и современных разработок научно-исследовательских центров в отношении лечения ожирения как коморбидной патологии.

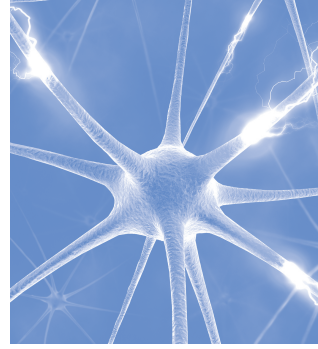
**Организаторы:**

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;
- ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ;
- кафедра ЮНЕСКО по изучению глобальных проблем ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

За 3 дня конгресса было открыто 7 секционных заседаний, проведено 18 симпозиумов, 28 дискуссий, представлено 150 докладов. В работе конгресса приняли участие более 60 лечебных учреждений, медицинских ассоциаций и исследовательских институтов. Комиссия по оценке учебных мероприятий и материалов НМО оценила программу на 18 кредитных единиц. Мероприятие состоялось в онлайн-формате и объединило более 15 тыс. врачей из России и стран ближнего и дальнего зарубежья.

**В 2025 г. V Международный конгресс, посвященный Всемирному дню борьбы с ожирением, пройдет с 4 по 6 марта.**

[obesity.therapy.school](http://obesity.therapy.school)



# Особенности жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на комбинированной терапии с эмпаглифлозином по сравнению с монотерапией метформином

Мишарова А.П.<sup>1, 2</sup>,  
Аметов А.С.<sup>1</sup>,  
Кондратьева Л.В.<sup>1</sup>,  
Короткова Т.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Сегодня по-прежнему сохраняется высокая смертность пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Однако парадигма лечения СД2 изменилась после открытия нового класса препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, который показал снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема эмпаглифлозина. В связи с этим сделано предположение о наличии иного механизма действия глифлозинов в отношении параметров метаболического здоровья у пациентов с СД2.

**Цель** исследования – изучить влияние эмпаглифлозина на жировой обмен у пациентов с СД2.

**Дизайн:** одноцентровое проспективное рандомизированное исследование.

**Материал и методы.** В исследование включены 63 пациента (из них 49 женщин) с СД2 и ожирением. Средний возраст пациентов составил 61,5 года. После рандомизации методом случайных чисел пациентам рекомендовано лечение: в 1-й группе ( $n=38$ ) метформин 2000 мг/сут + эмпаглифлозин 25 мг/сут, во 2-й группе ( $n=25$ ) монотерапия метформином 2000 мг/сут. Динамику таких параметров, как масса тела (МТ), рост, окружность талии (ОТ) и бедер, индекс массы тела (ИМТ), уровень глюкозы крови натощак, гликированный гемоглобин, параметры липидного профиля, адипонектин, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR, англ. Homeostasis model assessment of insulin resistance), оценивали через 3 и 6 мес.

**Результаты.** В группе комбинированной терапии наряду со статистически значимым антигипергликемическим эффектом нами выявлены достоверные результаты о влиянии эмпаглифлозина на жировой обмен, а именно – снижение МТ ( $p=0,028$ ), ИМТ ( $p=0,033$ ), ОТ ( $p=0,017$ ) через 6 мес наблюдения. Полученные данные согласуются с положительной статистически значимой динамикой улучшения чувствительности к инсулину ( $p=0,029$ ) и увеличения уровня высокомолекулярного адипонектина с 9,47 до 14,4 мкг/мл ( $p=0,031$ ) через 6 мес. Также на фоне увеличения уровня адипонектина отмечено снижение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и увеличение уровня ХС липопротеинов высокой плотности, что подтверждено корреляционным анализом.

**Заключение.** Результаты нашего исследования подтверждают клинически значимые негликемические эффекты эмпаглифлозина в отношении жирового обмена у пациентов с СД2.

## Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа; ожирение; жировой обмен; эмпаглифлозин

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Мишарова А.П., Аметов А.С., Кондратьева Л.В., Короткова Т.Н. Особенности жирового обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на комбинированной терапии с эмпаглифлозином по сравнению с монотерапией метформином // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 7–15. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-7-15>

**Статья поступила в редакцию** 27.09.2023. **Принята в печать** 26.02.2024.

## Lipid metabolism features in patients with type 2 diabetes on combination therapy with empagliflozin compared with metformin monotherapy

Misharova A.P.<sup>1,2</sup>,  
Ametov A.S.<sup>1</sup>,  
Kondratieva L.V.<sup>1</sup>,  
Korotkova T.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Center for Preventive Medicine, 101990, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Today, there is still a high mortality rate in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, the treatment paradigm for T2DM has changed with the discovery of a new class of drugs, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor, which showed a decrease in mortality from cardiovascular diseases when taking empagliflozin. In this connection, it has been suggested that there is a different mechanism of action of gliflozins in relation to metabolic health parameters in patients with T2DM.

**Purpose** of the study: to study effects of empagliflozin on fat metabolism in patients with T2DM.

**Design.** Single center prospective randomized study.

**Material and methods.** The study included 63 patients (49 of them women) with T2DM and obesity. The average age of the patients was 61.5 years. After randomization using the random number method, patients were recommended treatment: in group 1 ( $n=38$ ) metformin 2000 mg per day + empagliflozin 25 mg per day, in group 2 ( $n=25$ ) monotherapy metformin 2000 mg/day. Dynamics of such parameters as body weight (BW), height, waist circumference (WC) and hip circumference (HC), body mass index (BMI), fasting blood glucose level, glycated hemoglobin, lipid profile parameters, adiponectin, index HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) was assessed at 3 and 6 months.

**Results.** In the combination therapy group, along with a statistically significant antihyperglycemic effect, we found reliable results on the effect of empagliflozin on fat metabolism, namely, a decrease in BW ( $p=0.028$ ), BMI ( $p=0.033$ ), WC ( $p=0.017$ ) after 6 months of observation. The data obtained are consistent with the positive statistically significant dynamics of improvement in insulin sensitivity ( $p=0.029$ ) and an increase in the level of adiponectin from 9.47 to 14.4  $\mu\text{g/ml}$  ( $p=0.031$ ) after 6 months. Also, against the background of an increase in the level of adiponectin, a decrease in the level of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and an increase in the level of high density lipoprotein cholesterol was noted, which was confirmed by correlation analysis.

**Conclusion.** The results of our study confirm the important nonglycemic effects of empagliflozin on fat metabolism in patients with T2DM.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Misharova A.P., Ametov A.S., Kondratieva L.V., Korotkova T.N. Lipid metabolism features in patients with type 2 diabetes on combination therapy with empagliflozin compared with metformin monotherapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 7–15. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-7-15> (in Russian)

**Received** 27.09.2023. **Accepted** 26.02.2024.

### Keywords:

type 2 diabetes mellitus; obesity; fat metabolism; empagliflozin

Главная задача современной медицины заключается в предотвращении развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний. На сегодняшний день отмечаются сохраняющаяся высокая смерт-

ность пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), а также существенное сокращение продолжительности жизни и ранняя инвалидизация, несмотря на то что глобально в мире и в нашей стране ученые добились хороше-



го контроля гликемии на фоне приема сахароснижающих препаратов [1, 2].

В связи с этим в 2015 г. произошло важное открытие: впервые представлены революционные результаты исследования нового класса препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, которые показали 38% снижение смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний на фоне приема эмпаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 [3]. В ходе исследования отмечено незначительное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшение массы тела (МТ) до 3–4 кг, уменьшение окружности талии (ОТ), а также снижение уровня мочевой кислоты, артериального давления и небольшое увеличение холестерина как липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), так и липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [3, 4]. В результате полученных в исследовании данных предположили, что снижение смертности, возможно, не только связано с глюкозотоксичностью, но и подразумевает наличие других механизмов действия глифлозинов в отношении параметров метаболического здоровья у пациентов с СД2. В настоящее время продолжаются исследования по изучению негликемических эффектов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. С учетом прямой взаимосвязи СД2 с ожирением более чем в 80% случаев мы посчитали необходимым изучить параметры жирового обмена на фоне комбинированной терапии метформинем с эмпаглифлозином по сравнению с монотерапией метформинем.

**Цель** нашего исследования – изучить влияние комбинированной терапии метформинем с эмпаглифлозином по сравнению с монотерапией метформинем на жировой обмен у пациентов с СД2.

## Задачи исследования

Проанализировать динамику уровня глюкозы в плазме крови натощак и HbA1c.

- Оценить антропометрические показатели: МТ, индекс МТ (ИМТ), ОТ, окружность бедер на фоне приема эмпаглифлозина.
- Изучить в динамике индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR, англ. Homeostasis model assessment of insulin resistance).
- Оценить динамику уровня адипонектина как основного маркера метаболического здоровья.
- Проанализировать показатели липидного профиля: уровень ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицеридов (ТГ).
- Изучить корреляционную взаимосвязь уровня адипонектина с массой тела, показателями липидного обмена и инсулинорезистентностью (индекс НОМА-IR).

## Материал и методы

После одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 14 от 27 октября 2020 г.) проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование на базе городской поликлиники ГБУЗ МО «Домодедовская больница» с марта 2021 г. по май 2023 г. Всего в исследование включены 63 пациента, из них 49 (77,8%)

женщин с ранее установленным СД2 и ожирением, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения.

**Критерии включения:** возраст от 30 до 75 лет, ИМТ от 30 до 45 кг/м<sup>2</sup>, отсутствие в анамнезе инсулинотерапии и лечение препаратами из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

**Критерии невключения:** диабетический кетоацидоз, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, наличие инфекций мочеполовой системы, беременность и период грудного вскармливания.

Рандомизация выполнена методом случайных чисел. Пациентам 1-й (основной) группы ( $n=38$ ) было рекомендовано к терапии метформинем в дозе 2000 мг/сут добавить эмпаглифлозин в дозе 25 мг с отменой препаратов других лекарственных групп. Пациенты 2-й группы (контроля) продолжили монотерапию метформинем в дозе 2000 мг/сут ( $n=25$ ).

Всем пациентам проведен физикальный осмотр с измерением МТ, роста, ОТ и окружности бедер, расчетом ИМТ, исследованы общий клинический и биохимический анализы крови с развернутым липидным профилем, определены уровни HbA1c, высокомолекулярного адипонектина, инсулина с расчетом индекса НОМА-IR. Динамику показателей оценивали через 3 и 6 мес.

Рост измеряли с помощью стандартного вертикального ростомера с точностью до 0,5 см, для определения МТ использовали напольные весы с точностью до 0,1 кг, ОТ и окружность бедер измеряли с помощью сантиметровой ленты (норма <94 см у мужчин и <80 см у женщин).

Биохимический анализ крови выполнен на высокопроизводительных автоматических биохимических анализаторах выборочного действия FURUNO CA 400, Sapphire 400 (Япония), Beckman AU 480 (США) с определением уровня глюкозы плазмы крови натощак (норма 3,9–6,4 ммоль/л), HbA1c (норма 4–6%), ХС (норма 0–5,2 ммоль/л), ХС-ЛПНП (норма 0–4 ммоль/л), ХС-ЛПВП (норма 0,78–2,2 ммоль/л), ТГ (норма 0–2,3 ммоль/л). Изучение маркеров жирового обмена, в частности адипонектина, проводили в сыворотке крови на анализаторе ASSAYPRO Human Adiponectin Elisa Kit (США), норма для женщин 1,2–25,2 мкг/мл, для мужчин 1,9–17,1 мкг/мл. Чувствительность к инсулину оценивали по индексу НОМА-IR [НОМА-IR = гликемия натощак (ммоль/л) × иммунореактивный инсулин (мкМЕ/мл)]/22,5]. Значение индекса НОМА-IR <2,5 считали нормальным.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me$ , IQR) и проанализированы с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни, так как распределение выборки отличалось от нормального. Взаимосвязь двух показателей в динамике через 3 и 6 мес внутри группы также оценивали с использованием критерия Вилкоксона для непараметрических данных. Для изучения взаимосвязи исследуемых показателей использован непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Расчеты проведены с помощью программ Microsoft Excel 2016, пакета Jamovi Desktop 2.3.21 (США). Значение  $p < 0,05$  статистически значимо.

## Результаты и обсуждение

Исходные показатели пациентов в обеих группах статистически сопоставимы по анамнестическим, антропометри-

**Таблица 1.** Исходные анамнестические, антропометрические и биохимические показатели пациентов, Me, IQR

Показатель	1-я группа (n=38)	2-я группа (n=25)	p
Возраст, годы	61,0; 14,0	62,0; 7,0	0,928
Пол:	10	4	
– мужчины			
– женщины	28	21	
Длительность СД, годы	3,0; 3,0	1,5; 3,25	0,651
МТ, кг	97,0; 17,0	92,0; 14,0	0,192
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,7; 3,55	34,5; 5,3	0,699
ОТ, см	114,0; 9,22	107,0; 15,0	0,208
Окружность бедер, см	119,0; 10,0	120,0; 12,0	0,763
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,4; 1,9	6,0; 0,9	0,160
HbA1c, %	6,28; 0,92	5,67; 0,86	0,066
ХС общий, ммоль/л	5,65; 1,74	5,35; 1,33	0,355
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,16; 1,49	3,13; 0,87	0,522
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,48; 0,45	1,42; 0,45	0,522
ТГ, ммоль/л	1,6; 1,26	1,6; 0,94	0,484
Адипонектин, мкг/мл	9,47; 8,75	9,42; 13,1	0,645
НОМА-IR	4,0; 2,7	3,0; 2,50	0,140

Здесь и в табл. 2, 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

ческим данным и результатам биохимического исследования (табл. 1).

При анализе исходных параметров углеводного обмена обращает на себя внимание наличие удовлетворительного гликемического контроля в обеих группах, при том что 60 (95,2%) пациентов в качестве сахароснижающей терапии получали монотерапию метформин в дозе 2000 мг/сут, 1 (1,6%) пациент – комбинацию метформин в дозе 2000 мг + линаглиптин в дозе 5 мг, 2 (3,2%) пациента – комбинацию метформин в дозе 2000 мг + гликлазид в дозе 60 мг.

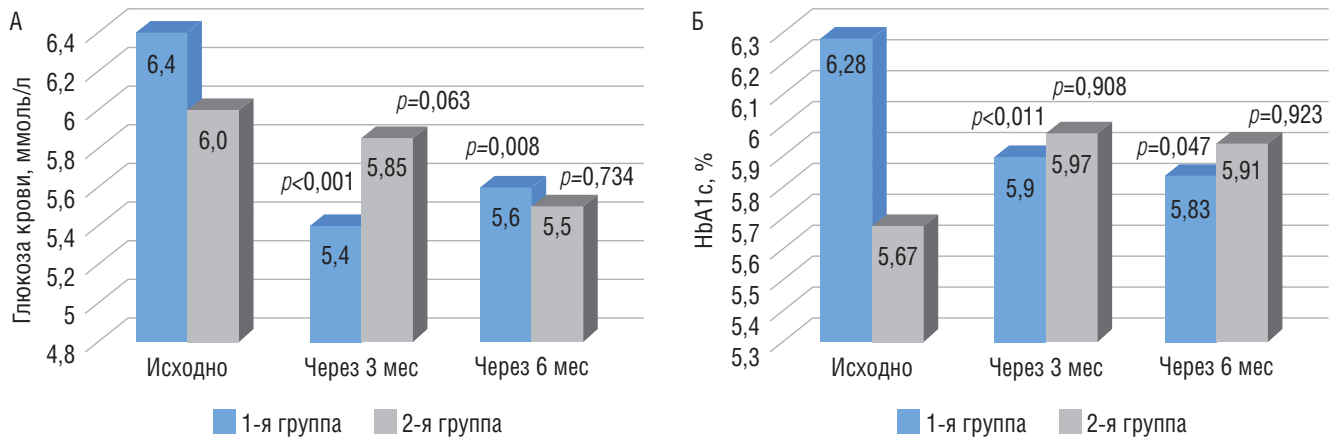
Необходимо отметить, что гипотензивную терапию получили 52 (82,5%) пациента, из них 21 (33,3%) терапию статинами – розувастатин в дозах 5 и 10 мг и аторвастатин в дозах 20 и 40 мг. Известно, что гипергликемия и липидные нарушения (преимущественно гипертриглицеридемия) развиваются в результате нарушения чувствительности тканей к инсулину. Гипергликемия, дислипидемия и гиперинсулинемия, являясь важными компонентами метаболического нездоровья, вызывают дисфункцию эндотелия сосудов и ремоделирование сосудистой стенки, тем самым ускоряя развитие атеросклероза и наступление его клинических последствий [5, 6]. В нашем исследовании исходно у всех пациентов выявлено повышение уровня общего ХС, остальные показатели липидного профиля в пределах референсного диапазона. При статистическом анализе показатели пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, не учитывали.

СД2 и метаболические изменения, включающие инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дислипидемию, имеют общие патофизиологические механизмы и чаще всего

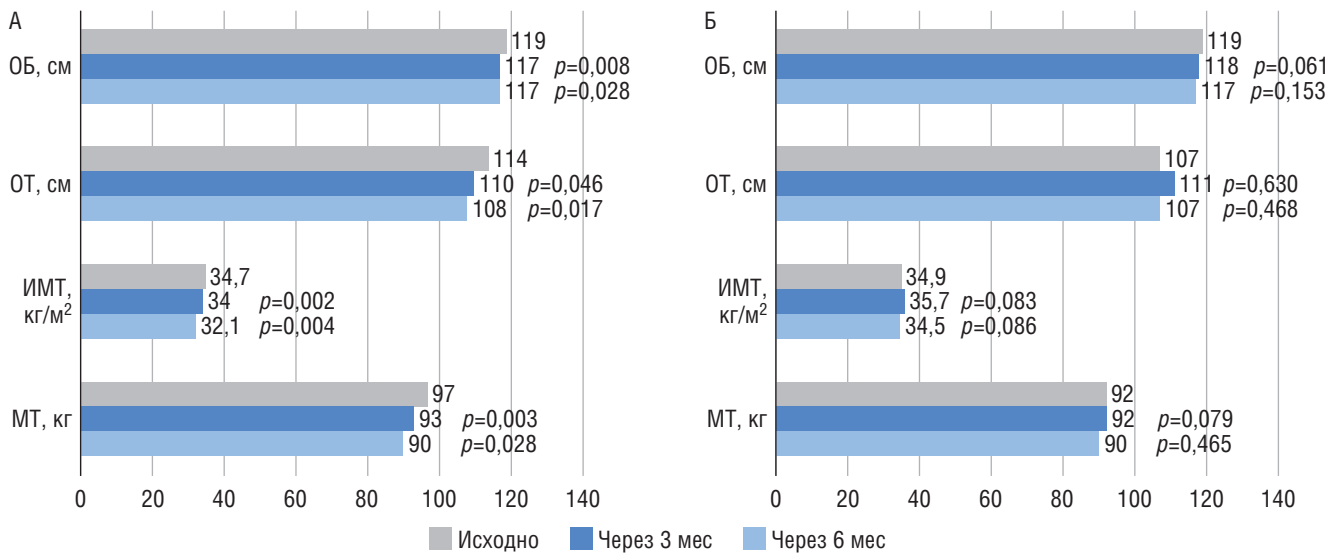
связаны с избытком жировой ткани и ее дисфункцией [7–10]. При изучении исходных параметров в 1-й группе признаки инсулинорезистентности выявлены у большинства пациентов [23 (60,5%)], во 2-й группе – у 10 (40%) человек.

В последние несколько лет активно изучают эффекты адипокинов, в частности высокомолекулярного, продуцируемого жировой тканью и служащего одним из важнейших интерграторов метаболического здоровья. Следует отметить, что физиологические эффекты адипонектина еще недостаточно хорошо изучены, однако, согласно данным литературных источников, он обладает рядом протективных свойств [11]. Как отмечает ряд авторов, адипонектин реализует свои физиологические эффекты посредством специфических рецепторов, расположенных, в частности, в адипоцитах жировой ткани, мышечной ткани, печени и других тканях, способствуя прежде всего снижению инсулинорезистентности, что приводит к увеличению захвата глюкозы мышцами и жировой тканью [12–14]. Более того, адипонектин, как считают, обладает инсулиноподобным эффектом, обеспечивая захват глюкозы мышцами и адипоцитами жировой ткани посредством глюкозного транспортера (GLUT4), а также подавляет глюконеогенез в печени и липолиз жировой ткани [15–18]. Под влиянием адипонектина уменьшаются синтез и секреция триглицеридов печенью, при этом в печени увеличивается продукция ХС-ЛПВП.

По данным литературы, у пациентов с СД2, ожирением и атеросклерозом отмечено снижение уровня адипонектина в плазме крови [19–21]. При анализе исходных параметров пациентов в 1-й группе максимальный уровень адипонектина сыворотки крови составил 38,6 мкг/мл, минимальный – 3,09 мкг/мл (в пределах референсного диапазона), при этом значение выше



**Рис. 1.** Сравнение показателей углеводного обмена между группами через 3 и 6 мес наблюдения: А – динамика глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л; Б – динамика уровня HbA1c, %

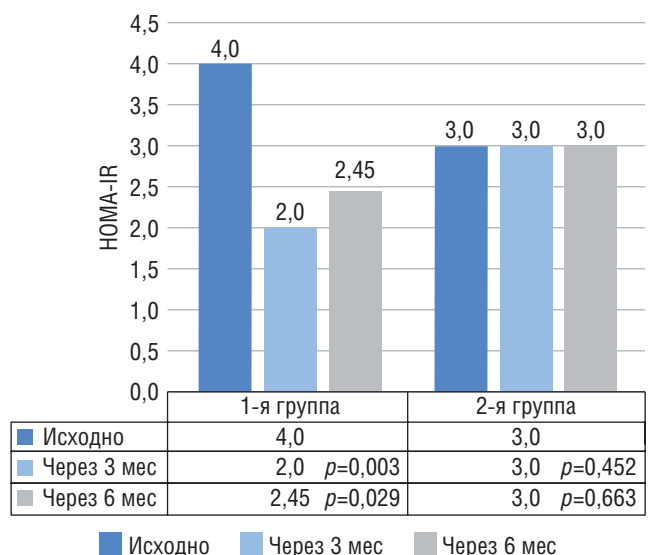


**Рис. 2.** Динамика антропометрических показателей группы, получающей комбинированную терапию метформин + эмпаглифлозином (А), и группы, получающей монотерапию метформин (Б) *Расшифровка аббревиатур дана в тексте.*

нормы зарегистрировано у 5 (13,2%) женщин и 2 (5,3%) мужчин. Во 2-й группе наибольший уровень адипонектина сыворотки крови – 35,6 мкг/мл, наименьший – 4,4 мкг/мл (также в пределах референсного интервала); уровень адипонектина выше нормальных значений отмечен у 2 (8%) женщин, у всех мужчин он в пределах референсных значений. Гипоадипонектинемии в группах наблюдения не выявлено.

### Динамика показателей через 3 и 6 мес наблюдения

При изучении динамики показателей в группе комбинированной терапии метформин + эмпаглифлозином нами получено статистически значимое снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак на 1,0 ммоль/л (*p*<0,001) через 3 мес и 0,8 ммоль/л (*p*=0,008) через 6 мес, а также статистически значимое снижение уровня HbA1c на 0,38% (*p*=0,011) и 0,45% (*p*=0,047) соответственно по сравнению с группой монотерапии метформин, в которой достоверных изменений на протяже-



**Рис. 3.** Динамика индекса HOMA-IR в группах сравнения

нии 6 мес наблюдений не отмечено (рис. 1). Полученные нами результаты согласуются с данными исследования EMPA-REG OUTCOME, которые также показали снижение уровня HbA1c на 0,24–0,36% [3, 4].

В одном из ключевых исследований UKPDS по лечению СД2 доказано, что достижение удовлетворительного гликемического контроля напрямую связано со снижением рисков развития микрососудистых осложнений. На основании этого сформулирована концепция «метаболической памяти», которая акцентирует необходимость ранней интенсификации антигипергликемической терапии для снижения рисков развития микро- и макрососудистых осложнений СД2 [22]. Согласно полученным результатам нашего исследования, возможно, что раннее назначение комбинации ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с другими сахароснижающими препаратами будет рассматриваться в качестве первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

При дальнейшем анализе полученных результатов в 1-й группе нами установлено статистически значимое снижение МТ, а также изменение таких показателей, как ИМТ, ОТ и окружность бедер через 3 и 6 мес наблюдения. Статистически значимых изменений антропометрических показателей во 2-й группе не выявлено (рис. 2).

Как известно, показатель ОТ – общепризнанный диагностический критерий висцерального ожирения. В ранее опубликованных исследованиях установлено, что на фоне приема глифлозинов снижение МТ главным образом связано с глюкозурией и осмотическим диурезом, вследствие чего происходит потеря жировой массы со значительным уменьшением висцеральной жировой ткани [23, 24]. Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с ранее опубликованными данными.

В процессе наблюдения за пациентами в группе комбинированной терапии нами отмечено статистически значимое уменьшение выраженности инсулинорезистентности посредством снижения индекса HOMA-IR на 2,0 ( $p=0,003$ ) через 3 мес наблюдения и на 1,55 ( $p=0,029$ ) через 6 мес от исходного. Во 2-й группе динамики индекса HOMA-IR не отмечено (рис. 3).

Необходимо обратить особое внимание на динамику уровня высокомолекулярного адипонектина в группах сравнения. В нашем исследовании в 1-й группе на фоне комбинированной терапии метформином с эмпаглифлозином через 3 мес наблюдения получено статистически значимое увеличение уровня адипонектина на 11,43 мкг/мл ( $p=0,007$ ), через 6 мес на 4,93 мкг/мл ( $p=0,031$ ) от исходного уровня. Во 2-й группе, несмотря на отсутствие статистически значимого увеличения уровня адипонектина, прослеживается аналогичная тенден-

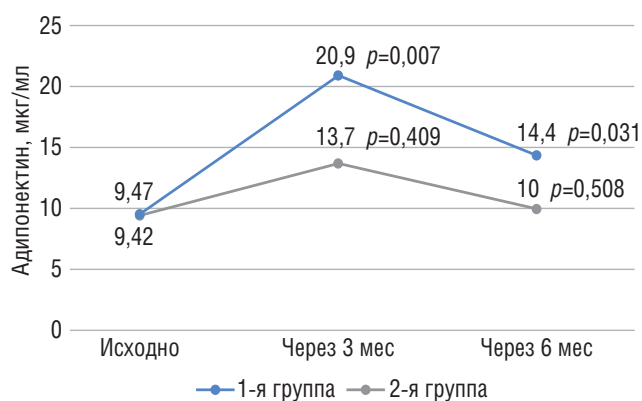


Рис. 4. Сравнительная динамика уровня адипонектина

ция: через 3 мес увеличение уровня адипонектина на 4,28 мкг/мл, через 6 мес на 0,58 мкг/мл от исходного уровня (рис. 4). С учетом полученных результатов можно предположить, что эмпаглифлозин способствует активации адипонектина.

Представляет интерес протективная роль высокомолекулярного адипонектина в патогенезе прогрессирования дислипидемии. Известно, что гипоадипонектинемия встречается чаще у пациентов с СД2 и ожирением и может быть одной из причин нарушения жирового обмена [25]. В 1-й группе на фоне увеличения уровня адипонектина сыворотки крови выявлено статистически значимое улучшение изучаемых показателей липидного обмена через 6 мес (табл. 2). В ранее опубликованных исследованиях показано, что глифлозины действительно оказывают положительное влияние на липидный обмен, снижая уровень ТГ и увеличивая уровень ХС-ЛПВП [26].

В то же время на фоне монотерапии метформином статистически значимых изменений показателей липидного профиля не получено (табл. 3).

Таким образом, мы можем предположить, что эмпаглифлозин помогает снизить риски развития дислипидемии у пациентов с СД2 и ожирением за счет протективного действия адипонектина.

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе результаты нашего исследования показали наличие отрицательной взаимосвязи уровня адипонектина с МТ, индексом HOMA-IR и ТГ, а также положительную взаимосвязь уровня адипонектина с уровнем ХС-ЛПВП через 3 мес (рис. 5).

Во 2-й группе также установлена статистически значимая взаимосвязь аналогичных параметров (рис. 6).

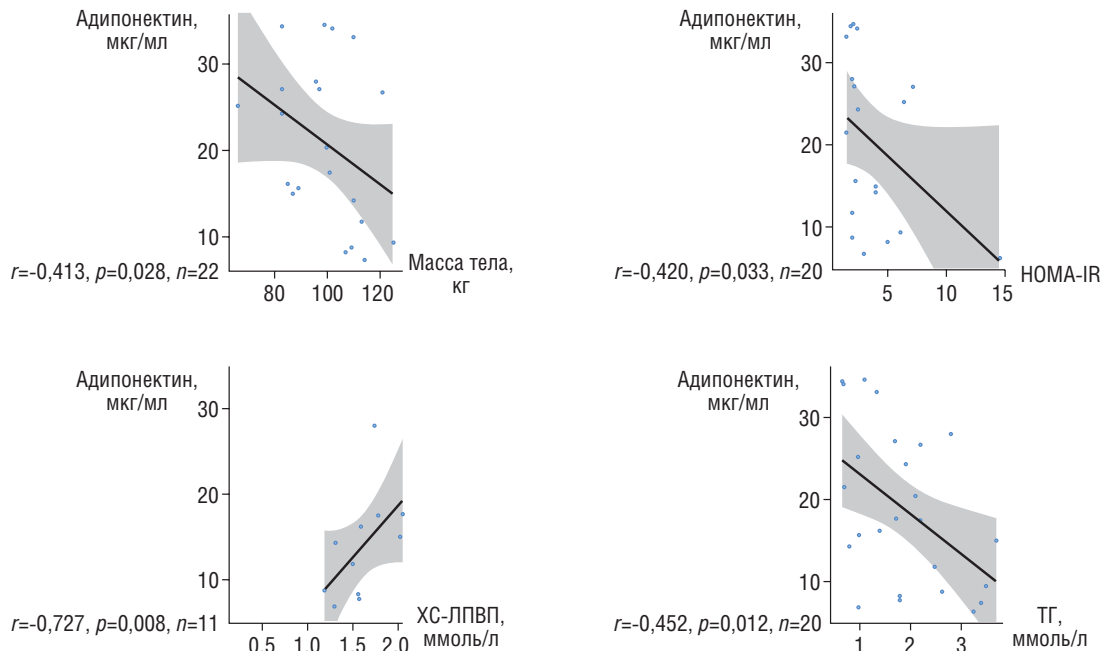
Согласно полученным результатам, мы допускаем, что один из возможных механизмов, оказывающих влияние на снижение инсулинорезистентности и улучшение показателей липид-

Таблица 2. Сравнительный анализ липидного профиля у пациентов 1-й группы

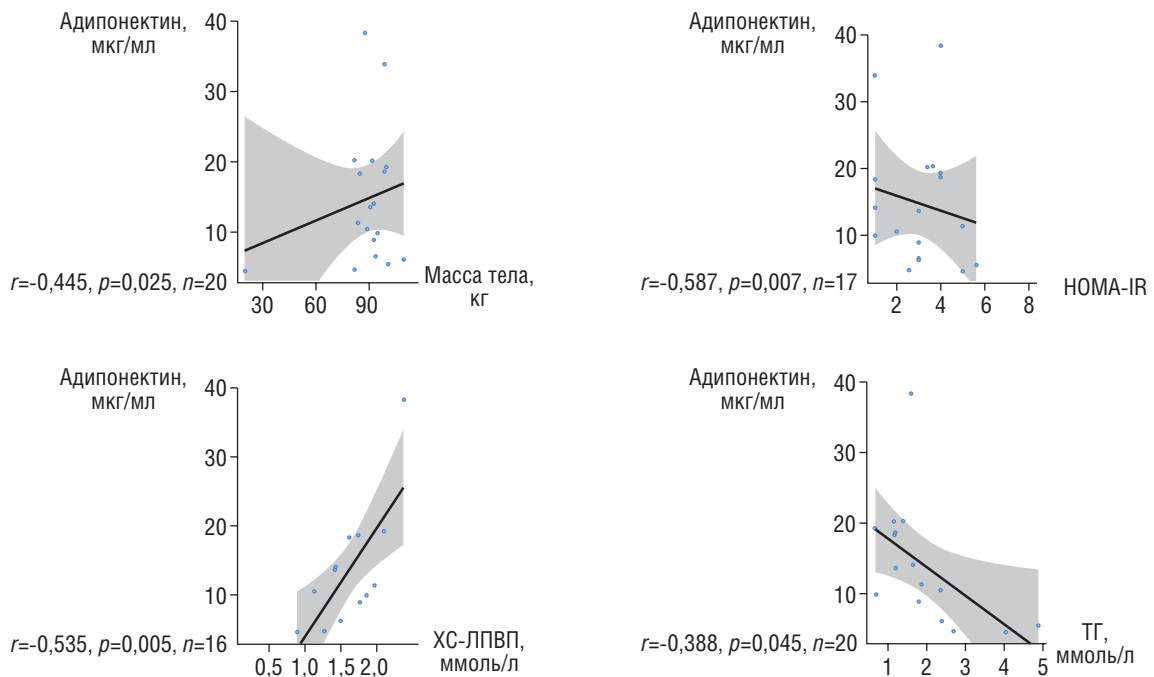
Показатель	Исходно ( $n=28$ ), Me, IQR	Через 3 мес ( $n=25$ ), Me, IQR, $p$	Через 6 мес ( $n=19$ ), Me, IQR, $p$
ХС общий, ммоль/л	5,65; 1,74	4,9; 1,7; 0,012	5,4; 1,4; 0,028
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,16; 1,49	2,56; 1,06; 0,191	2,52; 0,74; 0,033
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,48; 0,45	1,58; 0,49; 0,015	1,50; 0,50; 0,043
ТГ, ммоль/л	1,6; 1,26	1,55; 1,13; 0,002	1,25; 0,88; 0,005

**Таблица 3.** Сравнительный анализ липидного профиля у пациентов 2-й группы

Показатель	Исходно (n=23), Me, IQR	Через 3 мес (n=21), Me, IQR, p	Через 6 мес (n=19), Me, IQR, p
ХС общий, ммоль/л	5,35; 1,33	5,25; 1,25; 0,302	5,20; 1,33; 0,122
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,13; 0,87	3,09; 0,99; 0,493	2,81; 1,19; 0,602
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,42; 0,45	1,43; 0,61; 0,224	1,43; 0,60; 0,960
ТГ, ммоль/л	1,6; 0,94	1,8; 1,0; 0,943	1,4; 1,13; 0,674



**Рис. 5.** Корреляционная взаимосвязь уровня адипонектина с массой тела, индексом HOMA-IR, уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в 1-й группе



**Рис. 6.** Корреляционная взаимосвязь уровня адипонектина с массой тела, индексом HOMA-IR, уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) во 2-й группе

ного профиля, реализуется посредством увеличения уровня высокомолекулярного адипонектина на фоне добавления эмпаглифлозина к терапии.

## Заключение

В результате проведенного нами исследования при сравнительной оценке двух групп пациентов с СД2 и ожирением, наблюдаемых на протяжении 6 мес, в группе комбинированной терапии метформином с эмпаглифлозином установлены наиболее значимые изменения, такие как снижение массы тела, инсулинорезистентности (индекс HOMA-IR), увеличение маркера метаболического здоровья высокомолекулярного адипонектина и улучшение показателей липидного профиля. Мы полагаем, что, возможно, влияние эмпаглифлозина на изучаемые параметры реализуется опосредованно через действие адипонектина за счет взаимосвязи с его рецепторами, расположенными в мышечной и жировой тканях и печени. Кроме того, адипонектин посредством переносчика GLUT4 также способствует улучшению показателей жирового обмена. Таким образом, все вышеперечисленное можно рассматривать

с позиции профилактики развития дислипидемии у пациентов с СД2 и ожирением. Полученные данные согласуются с положительной статистически значимой динамикой улучшения чувствительности к инсулину и увеличения уровня высокомолекулярного адипонектина.

В настоящее время активно изучается патогенез влияния адипонектина на показатели липидного обмена. По результатам нашего исследования, в 1-й группе через 6 мес на фоне увеличения уровня адипонектина отмечено снижение уровня общего ХС, ХС-ЛПНП, ТГ и увеличение уровня ХС-ЛПВП. Обращают на себя внимание статистически значимые корреляционные взаимосвязи в 1-й группе: положительная – между уровнем адипонектина и ХС-ЛПВП и отрицательная – между уровнем адипонектина и ТГ.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают клинически значимые негликемические эффекты эмпаглифлозина на ключевые параметры жирового обмена, что доказывает целесообразность более активного применения в клинической практике препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа для коррекции метаболических нарушений у пациентов с СД2 и ожирением.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мишарова Алина Павловна (Alina P. Misharova)\*** – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения ФГБУ «НМИЦ ТПМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: gggalinamish@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5816-3476>

**Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov)** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

**Кондратьева Лариса Васильевна (Larisa V. Kondratieva)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: kondratiev88@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9960-524X>

**Короткова Татьяна Николаевна (Tatyana N. Korotkova)** – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Российская Федерация

E-mail: tntisha@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Oldridge N.B., Stump T.E., Nothwehr F.K., Clark D.O. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults // J. Clin. Epidemiol. 2001. Vol. 54, N 9. P. 928–934. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00350-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00350-x)
2. Дралкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Москва, 2021. 174 с.
3. Резолюция промежуточного совещания экспертного совета по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 182–185. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004156-61>
4. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, N 22. P. 2117–2128. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
5. Zoghi G., Shahbazi R., Mahmoodi M. et al. Prevalence of metabolically unhealthy obesity, overweight, and normal weight and the associated risk factors in a southern coastal region, Iran (the PERSIAN cohort study): a cross-sectional study // BMC Public Health. 2021. Vol. 21, N 1. P. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12107-7>

6. Goday A., Calvo E., Vázquez L.A., Caveda E., Margallo T., Catalina-Romero C. et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study // BMC Public Health. 2016. Vol. 16, N 1. P. 248. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2921-4>

7. Кытикова О.Ю., Антонок М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 4. С. 9–14. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9578>

8. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease // J. Clin. Invest. 2017. Vol. 127. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI92035>

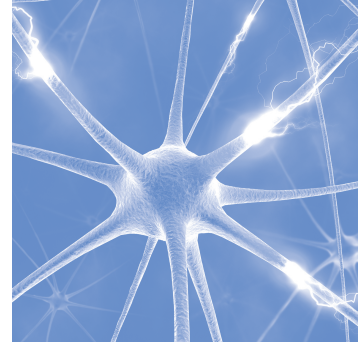
9. Henstridge D.C., Abildgaard J., Lindegaard B., Febbraio M.A. Metabolic control and sex: a focus on inflammatory-linked mediators // Br. J. Pharmacol. 2019. Vol. 176, N 21. P. 4193–4207. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14642>

\* Автор для корреспонденции

10. Laursen T.L., Hagemann C.A., Wei C., Kazankov K., Thomsen K.L., Knop F.K. et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease – from pathophysiology to clinical effects // *World J. Hepatol.* 2019. Vol. 11, N 2. P. 138–149. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i2.138>
11. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferra Y. et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 786. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
12. Bruce C.R., Mertz V.A., Heigenhauser G.J.F., Dyck D.J. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. P. 3154–3160. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3154>
13. Maeda N., Shimomura I., Kishida K. et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8, N 7. P. 731–737. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm724>
14. Jung T.W., Choi H.Y., Lee S.Y. et al. Salsalate and adiponectin improve palmitate-induced insulin resistance via inhibition of selenoprotein P through the AMPK-FOXO1α pathway // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 6. Article ID e66529. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066529>
15. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation // *J. Lipid Res.* 2005. Vol. 46, N 7. P. 1369–1379. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M400373-JLR200>
16. Qiao L., Kinney B., Schaack J., Shao J. Adiponectin inhibits lipolysis in mouse adipocytes // *Diabetes.* 2011. Vol. 60, N 5. P. 1519–1527. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-1017>
17. Miller R.A., Chu Q., Le Lay J. et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB 1-AMPK signaling // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. P. 2518–2528. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI45942>
18. Тянянский Д.А., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов // *Ожирение и метаболизм.* 2021. Т. 18, № 2. С. 103–111. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12754>
19. Al-Hamodi Z., Al-Habouri M., Al-Meerri A., Saif-Ali R. Association of adipokines, Leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. Vol. 6, N 1. P. 99. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99>
20. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия // *Ожирение и метаболизм.* 2020. Т. 17, № 1. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9759>
21. Xiang Y., Zhou W., Duan X. et al. Metabolic syndrome, and particularly the hypertriglyceridemic-waist phenotype, increases breast cancer risk, and adiponectin is a potential mechanism: a case-control study in Chinese women // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020. Vol. 10. P. 905. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00905>
22. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Зилов А.В. и др. Какие новые возможности для клинической практики открывает исследование VERIFY и какова его ценность для пациентов с впервые выявленным СД2 типа? Совместное заключение по итогам экспертного совета. 6 ноября 2019 г. // *Сахарный диабет.* 2020. Т. 23, № 1. С. 106–110. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12404>
23. Ridderstråle M., Andersen K.R., Zeller C., Kim G., Woerle H.J., Broedl U.C. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. Vol. 2. P. 691–700. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2)
24. Gallo L.A., Wright E.M., Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015. Vol. 12. P. 78–89. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164114561992>
25. Astapova O., Leff T. Adiponectin and PPARγ: cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism // *Vitam. Horm.* 2012. Vol. 90. P. 143–162. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398313-8.00006-3>
26. Yari beygi H., Maleki M., Reiner Z., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Mechanistic view on the effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism in diabetic milieu // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. P. 6544. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216544>
1. Oldridge N.B., Stump T.E., Nothwehr F.K., Clark D.O. Prevalence and outcomes of comorbid metabolic and cardiovascular conditions in middle- and older-age adults. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54 (9): 928–34. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00350-x](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00350-x)
2. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., et al. Obesity: assessment and management of patients. Moscow, 2021: 174 p. (in Russian)
3. The interim experts' council resolution on the EMPA-REG OUTCOME trial issues. *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus].* 2016; 19 (2): 182–5. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM2004156-61> (in Russian)
4. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (2): 2117–28. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
5. Zoghi G., Shahbazi R., Mahmoodi M., et al. Prevalence of metabolically unhealthy obesity, overweight, and normal weight and the associated risk factors in a southern coastal region, Iran (the PERSIAN cohort study): a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2021; 21 (1): 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12107-7>
6. Goday A., Calvo E., Vázquez L.A., Caveda E., Margallo T., Catalina-Romero C., et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health.* 2016; 16 (1): 248. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2921-4>
7. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2018; 15 (4): 9–14. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9578> (in Russian)
8. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017; 127: 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
9. Henstridge D.C., Abildgaard J., Lindegaard B., Febrario M.A. Metabolic control and sex: a focus on inflammatory-linked mediators. *Br J Pharmacol.* 2019; 176 (21): 4193–207. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14642>
10. Laursen T.L., Hagemann C.A., Wei C., Kazankov K., Thomsen K.L., Knop F.K., et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease – from pathophysiology to clinical effects. *World J Hepatol.* 2019; 11 (2): 138–49. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i2.138>
11. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferra Y., et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 786. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
12. Bruce C.R., Mertz V.A., Heigenhauser G.J.F., Dyck D.J. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. *Diabetes.* 2005; 54: 3154–60. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3154>
13. Maeda N., Shimomura I., Kishida K., et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002; 8 (7): 731–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm724>
14. Jung T.W., Choi H.Y., Lee S.Y., et al. Salsalate and adiponectin improve palmitate-induced insulin resistance via inhibition of selenoprotein P through the AMPK-FOXO1α pathway. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66529. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066529>
15. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation // *J Lipid Res.* 2005; 46 (7): 1369–79. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M400373-JLR200>
16. Qiao L., Kinney B., Schaack J., Shao J. Adiponectin inhibits lipolysis in mouse adipocytes. *Diabetes.* 2011; 60 (5): 1519–27. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-1017>
17. Miller R.A., Chu Q., Le Lay J., et al. Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB 1-AMPK signaling. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2518–28. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI45942>
18. Тянянский Д.А., Денисенко А.Д. The influence of adiponectin on carbohydrates, lipids, and lipoproteins metabolism: analysis of signaling mechanisms. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2021; 18 (2): 103–11. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12754> (in Russian)
19. Al-Hamodi Z., Al-Habouri M., Al-Meerri A., Saif-Ali R. Association of adipokines, Leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab. Syndr.* 2014; 6 (1): 99. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99>
20. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2020; 17 (1): 48–55. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9759> (in Russian)
21. Xiang Y., Zhou W., Duan X., et al. Metabolic syndrome, and particularly the hypertriglyceridemic-waist phenotype, increases breast cancer risk, and adiponectin is a potential mechanism: a case-control study in Chinese women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 10: 905. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00905>
22. Шестакова М.В., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Зилов А.В., et al. What are new opportunities for clinical practice the VERIFY study opens and which values for native diabetes patients? Joint conclusion on the advisory board results. November 6, 2019. *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus].* 2020; 23 (1): 106–10. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12404> (in Russian)
23. Ridderstråle M., Andersen K.R., Zeller C., Kim G., Woerle H.J., Broedl U.C. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 691–700. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2)
24. Gallo L.A., Wright E.M., Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 78–89. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164114561992>
25. Astapova O., Leff T. Adiponectin and PPARγ: cooperative and interdependent actions of two key regulators of metabolism. *Vitam Horm.* 2012; 90: 143–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398313-8.00006-3>
26. Yari beygi H., Maleki M., Reiner Z., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Mechanistic view on the effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism in diabetic milieu. *J Clin Med.* 2022; 11: 6544. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216544>

## REFERENCES

# Оценка возможностей прогнозирования персистирующего и рецидивирующего течения болезни Иценко–Кушинга



Андреева А.В.<sup>1</sup>,  
Анциферов М.Б.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», 127644, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Болезнь Иценко–Кушинга (БИК) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное гиперсекрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) доброкачественной опухолью гипофиза, в основе клинической картины которого лежит синдром эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). «Золотым стандартом» лечения БИК считается нейрохирургическая операция. В четверти всех случаев оперативное пособие не приводит к развитию лабораторной и клинической ремиссии, что позволяет говорить о персистирующем течении заболевания. При возвращении клинической и лабораторной картины говорят о рецидивирующем течении заболевания. Выявление предикторов персистирующего или рецидивирующего течения заболевания служит этапом прогнозирования и определения алгоритма ведения пациента.

**Цель** исследования – разработать и оценить прогностическую модель риска развития персистирующего и рецидивирующего течения БИК.

**Материал и методы.** Выполнено проспективное когортное исследование с участием 146 пациентов с подтвержденной БИК. Всем пациентам был проведен анализ активности ЭГ в предоперационном и послеоперационном периоде (на 3–5-й день после операции) с определением кортизола в крови, кортизола в слюне в 23:00, свободного кортизола в суточной моче (СКМ), АКТГ, а также степени снижения уровня данных гормонов относительно дооперационного уровня. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на 3 группы в соответствии со статусом заболевания. В 1-ю группу ( $n=72$ ; 49,3%) включены больные, у которых была диагностирована стойкая ремиссия заболевания. Во 2-й группе у пациентов было персистирующее течение заболевания ( $n=38$ ; 26%), 3-ю группу ( $n=36$ ; 24,7%) составили пациенты с рецидивирующим течением заболевания.

**Результаты.** Для выявления наиболее значимых предикторов персистирования и рецидивирования были применены алгоритмы пошагового включения/исключения ковариат и алгоритм анализа ковариат по всем возможным подмножествам в моделях логистической регрессии. При оценке риска персистирования были выявлены статистически значимые различия между АКТГ, СКМ, кортизолом в крови после хирургического вмешательства по сравнению с исходными ( $p<0,001$ ), а также степени их снижения ( $p<0,001$ ). При снижении отношения АКТГ, СКМ, кортизола в крови менее чем на 50% риск персистирования БИК был максимально вероятен. Биохимические показатели контроля как дооперационного, так и послеоперационного периода не определили риск рецидива БИК.

**Заключение.** У пациентов с БИК факторы риска персистенции и рецидива значительно различаются. К наиболее достоверным факторам риска персистирования относится снижение уровня АКТГ,

## Ключевые слова:

болезнь Иценко–Кушинга; эндогенный гиперкортицизм; персистирующее течение; рецидивирующее течение; моделирование; прогнозирование



СКМ и кортизола в крови относительно дооперационного периода. Факторы риска рецидива не определены. Использование определенной модели прогнозирования БИК необходимо для определения индивидуальной стратегии наблюдения за пациентами.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Андреева А.В., Анциферов М.Б. Оценка возможностей прогнозирования персистирующего и рецидивирующего течения болезни Иценко–Кушинга // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 16–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-16-26>

**Статья поступила в редакцию** 28.01.2024. **Принята в печать** 26.02.2024.

## Assessment of possibilities for predicting persistent and recurrent course of Cushing's disease

Andreeva A. V.<sup>1</sup>,  
Antsiferov M. B.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital name of V.V. Veresaev, Moscow Health Department, 127644, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Endocrinological Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Cushing's disease (CD) is a severe neuroendocrine disease caused by hypersecretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by a pituitary tumor with clinical symptoms of endogenous hypercortisolism (EH). The «gold standard» of treatment CD is neurosurgery. In a quarter of all cases, surgical treatment does not lead to the development of laboratory and clinical remission, which suggests a persistent course of the disease. When the clinical and laboratory picture returns, it's recurrence of the disease. Identification of predictors of persistent or recurrent course of the disease is the stage of forecasting and determining an algorithm for patient management.

**Aim.** To develop and evaluate a prognostic model of the risk of developing persistent and recurrent CD.

**Material and methods.** A prospective cohort study was conducted among 146 patients with confirmed CD. All patients underwent an analysis of EH activity in the preoperative and postoperative period. We analyzed blood cortisol (nmol/l), salivary cortisol at 23:00 (nmol/l), free cortisol in 24-hour urinary free cortisol (UFC, nmol/day), ACTH (pg/ml), and the degree of reduction of these hormones relative to the preoperative level was determined. All patients were divided into three groups according to disease status. The first group of patients ( $n=72$ ; 49.3%) consisted of patients who were diagnosed with stable remission of CD. The second group of patients had persistent disease ( $n=38$ ; 26%). The third group ( $n=36$ ; 24.7%) consisted of patients with recurrent disease.

**Results.** To identify the most significant predictors of persistence and relapse, algorithms for stepwise inclusion/exclusion of covariates and an algorithm for analyzing covariates for all possible subsets in logistic regression models were applied. When assessing the risk of persistence, statistically significant differences were identified in ACTH, UFC, and blood cortisol after surgery compared to baseline ( $p<0.001$ ), as well as the degree of their reduction ( $p<0.001$ ). When the ratio of ACTH, UFC, and blood cortisol decreased by less than 50%, the risk of persistence of CD was most likely. Biochemical control parameters in both the preoperative and postoperative periods did not determine the risk of recurrence of CD.

**Conclusion.** Risk factors for persistence and recurrence vary significantly in patients with CD. The most reliable risk factors for persistence are a decrease in the levels of ACTH, UFC and blood cortisol relative to the preoperative period. Risk factors for relapse have not been determined. The use of a specific CD prediction model is necessary to determine an individual patient monitoring strategy.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Andreeva A.V., Antsiferov M.B. Assessment of possibilities for predicting persistent and recurrent course of Cushing's disease. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 16–26. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-16-26> (in Russian)

**Received** 28.01.2024. **Accepted** 26.02.2024.

### Keywords:

Cushing disease;  
endogenous  
hypercortisolism;  
persistent course;  
recurrent course;  
modelling;  
prediction

**Б**лезнь Иценко–Кушинга (БИК) – тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное гиперсекрецией аденокортикотропного гормона (АКТГ) доброкачественной опухолью гипофиза, в основе клинической картины которого лежит синдром эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). БИК – достаточно редкое заболевание, на его долю приходится 4–8% всех гормонально-активных опухолей гипофиза [1, 2]. Однако актуальность его изучения с каждым годом становится очевидной в связи с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, обусловленных гиперкортицизмом. Уровень смертности при отсутствии лечения в 1,7–4 раза выше, чем в общей популяции, а 5-летняя выживаемость составляет лишь 50%. Летальность вследствие ЭГ скрывается под маской острых сердечно-сосудистых катастроф (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболические осложнения), поэтому основное заболевание порой остается нераспознанным [1–3]. «Золотым стандартом» лечения БИК считается нейрохирургическая операция, позволяющая достичь ремиссии [3–6]. Однако результаты опубликованных работ различных исследовательских центров показали, что на долю ремиссии после успешной операции приходится 70–90% в случаях удаления микроаденом и 50–65% у пациентов с макроаденомами [5–8]. Почти в 1/4 всех случаев оперативное пособие не приводит к развитию лабораторной и клинической ремиссии, что позволяет говорить о персистирующем течении заболевания.

БИК рецидивирует у ~14% пациентов (5–21%) в интервале от 3 мес до 13 лет (в среднем в течение 4,5 года) от начала заболевания [5, 8–10]. При этом 50% рецидивов возникают в течение 3–5 лет после проведенной операции [9–11]. Однако возможны и поздние рецидивы после 10-летней ремиссии. Ввиду частого развития персистирования и рецидивирования заболевания не менее важными остаются вопросы назначения второй и третьей линии терапии (лучевые методы лечения, медикаментозная терапия, повторное нейрохирургическое вмешательство) [6, 7, 12]. Последнее 5-летие посвящено решению вопроса о прогнозировании риска персистирования и рецидивирования БИК. В отличие от персистирования заболевания, для признания заболевания рецидивирующим (называемым «истинным рецидивом») необходимо наличие подтвержденной после операции ремиссии от нескольких месяцев до нескольких лет, на фоне которой вновь развивается симптомокомплекс клинических проявлений или лабораторная картина ЭГ. Раннее выявление персистирующего или рецидивирующего течения заболевания определяет лечебную тактику. В зависимости от возможностей прогнозирования может быть определен алгоритм ведения пациента: сроки и интервалы контроля, подготовка и выбор второго этапа лечения.

**Цель** исследования – разработать и оценить прогностическую модель риска развития персистирующего и рецидивирующего течения БИК для планирования оптимальной лечебной и наблюдательной тактики.

## Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с участием 146 пациентов с подтвержденной БИК.

**Критерии включения:** мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с подтвержденным диагнозом БИК, подписанное информированное согласие.

**Критерии невключения:** возраст младше 18 и старше 80 лет; состояния, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии; клинически значимые отклонения в биохимическом и общеклиническом анализах крови; отказ от подписания информированного согласия.

Исследование проводили на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации. Анализировали возрастные и гендерные факторы, в том числе возраст манифестации заболевания, длительность болезни, особенности роста опухоли гипофиза, лабораторные показатели активности ЭГ как на дооперационном, так и на послеоперационном этапе.

## Методы исследования

Все пациенты были обследованы в общеклиническом режиме.

В качестве специфической лабораторной диагностики был проведен контроль активности ЭГ в пред- и послеоперационном периоде (на 3–5-й день после операции). Исследуемые показатели: кортизол в крови, кортизол в слюне в 23:00, свободный кортизол в суточной моче (СКМ), АКТГ.

Для визуализации опухоли проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием для оценки расположения, размера аденомы или структуры ткани гипофиза.

Степень снижения гормонов (кортизола крови, свободного кортизола суточной мочи и АКТГ) относительно дооперационного уровня вычисляли по формуле:

$$(X/Y - 1) \times 100,$$

где  $X$  – уровень исследуемых показателей после вмешательства;  $Y$  – уровень исследуемых показателей до вмешательства. Исследуемыми показателями были определены кортизол крови, свободный кортизол суточной мочи и АКТГ.

## Протокол исследования

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, согласно критериям включения, были разделены на 3 группы в соответствии со статусом заболевания. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным показателям лабораторного и инструментального контроля активности ЭГ в период манифестации.

В 1-ю группу пациентов ( $n=72$ ; 49,3%) включили больных, у которых была диагностирована стойкая ремиссия заболевания. Во 2-й группе пациентов было персистирующее течение заболевания, которое подтверждено отсутствием лабораторной ремиссии после проведенной операции или иной терапии ( $n=38$ ; 26%); 3-ю группу ( $n=36$ ; 24,7%) составили пациенты с рецидивирующим течением заболевания, подтвержденным возвратом клинической и лабораторной активности ЭГ, что потребовало назначения следующего этапа лечения.

## Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio (пакеты tidyverse, googlesheets4, tidymodels, rstatix, equatiomatic).

**Таблица 1.** Сравнение клинических характеристик пациентов с персистирующим течением заболевания и пациентов в ремиссии

Переменные	Пациенты с персистирующим течением заболевания (n=38)	Пациенты с заболеванием в стадии ремиссии (n=72)	p
Пол:			0,2
– женщины, абс. (%)	34 (89)	58 (81)	–
– мужчины, абс. (%)	4 (11)	14 (19)	–
Возраст пациента, годы	36 (28; 52)	40 (36; 45)	0,4
Размер опухоли до операции, мм	7,0 (5,0; 10,8)	8,4 (4,0; 12,0)	0,5
АКТГ до операции, нг/л	74 (46; 97)	76 (51; 91)	0,9
АКТГ послеоперационный, нг/л	57 (39; 71)	24 (13; 36)	<0,001
СКМ до операции, нмоль/л	937 (687; 1,240)	972 (814; 1,310)	0,6
СКМ послеоперационный, нмоль/л	767 (542; 987)	349 (244; 516)	<0,001
Кортизол в слюне до операции, нмоль/л	19 (14; 25)	18 (15; 22)	0,7
Кортизол в крови до операции, нмоль/л	956 (711; 1,084)	876 (645; 1,074)	0,4
Кортизол в крови после операции, нмоль/л	647 (478; 886)	262 (160; 422)	<0,001
Отношение АКТГ, %	-18 (-34; -13)	-66 (-77; -55)	<0,001
Отношение СКМ, %	-22 (-33; -11)	-68 (-76; -58)	<0,001
Отношение кортизола крови, %	-24 (-39; -15)	-69 (-83; -55)	<0,001

Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова, анализа значений асимметрии, эксцесса, построением графиков qqplot и гистограмм распределения. При изложении результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ) или как медиана ( $Me$ ), 25-й и 75-й процентиль, номинальные показатели  $n$  (%). Для изучения связи между переменными использовалась корреляция Спирмена. Для построения модели риска применялась логистическая регрессия с алгоритмом пошагового включения/исключения ковариат и алгоритмом анализа ковариат по всем возможным подмножествам. Качество построенной модели оценивали с помощью информационного критерия Акаике (AIC).

При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости  $<0,05$ .

## Результаты

В исследовании проведен анализ данных 146 пациентов. Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 53 года. По ретроспективным и текущим данным на основании анамнеза, особенностей клинической и лабораторной картины были выделены варианты течения заболевания. Были зафиксированы пациенты с положительным результатом лечения в виде стойкой ремиссии заболевания ( $n=72$ ; 49,3%). В случае отсутствия радикального эффекта после проведенного I или II этапа терапии подразумевалось персистирующее течение заболевания ( $n=38$ ; 26%). В случае возникновения

рецидива после ремиссии вследствие проведенного лечения заболевание расценивалось как рецидивирующее ( $n=36$ ; 24,7%).

### Клиническая характеристика группы с персистирующим течением заболевания

В табл. 1 приводится сравнение клинических характеристик пациентов с персистирующим течением заболевания и пациентов в ремиссии. Группы в основном не различались по основным клиническим характеристикам. Статистически значимые различия между группами были получены по АКТГ, СКМ, кортизолу в крови после хирургического вмешательства по сравнению с исходными ( $p<0,001$ ). В группе персистирования послеоперационные показатели АКТГ, СКМ и кортизола в крови были значимо выше по сравнению с послеоперационными показателями в группе ремиссии.

В связи с полученными статистическими различиями оценена степень снижения данных исследуемых показателей (АКТГ, СКМ, кортизол в крови) по указанной формуле. Были получены статистически значимые различия и степени снижения гормонов после операции относительно дооперационного уровня. В группе персистирования медиана снижения отношения АКТГ составила 18% (-34; -13), СКМ 22% (-33; -11), кортизола в крови 24% (-39; -15) ( $p<0,001$ ). В группе ремиссии относительные показатели снижения составили 66% (-77; -55), 68% (-76; -58) и 69% (-83; -55) ( $p<0,001$ ) соответственно.

### Клиническая характеристика группы с рецидивирующим течением заболевания

В табл. 2 приводится сравнение клинических характеристик пациентов с рецидивированием и пациентов в ремиссии.

**Таблица 2.** Сравнение клинических характеристик пациентов с рецидивирующим течением заболевания и пациентов в ремиссии

Переменные	Пациенты с рецидивирующим течением заболевания (n=36)	Пациенты с заболеванием в стадии ремиссии (n=72)	p
Пол:			0,8
– женщины, абс. (%)	30 (83)	58 (81)	
– мужчины, абс. (%)	6 (17)	14 (19)	
Возраст пациентов, годы	40 (34; 50)	40 (36; 45)	0,7
Размер опухоли до операции, мм	10 (6; 12)	8,4 (4,0; 12,0)	0,3
АКТГ до операции, нг/л	67 (48; 91)	76 (51; 91)	0,7
АКТГ послеоперационный, нг/л	22 (16; 30)	24 (13; 36)	>0,9
СКМ до операции, нмоль/л	950 (684; 1,386)	972(814; 1,310)	0,3
СКМ послеоперационный, нмоль/л	283 (235; 365)	349 (244; 516)	0,04
Кортизол в слюне до операции, нмоль/л	17 (12; 24)	18 (15; 22)	0,6
Кортизол в крови до операции, нмоль/л	936 (666; 1,084)	876 (645; 1,074)	0,5
Кортизол в крови после операции, нмоль/л	257 (197; 372)	262 (160; 422)	>0,9
Отношение АКТГ, %	-69 (-73; -58)	-66 (-77; -55)	0,8
Отношение СКМ, %	-68 (-76; -62)	-68 (-76; -58)	0,5
Отношение кортизол крови, %	-70 (-78; -60)	-69 (-83; -55)	>0,9

Группы в основном не различались по основным клиническим характеристикам. Статистически значимые различия наблюдались только в уровне послеоперационного СКМ, значение которого было ниже в группе рецидива.

#### Моделирование данных у пациентов с персистирующим течением заболевания

Для выявления наиболее значимых предикторов персистирования были применены алгоритмы пошагового включения/исключения ковариат и алгоритм анализа ковариат по всем возможным подмножествам в моделях логистической регрессии. Для каждого предиктора были определены отношение шансов (ОШ), 95% доверительные интервалы (ДИ) и значения *p*.

Построение алгоритма пошагового включения/исключения ковариат применялось к тем исследуемым предикторам, которые значимо улучшали модель. Включение/исключение каждого нового предиктора продолжалось до момента, пока оно не перестало давать значимое улучшение модели. Таким образом, были получены те предикторы, совокупность которых влияет на достоверность модели прогнозирования заболевания.

При построении алгоритма анализа ковариат по всем подмножествам были рассмотрены все возможные комбинации предикторов, которые были учтены при построении моделей. Из построенных моделей выбрана та, которая сочетала в себе показатели, оказывающие наибольшее влияние. Однако при применении данного алгоритма выявление наилучшей ста-

тистической модели не всегда свидетельствует о получении лучшего результата для практического применения.

В табл. 3 представлены наилучшие статистические модели, в которых были выявлены предикторы, оказывающие самое большое влияние на риск персистирующего течения заболевания. В 2 моделях выявлено значимое влияние 3 предикторов: отношения АКТГ, СКМ и кортизола в крови. Исходя из этого была построена модель только с указанными показателями, которая показала статистически значимые результаты по всем этим предикторам. Кроме отношения гормонов, влияние на риск персистирования оказывали послеоперационные показатели кортизола в крови и уровня АКТГ.

Статистически не значимыми, но обращающими на себя внимание в плане возможности практического применения стали такие предикторы, как пол пациентов, размер опухоли до операции, возраст манифестации заболевания, кортизол в слюне в 23:00. При анализе совокупности данных факторов наиболее эффективной оказалась пошаговая модель, в которой выявлен больший риск персистирования у мужчин, с незначительным снижением АКТГ после операции и большим размером опухоли.

При анализе всех моделей логистической регрессии статистически значимое изменение отношения АКТГ, СКМ и кортизола в крови определяло риск персистирования. Поэтому следующим этапом работы с полученными данными стало определение практической значимости степени снижения их отношений для оценки риска персистирования.

Таблица 3. Модели логистической регрессии риска персистирующего течения заболевания

Показатель	Модель по подмножествам			Пошаговая модель			Модель с наиболее значимыми предикторами		
	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Предиктор									
Пол:	-	-	0,15	-	-	0,2	-	-	-
- женщины	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- мужчины	11,4	0,48-1,459	-	12,0	0,38-1,013	-	-	-	-
Возраст пациента, годы	0,99	0,85-1,13	0,8	-	-	-	-	-	-
АКТГ послеоперационный, нг/л	0,94	0,85-1,02	0,13	0,91	0,81-0,98	<b>0,015</b>	-	-	-
СКМ до операции, нмоль/л	1,00	1,00-1,01	>0,9	-	-	-	-	-	-
СКМ после операции, нмоль/л	1,00	0,98-1,01	0,8	-	-	-	-	-	-
Кортизол в крови до операции, нмоль/л	1,01	1,00-1,01	<b>0,044</b>	-	-	-	-	-	-
Кортизол в крови после операции, нмоль/л	0,99	0,97-1,00	0,053	-	-	-	-	-	-
Отношение АКТГ, %	0,94	0,84-1,00	0,063	0,93	0,82-0,99	<b>0,018</b>	0,90	0,83-0,95	<b>&lt;0,001</b>
Отношение СКМ, %	0,95	0,83-1,13	0,5	0,92	0,82-0,99	<b>0,023</b>	0,95	0,89-1,00	<b>0,041</b>
Отношение кортизола крови, %	-	-	-	0,87	0,70-0,95	<b>&lt;0,001</b>	0,90	0,81-0,96	<b>&lt;0,001</b>
Размер опухоли до операции, мм	-	-	-	1,17	0,92-1,85	0,3	-	-	-
Кортизол слюны до операции, нмоль/л	-	-	-	0,86	0,61-1,13	0,3	-	-	-
AIC	40,4			32,3			34,0		

На рис. 1 показано, что риск персистирования достоверно увеличивается, если отношение АКТГ снижается менее чем на 50% ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные данные были получены при определении отрезной точки снижения отношения СКМ и кортизола в крови (рис. 2 и 3).

Снижение отношений СКМ и кортизола в крови менее чем на 50% также демонстрирует высокий риск персистирования заболевания ( $p < 0,001$ ).

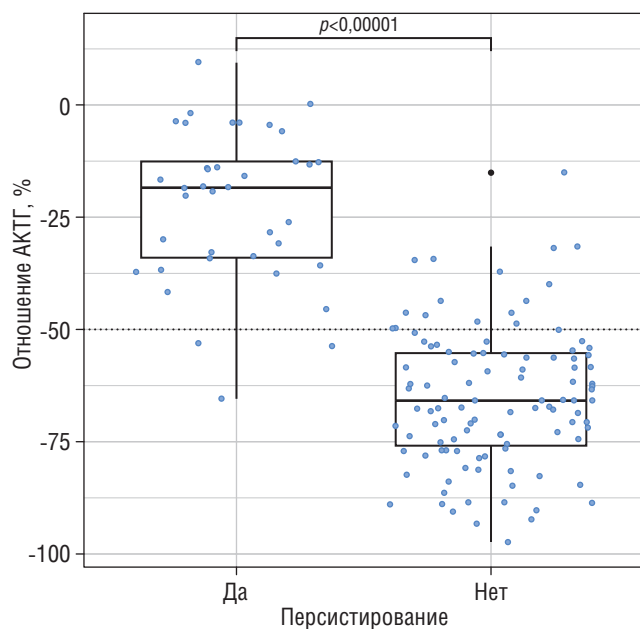
#### Моделирование данных у пациентов с рецидивирующим течением заболевания

Методы оценки моделей риска рецидивирования были аналогичны применявшимся при моделировании риска персистирования. Однако при многофакторном моделировании получить статистически значимые модели не удалось. При

моделировании однофакторных моделей была получена прямая зависимость риска рецидива от размера опухоли. Для оценки практической значимости выборка была разделена по медиане размера опухоли в дооперационном периоде, которая составила 8 мм. При помощи однофакторной модели логистической регрессии было выявлено, что при опухоли >8 мм относительный риск рецидивирующего течения заболевания значимо повышался и составлял ОШ=2,2 (1; 5,02),  $p=0,04$ .

#### Обсуждение

В настоящее время нейрохирургическое вмешательство рассматривается как «золотой стандарт» лечения БИК [13–15], определены ресурсы терапии второй и третьей линии [15]. На этом фоне наиболее актуальным остается вопрос прогнозирования рисков рецидива и персистирования [13–15]. Частота



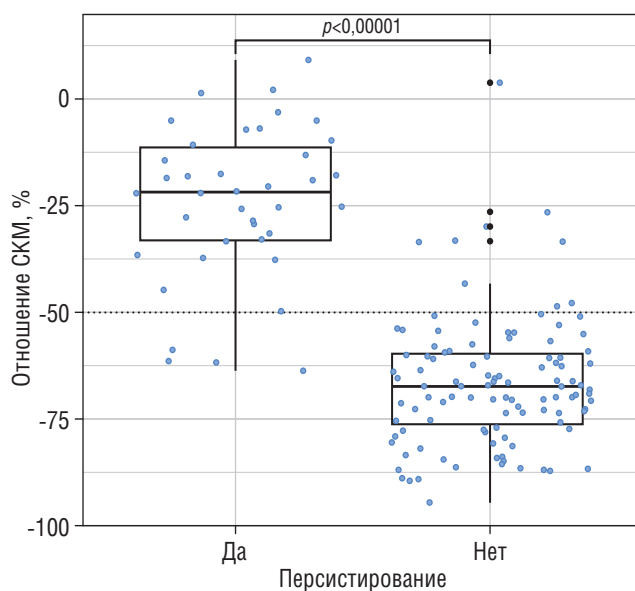
**Рис. 1.** Отношение аденокортикотропного гормона (АКТГ) при оценке риска персистенции

долгосрочных рецидивов колеблется от 3 до 46% в зависимости от метода оценки и продолжительности наблюдения [16, 17]. Определение факторов, предсказывающих ремиссию, персистенцию или рецидив, может повлиять на раннее послеоперационное ведение пациента [18]. Задача определения предикторов персистирующего и рецидивирующего течения БИК ставилась в работах ряда авторов [13, 17, 19–21].

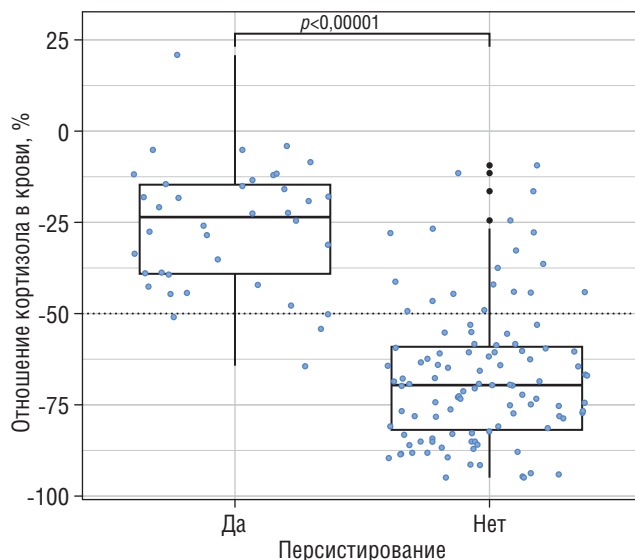
Персистирующее течение БИК подтверждает отсутствие ответа на проведенное нейрохирургическое лечение, т.е. отражает наличие остаточной АКТГ-секретирующей ткани аденомы. При успешном удалении аденомы длительное подавление активности кортикотрофов за счет гиперкортицизма может проявиться клинической картиной гипокортицизма. Клинический и лабораторный послеоперационный гипокортицизм можно трактовать как признак радикально проведенного оперативного лечения [17, 21, 22].

Поэтому большинство стратегий контроля персистирующего течения строится на определении уровня послеоперационного кортизола в крови и моче [14, 17, 21, 22]. К ним относятся оценка степени выраженности послеоперационного гипокортицизма путем измерения исходного уровня кортизола в сыворотке крови [18, 22–24] или после подавления дексаметазоном [25] либо лоперамидом [26, 27]. Также используется стимуляция десмопрессином [26] или метирапоном [28]. Разнообразие протоколов функциональных тестов и нахождения в каждом из них своих cut-off точек усложняет сравнение этих тестов и их применение.

Концепция о том, что неопределяемый низкий уровень кортизола в сыворотке крови в 09:00 после операции лучше всего предсказывает длительную ремиссию заболевания, получила признание после исследования Traйner и соавт. [18]. У 20 из 48 пациентов, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию по поводу БИК, уровень кортизола в 9:00 после операции был  $<1,8$  мкг/дл ( $<50$  нмоль/л) [18]. При наблюдении в течение 40 мес БИК не рецидивировала ни клинически, ни биохимически [18]. В исследовании С. Dai



**Рис. 2.** Отношение свободного кортизола в суточной моче (СКМ) при оценке риска персистенции



**Рис. 3.** Отношение кортизола в крови при оценке риска персистенции

и соавт. [13] риск персистенции и рецидива определялся с помощью таких факторов, как количество операций, проведенных нейрохирургом, продолжительность заболевания, инвазия опухоли и ее размер, предоперационная концентрация АКТГ [13, 24]. Более низкая частота немедленной послеоперационной ремиссии была связана с многократными оперативными попытками, большим размером опухоли и ее инвазией в кавернозный синус, длительностью заболевания и высоким предоперационным уровнем АКТГ. Не было обнаружено связи между непосредственными исходами и возрастом, полом, индексом массы тела, предоперационным уровнем утреннего кортизола или свободного кортизола в суточной моче.

Результаты многомерного анализа были аналогичны результатам одномерного анализа. Предоперационный уровень АКТГ меньше 67,35 нг/л предсказывал ремиссию с чувствитель-

ностью 60,9% и специфичностью 49,5%. Пороговое значение длительности заболевания менее 64,5 мес предсказывало немедленную ремиссию с чувствительностью 40,5% и специфичностью 71,0%.

В проведенной нами исследовательской работе были получены сопоставимые с вышеприведенными данные по распределению пациентов. Стойкая ремиссия после выполненного нейрохирургического вмешательства зафиксирована в 49,3% случаев. В оставшихся 50,7% случаев было диагностировано персистирование или в дальнейшем рецидивирующее течение заболевания, при этом у 26% пациентов сразу было очевидным отсутствие эффекта после операции, а у 24,7% пациентов в последующем имел место рецидив. Иначе говоря, почти четверть пациентов подлежала активному контролю со стороны врача-эндокринолога, чтобы своевременно инициировать II или III этап терапевтических воздействий. Согласно данным литературы, рецидив заболевания фиксируется в разные сроки. В нескольких исследованиях с длительными периодами наблюдения (до 20 лет) частота рецидивов достигала 36% со средним временем до рецидива 15–50 мес [13]. В группе наших пациентов с рецидивирующим течением заболевания клинические и лабораторные признаки гиперкортицизма появились в среднем интервале 36 мес [3 (1; 8) года].

Для построения моделей прогнозирования оба варианта отсутствия ремиссии рассматривались отдельно. Патогенетические причины персистирующего течения и истинного рецидива различны, в связи с этим модели определения предикторов для расчета их риска также должны отличаться [17, 22].

В данной работе были построены многофакторные логистические модели риска персистирования, для которых наиболее значимыми в плане прогноза оказались АКТГ в крови, кортизол в крови и СКМ пациентов в послеоперационном периоде, а также отношения АКТГ, СКМ и кортизола в крови пациентов в предоперационном и послеоперационном периодах. При построении модели, включающей только данные показатели, она была статистически значима по всем перечисленным предикторам. При определении cut-off точки степени снижения отношений АКТГ, СКМ и кортизола в крови было получено, что их снижение менее чем на 50% служит очевидным предиктором высокого риска персистирования заболевания.

Достоверность влияния отношения АКТГ, СКМ и кортизола в крови была получена и в модели пошаговой логистической регрессии. Это позволяет оценивать отношения АКТГ, СКМ и кортизола в крови как изолированно, так и сочетанно для получения большей специфичности и чувствительности относительно прогнозирования риска персистирования.

В построенных моделях были также выявлены предикторы, которые не показали статистической значимости, но они могут быть учтены при анализе клинических данных: пола пациентов, размера опухоли до операции и кортизола в слюне в 23:00. Большой размер опухоли и мужской пол определяли более высокий риск персистирования как в пошаговой модели (ОШ 11,4; 95% ДИ 0,48–1,45), так и в модели по всем подмножествам (ОШ 12,0; 95% ДИ 0,38–1,013).

В целом ряде работ, посвященных долгосрочному наблюдению за пациентами с БИК, именно макроаденомы (более 10 мм) ассоциируются с высоким риском рецидива в 56–63% [28–31].

Данные учитывают как факт развития истинного рецидива, так и отсутствие послеоперационной ремиссии [32–35]. В нашей модели пошаговой логистической регрессии больший размер опухоли также показал тенденцию потенциального влияния на развитие персистирования заболевания (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,92–1,85;  $p=0,3$ ).

Кортизол в слюне в 23:00 – относительно новый показатель активности ЭГ. Его роль важна при скрининге заболевания. Ряд авторов подтверждают необходимость контроля свободного кортизола в 23:00 для мониторинга послеоперационной ремиссии в течение первых 3 мес после операции [36, 37]. Показатель кортизола в слюне в 23:00 был определен как обладающий большей чувствительностью и специфичностью (92,9 и 90,9%) по сравнению с СКМ для раннего выявления рецидива [36, 37]. Однако в нашей проведенной работе были получены данные, указывающие на низкую частоту персистирования при больших значениях предоперационного кортизола в слюне в 23:00 (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,61–1,13;  $p=0,3$ ).

Прогнозирование рецидива считается более сложной задачей [38, 39], так как нормализация послеоперационного уровня кортизола далеко не всегда служит прогностическим фактором ремиссии заболевания. Так, в 3–23% случаев послеоперационной нормокортизолемии был зафиксирован рецидив гиперкортицизма [13, 23, 28, 38]. Ранние предикторы или клинические исходные предикторы рецидива до сих пор не определены [28, 38, 39].

В ряде работ предоперационные клинические переменные, включая возраст, пол, продолжительность заболевания и тяжесть клинических признаков и симптомов, не позволяют выявить пациентов с наибольшим риском рецидива [13]. Напротив, большой размер опухоли (т.е. макроаденомы), инвазия в окружающие структуры и агрессивные гистологические факторы коррелируют с более высокой частотой выявления рецидивов. Меньший размер опухоли (т.е. микроаденомы) и опыт нейрохирурга связаны с более низкой частотой рецидивов [13, 19]. Однако недавний метаанализ показал, что возраст, пол, размер опухоли и макроскопическая инвазия не относятся к надежным предикторам рецидива [20].

В работе авторов F. Wang и соавт. попытки найти зависимость рецидива от основных показателей биохимического контроля не принесли успеха: послеоперационный уровень кортизола в крови, уровень СКМ и ночной кортизол в слюне не имели значимой связи с рецидивом [38]. По данным логистического регрессионного анализа, показана значительная связь женского пола с рецидивом БИК [38]. J.M. Hinojosa-Amaya и соавт. выявили, что послеоперационная кортизолемиа может быть предиктором. В их работе рецидивирующее течение было ассоциировано с более высоким уровнем послеоперационного «нормального» кортизола в крови ( $23,2 \pm 13,5$  и  $4,4 \pm 3,9$  мкг/дл в 100 против 26,3%;  $p=0,001$ ). Однако при этом минимальная точка отсечения послеоперационного уровня кортизола, ассоциируемая с рецидивом, не была определена [28].

В нашем исследовании подтверждена трудность прогнозирования рецидива. Алгоритмы подбора оптимальной модели были аналогичными моделированию риска персистирования, однако при многофакторном моделировании не удалось получить статистически значимые модели. Послеоперационный

уровень кортизола в крови не подтвердил своей значимости в группе рецидива. В группе рецидива кортизол после операции составил 257 нмоль/л (197 и 372 нмоль/л), в группе ремиссии – 262 нмоль/л (160 и 422 нмоль/л). Данные результаты не были достоверными ( $p>0,9$ ). Отношения АКТГ, СКМ и кортизола в крови не подтвердили своей значимости при прогнозировании рецидивирующего процесса. При построении однофакторной модели была выявлена связь только с размерами опухоли. У пациентов с опухолью  $>8$  мм значимо повышался риск рецидива [ОШ=2,2 (1; 5,02);  $p=0,04$ ]. Однако это были все данные, которые возможно было учесть при оценке рецидивирующего процесса.

Результаты нашего исследования не позволили выявить другие предикторы рецидива. Следует отметить, что интерпретация полученных результатов осложнена относительно короткой продолжительностью наблюдения и ограниченным количеством пациентов с небольшой долей рецидивов. В частности, продолжительность наблюдения может быть очень важна для определения частоты рецидивов, поскольку в литературе описываются рецидивы через 13 и 16 лет после проведенного нейрохирургического лечения.

Настоящее исследование имело несколько ограничений. Во-первых, выбранные предикторы имели корреляцию средней силы между собой. Исключение любого из них приводило к ухудшению качества окончательной модели. Во-вторых, очевидно, что наиболее важными прогностическими маркерами служат морфологические (иммуногистохимические) особенности опухоли. Однако в нашей работе данный показатель не был

внесен в качестве критерия с целью прицельного выявления факторов риска среди клинических и лабораторных показателей, в том числе до получения морфологической верификации.

## Выводы

1. У пациентов с БИК факторы риска персистенции и рецидива значительно различаются.

2. Наиболее достоверными факторами риска персистенции считаются снижение (отношение) уровня АКТГ, СКМ и кортизола в крови относительно дооперационного периода. При снижении отношения АКТГ, СКМ, кортизола в крови менее чем на 50% риск персистенции БИК максимально вероятен.

3. Биохимические показатели контроля как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде не определяют риск рецидива БИК. Прогноз может быть построен на основании оценки возраста пациента и дооперационного уровня кортизола в крови и кортизола в слюне в 23:00. Слабой прогностической ценностью в отношении риска рецидива обладает размер опухоли  $>8$  мм. Для построения окончательной многофакторной модели важна совокупность вышеперечисленных предикторов, что может увеличивать их влияние по мере роста количества наблюдений.

4. Использование определенной модели прогнозирования БИК, содержащей множество клинических особенностей, может служить эффективным неинвазивным подходом к определению индивидуальной стратегии лечения и последующего наблюдения за пациентами.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Андреева Анна Владимировна (Anna V. Andreeva)\*** – врач-эндокринолог, заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: andreevaaw@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5097-3033>

**Анциферов Михаил Борисович (Mikhail B. Antsiferov)** – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-эндокринолог, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: antsiferov@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

## ЛИТЕРАТУРА

- Nieman L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 173, N 4. P. M33–M38. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0464>; PMID: 26156970; PMCID: PMC 4553096.
- Марова Е.И., Арапова С.Д., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, лечение. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 64 с.
- Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Болезнь Иценко-Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61, № 2. С. 55–77.
- Espinosa-de-Los-Monteros A.L., Sosa-Eroza E., Espinosa E., Mendoza V., Arreola R., Mercado M. Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent Cushing disease // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23, N 7. P. 759–767. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP171756.0R>; PMID: 28332874
- Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Ивашенко О.В., Надеждина Е.Ю. Повторная трансфеноидальная аденомэктомия при рецидиве и персистирующем течении болезни Иценко-Кушинга // Нейрохирургия. 2014. № 2. С. 49–53.
- Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., Colao A. The treatment of Cushing's disease // Endocr. Rev. 2015. Vol. 36, N 4. P. 385–486. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1048>; PMID: 26067718; PMCID: PMC 4523083.
- Марова Е.И., Манченко О.В., Воронцов А.В. и др. Опыт радиохирргического лечения пациентов с болезнью Иценко-Кушинга без выявленной аденомы гипофиза // Проблемы эндокринологии. 2008. Т. 54, № 3. С. 21–27.
- Geer E.B., Shafiq I., Gordon M.B., Bonert V., Ayala A., Swerdloff R.S. et al. Biochemical control during long-term follow-up of 230 adult patients with Cushing disease: a multicenter retrospective study // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23, N 8. P. 962–970. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP171787.0R>; PMID: 28614003.
- Esposito F., Dusick J.R., Cohan P., Mofstakhar P., McArthur D., Wang C. et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transphenoidal surgery for Cushing's disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, N 1. P. 7–13. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1204>; PMID: 16234305.
- Petersenn S., Beckers A., Ferone D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M. et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172, N 6. P. R 227–R 239. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>; PMID: 25599709.
- Braun L.T., Rubinstein G., Zopp S., Vogel F., Schmid-Tannwald C., Escudero M.P. et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic

\* Автор для корреспонденции.



review on diagnosis and treatment // *Endocrine*. 2020. Vol. 70, N 2. P. 218–231. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02432-z>; PMID: 32743767; PMCID: PMC 7396205.

12. Carroll T.B., Javorsky B.R., Findling J.W. Postsurgical recurrent cushing disease: clinical benefit of early intervention in patients with normal urinary free cortisol // *Endocr. Pract.* 2016. Vol. 22, N 10. P. 1216–1223. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161380.0R>; PMID: 27409817.

13. Dai C., Fan Y., Liu X., Bao X., Yao Y., Wang R. et al. Predictors of immediate remission after surgery in Cushing's disease patients: a large retrospective study from a single center // *Neuroendocrinology*. 2021. Vol. 111, N 11. P. 1141–1150. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509221>; PMID: 32512562.

14. Brady Z., Garrahy A., Carthy C., O'Reilly M.W., Thompson C.J., Sherlock M. et al. Outcomes of endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease // *BMC Endocr. Disord.* 2021. Vol. 21, N 1. P. 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00679-9>; PMID: 33658018; PMCID: PMC 7931517.

15. Zhang K., Shen M., Qiao N., Chen Z., He W., Ma Z. et al. Surgical outcomes and multidisciplinary management strategy of Cushing's disease: a single-center experience in China // *Neurosurg. Focus*. 2020. Vol. 48, N 6. P. E 7. DOI: <https://doi.org/10.3171/2020.3.FOCUS 2067>; PMID: 32480378.

16. Bertagna X., Guignat L., Groussin L., Bertherat J. Cushing's disease // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 23, N 5. P. 607–623.

17. Liu Y., Liu X., Hong X., Liu P., Bao X., Yao Y. et al. Prediction of recurrence after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the use of machine learning algorithms // *Neuroendocrinology*. 2019. Vol. 108, N 3. P. 201–210.

18. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Murad M.H., Newell-Price J., Savage M.O. et al.; Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 8. P. 2807–2831.

19. Zhang W., Sun M., Fan Y., Wang H., Feng M., Zhou S. et al. Machine learning in preoperative prediction of postoperative immediate remission of histology-positive Cushing's disease // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. Article ID 635795. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.635795>; PMID: 33737912; PMCID: PMC 7961560.

20. Hameed N., Yedinak C.G., Brzana J., Gultekin S.H., Coppa N.D., Dogan A. et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience // *Pituitary*. 2013. Vol. 16, N 4. P. 452–458. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>; PMID: 23242860.

21. Costenaro F., Rodriguez T.C., Rollin G.A., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2014. Vol. 80, N 3. P. 411–418. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12300>; PMID: 23895112.

22. Mayberg M., Reintjes S., Patel A., Moloney K., Mercado J., Carlson A. et al. Dynamics of postoperative serum cortisol after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: implications for immediate reoperation and remission // *J. Neurosurg.* 2018. Vol. 129, N 5. P. 1268–1277. DOI: <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS 17635>; PMID: 29271716.

23. Fan Y., Li Y., Li Y., Feng S., Bao X., Feng M. et al. Development and assessment of machine learning algorithms for predicting remission after transsphenoidal surgery among patients with acromegaly // *Endocrine*. 2020. Vol. 67, N 2. P. 412–422. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02121-6>; PMID: 31673954.

24. Zachariah M.A., Cua S., Muhlestein W.E., Otto B.A., Carrau R.L., Kirschner L.S. et al. Intraoperative prediction of remission in Cushing disease // *Oper. Neurosurg. (Hagerstown)*. 2023. Vol. 24, N 4. P. 460–467. DOI: <https://doi.org/10.1227/ons.0000000000000560>; PMID: 36701661.

25. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings // *Neurosurgery*. 1993. Vol. 33, N 4. P. 610–617. DOI: <https://doi.org/10.1227/00006123-199310000-00008>; PMID: 8232800.

26. Petersenn S., Beckers A., Feron D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M. et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence // *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172, N 6. P. R 227–R 239. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>; PMID: 25599709.

27. Starke R.M., Reames D.L., Chen C.J., Laws E.R., Jane J.A. Jr. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission // *Neurosurgery*. 2013. Vol. 72, N 2. P. 240–247.

28. Chandler W.F., Barkan A.L., Hollon T., Sakharova A., Sack J., Brahma B. et al. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease: a single-center experience over 32 years // *Neurosurg. Focus*. 2016. Vol. 78, N 2. P. 216–223.

29. Abellán Galiana P., Fajardo Montañana C., Riesgo Suárez P.A., Gómez Vela J., Escrivá C.M., Lillo V.R. Factores pronósticos de remisión a largo plazo tras cirugía transfenoidal en la enfermedad de Cushing [Predictors of long-term remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease] // *Endocrinol. Nutr.* 2013. Vol. 60, N 8. P. 475–482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.09.009>; PMID: 23266144. (in Spanish)

30. Yazidi M., Oueslati I., Khessairi N., Chaker F., Chihaoui M. Predictive factors for recurrence of Cushing's disease after pituitary surgery // *Tunis. Medical*. 2022. Vol. 100, N 12. P. 843–846. PMID: 37551534; PMCID: PMC 10505925.

31. Valderrábano P., Aller J., García-Valdecasas L., García-Uría J. et al. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up // *Endocrinol. Nutr.* 2014. Vol. 61, N 4. P. 176–183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.10.008>; PMID: 24355549.

32. Sadhwani N., Suri A., Raheja A., Bora S.K., Khadgawat R., Sharma M.C. et al. Management protocol and surgical techniques for MRI-Negative Cushing's disease: a series of 6 cases // *Neurosurg. Focus Video*. 2023. Vol. 9, N 1. P. V7. DOI: <https://doi.org/10.3171/2023.4.FOCVID 2318>; PMID: 37416811; PMCID: PMC 10321547.

33. Sabahi M., Shahbazi T., Maroufi S.F. et al. MRI-negative Cushing's disease: a review on therapeutic management // *World Neurosurg.* 2022. Vol. 162. P. 126–137.e1.

34. Cebula H., Baussart B., Villa C., Assié G., Boulin A., Foubert L. et al. Efficacy of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for Cushing's disease in 230 patients with positive and negative MRI // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2017. Vol. 159, N 7. P. 1227–1236. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3140-1>; PMID: 28281008.

35. Gaillard S., Adeniran S., Villa C., Jouinot A., Raffin-Sanson M.L., Feuret L. et al. Outcome of giant pituitary tumors requiring surgery // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. Article ID 975560. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975560>; PMID: 36105410; PMCID: PMC 9465329.

36. Danet-Lamasou M., Asselineau J., Perez P., Vivot A., Nunes M.L., Loiseau H. et al. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2015. Vol. 82, N 2. P. 260–266. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12534>; PMID: 24975391.

37. Amlashi F.G., Swearingen B., Faje A.T., Nachtigall L.B., Miller K.K., Klibanski A. et al. Accuracy of late-night salivary cortisol in evaluating postoperative remission and recurrence in Cushing's disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 10. P. 3770–3777. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2107>; PMID: 26196950.

38. Wang F., Catalino M.P., Bi W.L., Dunn I.F., Smith T.R., Guo Y. et al. Postoperative day 1 morning cortisol value as a biomarker to predict long-term remission of Cushing disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 106, N 1. P. e94–e102. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773>; PMID: 33108450.

39. Hinojosa-Amaya J.M., Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M. Hypercortisolemia recurrence in Cushing's disease: a diagnostic challenge // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 740. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00740>; PMID: 31787930; PMCID: PMC 6856050.

## REFERENCES

1. Nieman L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173 (4): M33–8. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0464>; PMID: 26156970; PMCID: PMC 4553096.

2. Marova E.I., Arapova S.D., Belaya Zh.E., et al. Itsenko–Cushing's disease: the clinical features, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2012: 64 p. (in Russian)

3. Melnichenko G.A., Dedov I.I., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L. Ya., et al. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2015; 61 (2): 55–77. (in Russian)

4. Espinosa-de-Los-Monteros A.L., Sosa-Eroza E., Espinosa E., Mendoza V., Arreola R., Mercado M. Long-term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent Cushing disease. *Endocr Pract.* 2017; 23 (7): 759–67. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP171756.0R>; PMID: 28332874

5. Grigoriev A.J., Azizian V.N., Ivashenko O.V., Nadezhkina E.J. The repeated transphenoidal adenectomy because of relapse and persistent course of Itsenko-Kushing disease. *Neyrokhirurgiya [Neurosurgery]*. 2014; (2): 49–53. (in Russian)

6. Pivonello R., De Leo M., Cozzolino A., Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015; 36 (4): 385–486. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1048>; PMID: 26067718; PMCID: PMC 4523083.

7. Marova Ye.I., Manchenko O.V., Voronsov A.V., Goncharov N.P., Koleznikova G.S. Experience with radiosurgery used in patients with Cushing's syndrome

without detected pituitary adenoma. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2008; 54 (3): 21–7. (in Russian)

8. Geer E.B., Shafiq I., Gordon M.B., Bonert V., Ayala A., Swerdloff R.S., et al. Biochemical control during long-term follow-up of 230 adult patients with Cushing disease: a multicenter retrospective study. *Endocr Pract.* 2017; 23 (8): 962–70. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP17187.0R>; PMID: 28614003.

9. Esposito F., Dusick J.R., Cohan P., Mofktakhar P., McArthur D., Wang C., et al. Clinical review: early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (1): 7–13. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1204>; PMID: 16234305.

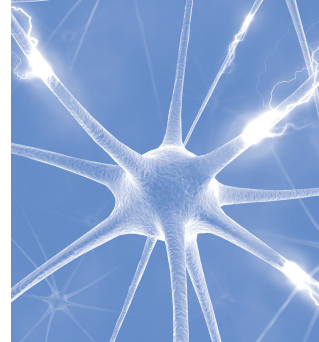
10. Petersenn S., Beckers A., Feron D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M., et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172 (6): R 227–39. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>; PMID: 25599709.

11. Braun L.T., Rubinstein G., Zopp S., Vogel F., Schmid-Tannwald C., Escudero M.P., et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine*. 2020; 70 (2): 218–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02432-z>; PMID: 32743767; PMCID: PMC 7396205.

12. Carroll T.B., Javorsky B.R., Findling J.W. Postsurgical recurrent cushing disease: clinical benefit of early intervention in patients with normal urinary free cortisol.

- Endocr Pract. 2016; 22 (10): 1216–23. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP161380.0R>; PMID: 27409817.
13. Dai C., Fan Y., Liu X., Bao X., Yao Y., Wang R., et al. Predictors of immediate remission after surgery in Cushing's disease patients: a large retrospective study from a single center. *Neuroendocrinology*. 2021; 111 (11): 1141–50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509221>; PMID: 32512562.
  14. Brady Z., Garrahy A., Carthy C., O'Reilly M.W., Thompson C.J., Sherlock M., et al. Outcomes of endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *BMC Endocr Disord*. 2021; 21 (1): 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00679-9>; PMID: 33658018; PMCID: PMC 7931517.
  15. Zhang K., Shen M., Qiao N., Chen Z., He W., Ma Z., et al. Surgical outcomes and multidisciplinary management strategy of Cushing's disease: a single-center experience in China. *Neurosurg Focus*. 2020; 48 (6): E 7. DOI: <https://doi.org/10.3171/2020.3.FOCUS.2067>; PMID: 32480378.
  16. Bertagna X., Guignat L., Groussin L., Bertherat J. Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23 (5): 607–23.
  17. Liu Y., Liu X., Hong X., Liu P., Bao X., Yao Y., et al. Prediction of recurrence after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: the use of machine learning algorithms. *Neuroendocrinology*. 2019; 108 (3): 201–10.
  18. Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Murad M.H., Newell-Price J., Savage M.O., et al.; Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (8): 2807–31.
  19. Zhang W., Sun M., Fan Y., Wang H., Feng M., Zhou S., et al. Machine learning in preoperative prediction of postoperative immediate remission of histology-positive Cushing's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 635795. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.635795>; PMID: 33737912; PMCID: PMC 7961560.
  20. Hameed N., Yedinak C.G., Brzana J., Gultekin S.H., Coppa N.D., Dogan A., et al. Remission rate after transsphenoidal surgery in patients with pathologically confirmed Cushing's disease, the role of cortisol, ACTH assessment and immediate reoperation: a large single center experience. *Pituitary*. 2013; 16 (4): 452–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0455-z>; PMID: 23242860.
  21. Costenaro F., Rodrigues T.C., Rollin G.A., Ferreira N.P., Czepielewski M.A. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80 (3): 411–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12300>; PMID: 23895112.
  22. Mayberg M., Reintjes S., Patel A., Moloney K., Mercado J., Carlson A., et al. Dynamics of postoperative serum cortisol after transsphenoidal surgery for Cushing's disease: implications for immediate reoperation and remission. *J Neurosurg*. 2018; 129 (5): 1268–77. DOI: <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS.17635>; PMID: 29271716.
  23. Fan Y., Li Y., Li Y., Feng S., Bao X., Feng M., et al. Development and assessment of machine learning algorithms for predicting remission after transsphenoidal surgery among patients with acromegaly. *Endocrine*. 2020; 67 (2): 412–22. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02121-6>; PMID: 31673954.
  24. Zachariah M.A., Cua S., Muhlestein W.E., Otto B.A., Carrau R.L., Kirschner L.S., et al. Intraoperative predictor of remission in Cushing disease. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2023; 24 (4): 460–7. DOI: <https://doi.org/10.1227/ons.0000000000000560>; PMID: 36701661.
  25. Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery*. 1993; 33 (4): 610–7. DOI: <https://doi.org/10.1227/00006123-199310000-00008>; PMID: 8232800.
  26. Petersenn S., Beckers A., Ferone D., van der Lely A., Bollerslev J., Boscaro M., et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172 (6): R 227–39. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0883>; PMID: 25599709.
  27. Starke R.M., Reames D.L., Chen C.J., Laws E.R., Jane J.A. Jr. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2013; 72 (2): 240–7.
  28. Chandler W.F., Barkan A.L., Hollon T., Sakharova A., Sack J., Brahma B., et al. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing disease: a single-center experience over 32 years. *Neurosurgery*. 2016; 78 (2): 216–23.
  29. Abellán Galiana P., Fajardo Montañana C., Riesgo Suárez P.A., Gómez Vela J., Escrivá C.M., Lillo V.R. Factores pronósticos de remisión a largo plazo tras cirugía transfenoidal en la enfermedad de Cushing [Predictors of long-term remission after transsphenoidal surgery in Cushing's disease]. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60 (8): 475–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.09.009>; PMID: 23266144. (in Spanish)
  30. Yazidi M., Oueslati I., Khessairi N., Chaker F., Chihaoui M. Predictive factors for recurrence of Cushing's disease after pituitary surgery. *Tunis Medical*. 2022; 100 (12): 843–46. PMID: 37551534; PMCID: PMC 10505925.
  31. Valderrábano P., Aller J., García-Valdecasas L., García-Uría J., et al. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. *Endocrinol Nutr*. 2014; 61 (4): 176–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.10.008>; PMID: 24355549.
  32. Sadhwani N., Suri A., Raheja A., Bora S.K., Khadgawat R., Sharma M.C., et al. Management protocol and surgical techniques for MRI-Negative Cushing's disease: a series of 6 cases. *Neurosurg Focus Video*. 2023; 9 (1): V7. DOI: <https://doi.org/10.3171/2023.4.FOCUS.2318>; PMID: 37416811; PMCID: PMC 10321547.
  33. Sabahi M., Shahbazi T., Maroufi S.F., et al. MRI-negative Cushing's disease: a review on therapeutic management. *World Neurosurg*. 2022; 162: 126–37.e1.
  34. Cebula H., Baussart B., Villa C., Assié G., Boulin A., Foubert L., et al. Efficacy of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for Cushing's disease in 230 patients with positive and negative MRI. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159 (7): 1227–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3140-1>; PMID: 28281008.
  35. Gaillard S., Adeniran S., Villa C., Jouinot A., Raffin-Sanson M.L., Feuvret L., et al. Outcome of giant pituitary tumors requiring surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 975560. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975560>; PMID: 36105410; PMCID: PMC 9465329.
  36. Danet-Lamasou M., Asselineau J., Perez P., Vivot A., Nunes M.L., Loiseau H., et al. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82 (2): 260–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12534>; PMID: 24975391.
  37. Amlashi F.G., Swearingen B., Faje A.T., Nachtigall L.B., Miller K.K., Klambanski A., et al. Accuracy of late-night salivary cortisol in evaluating postoperative remission and recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (10): 3770–7. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2107>; PMID: 26196950.
  38. Wang F., Catalino M.P., Bi W.L., Dunn I.F., Smith T.R., Guo Y., et al. Postoperative day 1 morning cortisol value as a biomarker to predict long-term remission of Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (1): e94–102. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa773>; PMID: 33108450.
  39. Hinojosa-Amaya J.M., Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M. Hypercortisolemia recurrence in Cushing's disease: a diagnostic challenge. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 740. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00740>; PMID: 31787930; PMCID: PMC 6856050.

# Прогностическая модель оценки риска наличия различных подтипов гестационного сахарного диабета



Волкова Н.И.,  
Давиденко И.Ю.,  
Сорокина Ю.А.,  
Дегтярева Ю.С.,  
Власова Н.Д.,  
Баева Д.О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## Резюме

Ряд исследований продемонстрировал, что в основе формирования гестационного сахарного диабета (ГСД) могут лежать как дефекты секреции инсулина, так и снижение чувствительности к инсулину, в связи с чем выделяют его различные патогенетические подтипы: с преобладающей дисфункцией  $\beta$ -клеток, с преобладающей инсулинорезистентностью (ИР) и смешанный вариант. Ранее было показано, что различные подтипы ГСД имеют свои особенности: анамнестические, фенотипические, биохимические, а кроме того, они различаются по риску развития осложнений. Определение патогенетического подтипа ГСД имеет важное не только научное, но и практическое значение, особенно учитывая прогнозируемый рост числа таких пациенток.

**Цель** – разработка модели по оценке риска наличия различных подтипов ГСД у беременных для своевременного назначения патогенетически обоснованной терапии.

**Материал и методы.** Обследованы 130 беременных. Для оценки ИР рассчитан индекс Matsuda, в соответствии с результатами которого испытуемые разделены на следующие группы: 1-я группа – 45 беременных с ГСД и дисфункцией  $\beta$ -клеток, 2-я группа – 43 беременных с ГСД и ИР, 3-я группа – 42 беременных без ГСД (контроль). Проведены анкетирование, лабораторное исследование [диагностика ГСД, определены показатели липидограммы, С-реактивного белка (СРБ), адипонектина, оментина, лептина, апополипротеинов А и В] и оценка объективных данных. Были изучены следующие факторы: индекс массы тела (ИМТ) до и во время беременности, возраст, ГСД в анамнезе, наследственность, этническая принадлежность и артериальное давление, *acanthosis nigricans*, данные анамнеза жизни, репродуктивного анамнеза, а также факторы образа жизни.

**Результаты и обсуждение.** Выявлены множественные особенности различных подтипов ГСД, разработаны диагностические модели. Получено уравнение множественной регрессии между показателями, используемыми в разработанной модели: повышенные значения показателей «масса тела», «глюкоза 0», «глюкоза 120», «СРБ» увеличивают вероятность наличия подтипа ГСД с выраженной ИР [площадь под кривой (AUC, англ. Area Under Curve) составляет 98,79%, что говорит о чрезвычайно высокой прогностической силе модели (чувствительность модели – 90%, специфичность – 98,28%)].

**Заключение.** Разработана математическая модель для выявления подтипов ГСД, обладающая чрезвычайно высокой прогностической силой (98,79%), удовлетворяющая требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 21052700088-0 от 27.05.2021).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Сорокина Ю.А., Дегтярева Ю.С., Власова Н.Д., Баева Д.О. Прогностическая модель оценки риска наличия различных подтипов гестационного сахарного диабета // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 27–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-27-34>

**Статья поступила в редакцию** 29.12.2023. **Принята в печать** 26.02.2024.

## Ключевые слова:

гестационный сахарный диабет; инсулинорезистентность; дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; подтипы гестационного сахарного диабета; диагностическая модель

## A predictive model for assessing the risk of having different subtypes of gestational diabetes mellitus

Volkova N.I.,  
Davidenko I. Yu.,  
Sorokina Yu.A.,  
Degtyareva Yu.S.,  
Vlasova N.D.,  
Baeva D.O.

Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

### Abstract

A number of studies have demonstrated that the formation of gestational diabetes mellitus (GDM) may be based on both defects in insulin secretion and decreased insulin sensitivity, and therefore various pathogenetic subtypes of GDM are distinguished: with predominant  $\beta$ -cell dysfunction, with predominant insulin resistance (IR) and a mixed type. Previously, it was demonstrated that different subtypes have their own characteristics: anamnestic, phenotypic, biochemical, and also differ in the risk of complications. The determination of the GDM pathogenetic subtype is not only important scientific, but also practical, especially given the projected increase in the number of such patients.

**Aim.** To develop a model for assessing the risk of having various subtypes of GDM in pregnant women in order to prescribe pathogenetically justified therapy timely.

**Material and methods.** 130 pregnant women were examined. The patients were divided according to the results of the Matsuda index, that was calculated to evaluate the IR: group 1–45 pregnant women with GDM and  $\beta$ -cell dysfunction, group 2–43 pregnant women with GDM and IR, group 3–42 pregnant women without GDM (control). A questionnaire, a laboratory examination [diagnosis of GDM, lipid profile test, C reactive protein (CRP), adiponectin, omentin, leptin, apolipoproteins A and B] and an assessment of objective data were conducted. The following factors were studied: body mass index (BMI) before and during pregnancy, age, history of GDM, heredity, ethnicity and blood pressure, *acanthosis nigricans*, life history, reproductive history, and lifestyle factors.

**Results and discussion.** Multiple features of various GDM subtypes have been identified, and diagnostic models have been developed. A multiple regression equation was obtained between the indicators used in the developed model: increased values of the indicators «Weight», «Glucose 0», «Glucose 120», «CRP» increase the probability of having a subtype of GDM with pronounced IR [the area under the curve (AUC) is 98.79%, which indicates an extremely high predictive power of the model (the sensitivity of the model is 90%, the specificity is 98.28%)].

**Conclusion.** A mathematical model has been developed to identify GDM subtypes, which has an extremely high predictive power (98.79%) and meets the requirements for screening models.

**Funding.** Completed within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (topic No. 21052700088-0 dated May 27, 2021).

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious or potential conflicts of interests related to the publication of this article.

**For citation:** Volkova N.I., Davidenko I. Yu., Sorokina Yu.A., Degtyareva Yu.S., Vlasova N.D., Baeva D.O. A predictive model for assessing the risk of having different subtypes of gestational diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 27–34. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-27-34> (in Russian)

**Received** 29.12.2023. **Accepted** 26.02.2024.

### Keywords:

gestational diabetes mellitus; insulin resistance; pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction; subtypes of gestational diabetes mellitus; diagnostic model

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – одно из наиболее часто встречающихся осложнений беременности, распространенность которого будет расти во всем мире, согласно имеющимся прогнозам [1]. Несмотря на наличие алгоритмов своевременной диагностики и методов лечения, ГСД представляет значительную угрозу здоровью матери и плода ввиду широкой распространенности, высокого риска развития осложнений [2, 3]. Стремление улучшить исходы беременности для пациенток с ГСД и их потомства привело к активному изучению патофизиологических механизмов формирования гипергликемии во время беременности и дальнейшему выде-

лению различных патогенетических подтипов ГСД [4–9]. Ряд исследований продемонстрировал, что в основе повышения уровня глюкозы в крови во время беременности могут лежать как дефекты выработки инсулина при нормальной чувствительности к нему, так и снижение чувствительности к инсулину с гиперинсулинемией. Опираясь на эти данные, в зависимости от преобладающего фактора выделяют различные патогенетические подтипы ГСД: с превалирующей дисфункцией  $\beta$ -клеток, с преобладающей инсулинорезистентностью (ИР) [5–9]. Кроме того, было продемонстрировано, что подтипы ГСД различаются фенотипически, биохимически, а также име-

ют различные риски неблагоприятных исходов беременности [6, 7], что имеет особое значение с учетом прогнозируемого роста числа таких пациенток.

С. Powe и соавт. в 2016 г. продемонстрировали не только различные патогенетические варианты ГСД, но и связь с осложнениями в зависимости от преобладания ИР или дисфункции  $\beta$ -клеток. У беременных с ГСД и выраженной ИР был изменен профиль адипокинов, чаще рождались крупные дети, риск осложнений ГСД был выше. У женщин с ГСД и дисфункцией  $\beta$ -клеток показатели индекса массы тела (ИМТ), глюкозы натощак, массы тела ребенка при рождении и риск осложнений были схожи со здоровыми беременными [6]. В 2018 г. Y. Liu и соавт., помимо описанных выше 2 вариантов ГСД, выделили смешанный вариант. Авторами было показано, что женщины, имеющие ГСД и сочетание дисфункции  $\beta$ -клеток и ИР, имеют наибольшую частоту неблагоприятных перинатальных исходов [6]. Аналогичные результаты получили M. Feghali и соавт. в 2019 г. В зависимости от преобладания ИР, дисфункции  $\beta$ -клеток или сочетания этих факторов соответственно выделены подтипы ГСД. У женщин с ГСД с комбинацией ИР и дисфункции  $\beta$ -клеток относительно женщин с нормальным углеводным обменом были выявлены более высокие показатели индекса массы тела до беременности, уровня глюкозы в крови, риска рождения крупного ребенка и бóльшая частота встречаемости других ГСД-ассоциированных осложнений, включая неблагоприятные неонатальные исходы. [7]. В том же 2019 г. опубликованы результаты проспективного когортного исследования K. Venhalima и соавт. Было показано, что у пациенток с ГСД и выраженной ИР выявляются более неблагоприятный метаболический профиль, более высокие степени гипергликемии, ИМТ, артериальное давление, уровни липидов и более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, чем у женщин с нормальным углеводным обменом и с ГСД и ИР меньшей степени выраженности [8].

Несмотря на то что проблеме диагностики и верификации подтипов ГСД в последнее время уделяется больше внимания, до сих пор этот вопрос остается нерешенным. По всей вероятности, сложности связаны с несовершенством методик оценки наличия и выраженности ИР. Исходя из понятия, что ИР – это нарушение действия инсулина, которое приводит к снижению поглощения глюкозы мышцами и увеличению выработки глюкозы печенью и в жировой ткани за счет усиленного липолиза, существующие методики основаны на измерении периферического поглощения и выработки глюкозы во время голодания или условий, стимулированных инсулином [9]. Однако в настоящее время нет четких нормативных показателей, позволяющих однозначно говорить о наличии ИР. Например, колебания чувствительности к инсулину в широких пределах можно встретить как у больных, так и у здоровых людей [10–13].

Гиперинсулинемический зугликемический клэмп, считающийся «золотым стандартом» измерения периферической ИР, практически невозможно воспроизвести в широких объемах ввиду трудоемкости, временных и финансовых затрат. В настоящее время он используется как эталон для разработки других методик. Согласно данным гиперинсулинемического зугликемического клэмпа, одни из лучших предикторов периферической ИР – концентрация глюкозы и инсулина в плазме

крови натощак, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ИМТ, окружность талии [14].

Структурные математические модели, широко применяемые для верификации ИР, также имеют ряд ограничений. Прежде всего это связано с различными показателями, входящими в формулы, большим разнообразием математических моделей, отсутствием четких критериев интерпретации данных, получаемых в результате тестирования.

Так, наиболее широко используются модели гомеостаза-резистентности к инсулину (НОМА-IR, англ. Homeostasis model assessment of insulin resistance), количественный индекс проверки чувствительности к инсулину (QUICKI, англ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), индекс McAuley. Эти индексы рассчитывают взаимосвязь концентрации инсулина, глюкозы, триглицеридов и других параметров, полученных натощак. Индекс НОМА-IR наиболее широко используют для верификации ИР, однако показатели инсулина и глюкозы, используемые в модели, изменчивы. Так, уровень инсулина зависит от реакции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы на концентрацию глюкозы, в то время как концентрация глюкозы регулируется опосредованной инсулином продукцией глюкозы печенью. Следовательно, недостаточная функция  $\beta$ -клеток будет отражать их сниженную реакцию на стимулируемую глюкозой секрецию инсулина, а резистентность отражается уменьшением подавляющего влияния инсулина на выработку глюкозы в печени. Кроме того, порог диагностического значения НОМА-IR колеблется в широком диапазоне [14–18], из чего следует, что референсные значения для него требуют доработки.

Вторую группу составляют индексы, учитывающие данные глюкозы и инсулина в крови, полученные в рамках стандартного перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы: Matsuda, Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon [13]. Индекс Matsuda использует данные как двух-, так и трехчасового перорального глюкозотолерантного теста и служит составным индексом расчета чувствительности к инсулину всего организма, включая печень и периферические ткани. Метаанализ показал, что показатели индексов Matsuda, Belfiore, Stumvoll и Gutt демонстрировали наиболее сильную корреляцию с чувствительностью к инсулину, измеряемой при гиперинсулинемическом зугликемическом клэмп [19].

Крайне важно правильное использование индексов. Для клинических целей подходят НОМА-IR, QUICKI и Matsuda, для исследовательских и эпидемиологических – гиперинсулинемический зугликемический клэмп, индексы Belfiore, Cederholm, Stumvoll, Avignon [13]. В то же время, несмотря на большое количество индексов, в настоящий период в современных исследованиях недостаточно данных о возможности использования их у беременных для выявления ГСД.

Многообразие индексов, сложности в интерпретации результатов затрудняют процесс выбора приоритета той или иной модели, что делает актуальным вопрос продолжения разработки методов верификации ИР, ее выраженности и выделения на основе полученных данных подтипов ГСД для своевременного назначения патогенетически обоснованной терапии.

**Цель исследования** – разработка модели по оценке риска наличия различных подтипов ГСД у беременных с целью своевременного назначения патогенетически обоснованной терапии.

## Материал и методы

При выполнении описываемого исследования были задействованы клинические базы кафедры внутренних болезней № 3, НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. В исследование были включены 130 беременных на сроке 24–28 нед в возрасте 18 лет и старше, которые не прибегали к проведению вспомогательных репродуктивных технологий, не имели манифестного СД, не принимали сахароснижающие препараты до беременности. Все участницы прошли обследование на ГСД (глюкоза плазмы натощак или пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы при нормогликемии ранее) и дали информированное согласие на участие в исследовании. При обнаружении ГСД проводились расчеты индекса Matsuda: если индекс Matsuda составлял >50-го перцентиля в сравнении с показателями беременных без нарушений углеводного обмена, пациентка была классифицирована как имеющая ГСД с преобладающей дисфункцией  $\beta$ -клеток. Если значение индекса Matsuda составляло <50-го перцентиля, пациентка была отнесена к группе ГСД с преобладающей ИР. Исходя из преобладающего патогенетического механизма ГСД были сформированы группы пациенток: 1-я группа – 45 беременных с ГСД и дисфункцией  $\beta$ -клеток, 2-я группа – 43 беременные с ГСД и ИР, 3-я группа – 42 беременных без ГСД (группа контроля).

Для построения модели нами был изучен массив факторов риска, вклад которых в развитие ГСД уже был хорошо известен или, по нашему мнению, потенциально мог влиять на развитие ГСД. К первому блоку факторов отнесли избыточную массу тела и ожирение матери, поздний возраст при рождении ребенка, ранее перенесенный ГСД, отягощенную наследственность по СД 2-го типа, этническую принадлежность [20]. Ко второму – объективные данные [показатели артериального давления, наличие бархатистых гиперпигментированных пятен на коже в области шеи, подмышечных впадин или другой локализации (*acanthosis nigricans*), данные анамнеза жизни, наследственности, гинекологического анамнеза, истории предшествующих беременностей и родов]. Кроме этого, оценивали данные о прегравидарной подготовке (приеме биологически активных добавок, витаминов, лекарств), образе жизни беременной.

Все пациентки прошли анкетирование по разработанной для данного исследования анкете, физикальное и лабораторное исследование. В течение всей беременности оценивались динамика массы тела, артериальное давление по стандартной методике.

Лабораторные исследования, помимо диагностики ГСД, включали в себя оценку показателей липидного обмена, определение инсулина, СРБ, адипонектина, оментина, лептина, аполипротеина-А и аполипротеина-В. Полученные данные позволили оценить функцию  $\beta$ -клеток и выявить ИР по индексу Matsuda, при значении которого менее 50-го перцентиля показатели беременных без ГСД говорили о превалировании процессов ИР, при его значении более 50-го перцентиля – о дисфункции  $\beta$ -клеток. Все лабораторные показатели определяли в венозной плазме, индексы – расчетным методом.

Проверку количественных данных на подчиненность нормальному закону распределения проводили с помощью теста Шапиро–Уилка, сравнение количественных показателей – при помощи теста Краскела–Уоллиса, частот – с помощью теста

Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Описательные статистики представлены в виде медианы (интерквартильного размаха). Данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для построения диагностических моделей использовали логистическую регрессию с отношением шансов (OR) и 95% доверительным интервалом (ДИ). Полученные результаты были оценены при помощи ROC (англ. Receiver Operator Characteristic – рабочая характеристика приемника) – анализа и численного показателя площади под кривой AUC (англ. Area Under Curve). Расчеты выполнены в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования был проанализирован массив информации, включающий объективные данные, данные анамнеза, а также лабораторные показатели. В представленной табл. 1 приведены данные, по которым получены статистически значимые различия между группами.

В результате исследования было установлено, что для беременных с ГСД и ИР (2-я группа наблюдения) характерен более старший возраст [32 (29; 35) лет,  $p = 0,009$ ], большая масса тела во время гестации [84 (76; 91) кг,  $p < 0,001$ ], признаки *acanthosis nigricans* (14%,  $p = 0,03$ ), большая масса тела 1-го ребенка при рождении ( $p = 0,047$ ), более редкий прием фолиевой кислоты ( $p < 0,001$ ), низкая физическая активность до наступления беременности ( $p < 0,001$ ). В то же время для пациенток с ГСД и дисфункцией  $\beta$ -клеток (1-я группа наблюдения) был более характерен молодой возраст [29 (27; 31) лет;  $p = 0,02$ ], меньшая масса тела [59,8 (55,9; 76,4) кг,  $p < 0,001$ ] и ИМТ во время беременности [21,9 (20,7; 26,6) кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,0010$ ], а также более частое применение фолиевой кислоты ( $p = 0,048$ ). Пациентки с ГСД с разными подтипами чаще проводили прегравидарную подготовку в сравнении с контрольной группой, частота у различных подгрупп с ГСД не различалась ( $p = 0,03$ ).

В рамках исследования оценили показатели углеводного и липидного обмена, а также профиля некоторых гормонов. Данные, продемонстрировавшие статистическую значимость, представлены в табл. 2.

Показатели углеводного обмена у пациенток с ГСД и ИР были значительно хуже, чем в других группах. Профили показателей углеводного обмена между различными подгруппами беременных с ГСД различались по нескольким показателям. У беременных с ГСД и ИР относительно беременных с ГСД и дисфункцией  $\beta$ -клеток зарегистрировано более высокое значение уровня глюкозы в плазме крови через 60 мин [9,5 (7,7; 10) против 8,3 (6,7; 9,3) ммоль/л,  $p = 0,02$ ], а также через 120 мин после нагрузки глюкозой [8,5 (6,3; 8,8) против 6,2 (5,5; 7,6) ммоль/л,  $p < 0,001$ ].

По результатам лабораторного исследования у беременных из 2-й группы выявлен наихудший липидный профиль (статистически значимые самые высокие значения триглицеридов:  $p = 0,01$  по сравнению с группой ГСД1;  $p < 0,001$ , по сравнению с группой контроля), уровни общего холестерина и ЛПНП были также выше по сравнению с пациентками из других групп, а липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – ниже, однако статистически не различались. Среди исследуемых гормонов

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика объективных данных и данных анамнеза

Показатель, n (%)	Беременные			p		
	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=42)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
<b>Объективные данные</b>						
Возраст, годы	29 (27; 31)	32 (29; 35)	29,5 (25; 33)	<b>0,02</b>	0,96	<b>0,009</b>
Масса тела ребенка при рождении, г	3300 (3200; 3600)	3200 (3100; 3400)	3125 (2900; 3400)	0,34	<b>0,02</b>	0,39
Масса тела женщины до беременности, кг	57 (50; 73)	80 (68; 86)	60 (53; 69)	<b>&lt;0,001</b>	0,68	<b>&lt;0,001</b>
Рост, м	1,64 (1,6; 1,7)	1,67 (1,65; 1,69)	1,66 (1,61; 1,71)	<b>0,01</b>	0,15	0,59
Индекс массы тела до беременности, кг/м <sup>2</sup>	21,1 (19,7; 25,3)	28,3 (24,1; 31,6)	21 (19,6; 25,5)	<b>&lt;0,001</b>	0,95	<b>&lt;0,001</b>
Масса тела текущая, кг	59,8 (55,9; 76,4)	84 (76; 91)	62 (58; 73,5)	<b>&lt;0,001</b>	0,49	<b>&lt;0,001</b>
Признаки <i>acanthosis nigricans</i> , абс. (%)	0 (0)	6 (14)	1 (2)	0,03	0,48	0,22
<b>Репродуктивный анамнез</b>						
Регулярный менструальный цикл, абс. (%)	43 (96)	40 (93)	30 (71)	0,67	<b>0,009</b>	<b>0,02</b>
Масса тела 1-го ребенка при рождении	3300 (2900; 3600)	3500 (3100; 3900)	3100 (2950; 3200)	0,36	0,47	<b>0,047</b>
<b>Анамнез текущей беременности</b>						
Проведение прегравидарной подготовки, абс. (%)	21 (47)	14 (33)	8 (9)	0,22	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>
Прием фолиевой кислоты, %	56	16	31	<b>&lt;0,001</b>	0,06	0,13

**Примечание.**  $p_{1-2}$  – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 2-й групп;  $p_{1-3}$  – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 3-й групп;  $p_{2-3}$  – уровень значимости при сравнении показателей 2-й и 3-й групп.

(адипонектин, лептин и оментин) только первый показал достоверно значимые различия.

Уровень аполипротеина-А был значительно выше у пациенток с наличием нарушений углеводного обмена по сравнению с беременными из группы контроля; в то же время статистически значимых различий между разными подтипами ГСД не выявлено ( $p < 0,001$  при сравнении обеих групп ГСД с группой контроля). Аполипротеин-В значительно выше у беременных из 2-й группы по сравнению с беременными из двух других групп (в обоих случаях  $p = 0,02$ ).

Выполненный сравнительный анализ позволяет говорить о множественных особенностях различных подтипов ГСД.

С целью разработки диагностических критериев для выявления различных патогенетических подтипов ГСД был проведен многофакторный анализ и построены диагностические модели с помощью бинарной логистической регрессии. Выделены значимые коэффициенты регрессии, при этом для значимых

регрессоров оценены отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для него.

Качество прогноза и выбор лучших моделей оценены при помощи ROC-анализа. Для каждой модели строилась ROC-кривая и выбирался пороговый уровень, соответствующий лучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Затем модели сравнивались по уровню AUC, а также чувствительности и специфичности для выбранного порогового уровня. Дополнительно анализировалась матрица ошибок классификации с определением числа ложноположительных, ложноотрицательных, истинно положительных и истинно отрицательных случаев. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. С помощью метода бинарной логистической регрессии, используя переменные, рассчитаны коэффициенты прогнозирования таким образом, чтобы дать максимальную предсказательную ценность для каждого параметра при минимальной ошибке (табл. 3).

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика лабораторных данных

Показатель, ммоль/л	ГСД1 (n=43)	ГСД2 (n=45)	Контроль (n=42)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
Глюкоза 0 мин	5,2 (5,1; 5,6)	5,4 (4,9; 6,1)	4,3 (4,1; 4,6)	0,39	<0,001	<0,001
Глюкоза 60 мин	8,3 (6,7; 9,3)	9,5 (7,7; 10,3)	6,75 (5,8; 8,0)	0,02	0,003	<0,001
Глюкоза 120 мин	6,2 (5,5; 7,6)	8,5 (6,3; 8,8)	5,6 (4,7; 6,9)	<0,001	0,08	<0,001
Триглицериды	2,55 (1,7; 3,0)	3,2 (2,4; 3,4)	2,15 (1,3; 3,1)	0,01	0,59	0,001
Аполипротеин-А	220 (210; 250)	255 (215; 265)	170 (165; 215)	0,23	<0,001	<0,001
Аполипротеин-В	100 (90; 110)	120 (100; 140)	97,5 (80; 115)	0,02	0,99	0,02
СРБ	8,26 (5,67; 11,90)	14,7 (12,3; 16,6)	8,56 (4,38; 12,70)	<0,001	0,93	<0,001
Гликированный гемоглобин, %	5,05 (4,5; 5,8)	5,25 (5,0; 5,6)	4,35 (4,0; 5,0)	0,54	<0,001	<0,001
Адипонектин	14,8 (8,1; 26,5)	8,16 (7,23; 12,0)	17,1 (8,52; 20,4)	<0,001	0,79	0,004

**Примечание.**  $p_{1-2}$  – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 2-й групп;  $p_{1-3}$  – уровень значимости при сравнении показателей 1-й и 3-й групп;  $p_{2-3}$  – уровень значимости при сравнении показателей 2-й и 3-й групп.

**Таблица 3.** Значения коэффициентов логистической регрессии

Показатель	Коэффициент логистической регрессии	Отношение шансов (95% ДИ)	$p$	Обозначение
Масса тела	0,29	1,33 (1,12; 1,78)	0,013	К1
Глюкоза 0	5,65	283,13 (10,32; 98094,01)	0,012	К2
Глюкоза 120	3,17	23,8 (4,57; 385,84)	0,004	К3
СРБ	0,47	1,6 (1,18; 2,57)	0,015	К4

В результате было получено уравнение множественной регрессии между показателями, используемыми в разработанной модели, которое приняло следующий вид:

$$g = 1/[1 + \exp(z)],$$

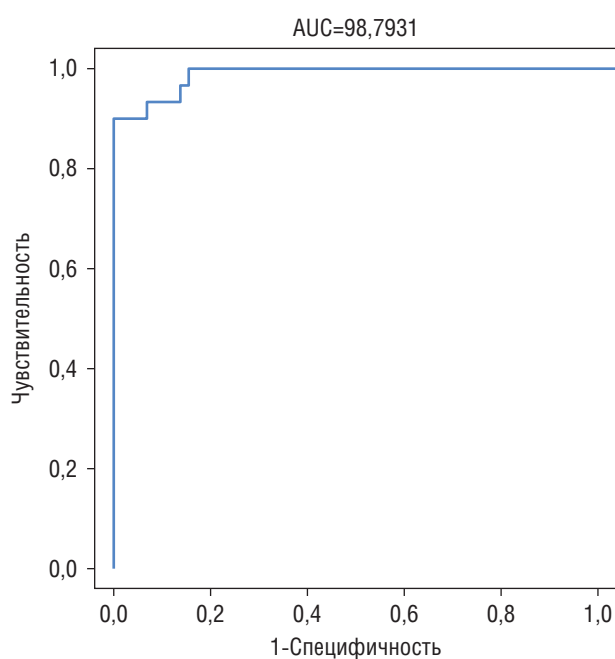
где  $g$  – коэффициент диагностики подтипов ГСД;  $e$  – основание натуральных логарифмов,  $e=2,72$ ;  $z$  – коэффициент регрессии:

$$z = 0,29 \times K_1 + 5,65 \times K_2 + 3,17 \times K_3 + 0,47 \times K_4 - 83,93,$$

где  $K_1$  – масса тела пациентки, кг;  $K_2$  – глюкоза плазмы натощак, ммоль/л;  $K_3$  – глюкоза плазмы через 2 ч после орального глюкозотолерантного теста, ммоль/л;  $K_4$  – уровень СРБ.

Интерпретация данных табл. 3 говорит о том, что повышенные значения показателей «масса тела», «глюкоза 0», «глюкоза 120», «СРБ» увеличивают вероятность наличия подтипа ГСД с выраженной ИР.

На следующем этапе разработки мы оценили качество модели путем проведения ROC-анализа (см. рисунок). Полученная площадь под кривой (AUC) составляет 98,79%,





что говорит о чрезвычайно высокой прогностической силе модели.

Следующим необходимым этапом стало определение по данным ROC-кривой оптимального баланса чувствительности и специфичности для модели, который был достигнут при пороговом уровне 62,95%, что обеспечивает до 95,45%. Чувствительность модели – 90%, специфичность – 98,28%.

Следовательно, при выполнении условия  $g \geq 0,6295$  диагностируют наличие ГСД и ИР, значение  $g < 0,6295$  свидетельствует о наличии ГСД и дисфункции  $\beta$ -клеток.

Приведем пример определения подтипа ГСД на основе модели у пациентки со следующими параметрами: масса тела = 72,9 кг, глюкоза 0 = 6,10 ммоль/л, глюкоза 120 = 8,20 ммоль/л, СРБ = 15,60 мг/л.

Рассчитываем уравнение регрессии:

$$\begin{aligned} \text{logistic} (-83,93 + 0,29 \times \text{масса тела} + 5,65 \times \text{глюкоза 0} + \\ + 3,17 \text{ глюкоза 120} + 0,47 \times \text{СРБ}) = \text{logistic} (-83,93 + \\ + 0,29 \times 72,9 + 5,65 \times 6,10 + 3,17 \times 8,20 + 0,47 \times 15,60) = \\ = \text{logistic} (5,002). \end{aligned}$$

Применяем логистическое преобразование, чтобы получить значение уравнения и сравнить его с пороговым:

$$\text{logistic} (5,002) = 1/[1 + \exp(-5,002)] = 0,9933.$$

Полученное значение (0,9933) выше порогового (0,6295), поэтому у пациентки устанавливаются ГСД и ИР. Это также подтверждается типированием пациентки по индексу Matsuda.

## Заключение

Современные методы диагностики различных подтипов ГСД либо недостаточно эффективны, что связано с отсутствием четких критериев интерпретации данных, получаемых в результате тестирования, либо требуют использования высокотехнологического оборудования и привлечения врачей смежных специальностей, что не всегда экономически оправданно. Решение проблемы видится в выявлении анамнестических, фенотипических и биохимических особенностей разных подтипов ГСД, а также в разработке нового метода верификации подтипов ГСД.

В ходе данного исследования нами была разработана математическая модель для выявления подтипов ГСД, обладающая чрезвычайно высокой прогностической силой (98,79%), удовлетворяющая требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.

Результаты нашего исследования позволяют усовершенствовать персонализированный алгоритм ведения беременных с ГСД, направленный на своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация:

**Волкова Наталья Ивановна (Natalya I. Volkova)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3

E-mail: n\_i\_volkova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>

**Давиденко Илья Юрьевич (Ilya Yu. Davidenko)\*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3

E-mail: davidenko.iu@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8690-681X>

**Сорокина Юлия Алексеевна (Yuliya A. Sorokina)** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник

E-mail: u-cher@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1856-3402>

**Дегтярева Юлия Сергеевна (Yuliya S. Degtyareva)** – младший научный сотрудник

E-mail: i.s.degtiareva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5838-4383>

**Власова Надежда Дмитриевна (Nadezhda D. Vlasova)** – младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории

E-mail: nadezhda.vlas161@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4990-6036>

**Баева Дарья Олеговна (Darya O. Baeva)** – студент VI курса лечебно-профилактического факультета

E-mail: u-cher@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Care and Prevention. 2021. Gestational Diabetes [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm> (date of access August 20, 2021).

2. Uptodate.com. 2021. UpToDate. [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-andmanagement> (date of access August 20, 2021).

3. Ye W., Luo C., Huang J., Li C., Liu Z., Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2022. Vol. 377. Article ID e067946 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>

4. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет // Акушерство и гинекология. 2021. № 9. С. 174–179. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179>

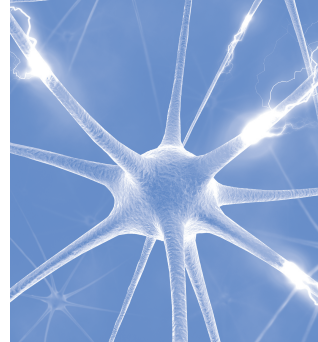
\* Автор для корреспонденции

5. Powe C., Allard C., Battista M., Doyon M., Bouchard L., Ecker J. et al. Heterogeneous contribution of insulin sensitivity and secretion defects to gestational diabetes mellitus. *Table 1 // Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, N 6. P. 1052–1055.
6. Liu Y., Hou W., Meng X., Zhao W., Pan J., Tang 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. Vol. 16, N 1. P. 289.
7. Feghali M., Atlas J., Ribar E., Caritis S., Simhan H., Scifres C. 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia // *Am.J. Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 220, N 1. P. S 66.
8. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., Verhaeghe J., Vandeginste S., Verlaenen H. et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62, N 11. P. 2118–2128.
9. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings // *Obesity (Silver Spring)*. 2022. Vol. 30, N 8. P. 1549–1563. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.23503> PMID: 35894085; PMCID: PMC 9542105.
10. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.
11. Clausen J.O., Bergman R.N., Hougaard P., Pedersen O. 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. Vol. 98, N 5. P. 1195–1209.
12. Del Prato S., Leonetti F., Matsuda M., DeFronzo R.A. et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man // *Diabetologia*. 1994. Vol. 37. P. 1025–1035.
13. Stern S.E., Williams K., Ferrannini E., DeFronzo R.A., Bogardus C., Stern M.P. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements // *Diabetes*. 2005. Vol. 54. P. 333–339.
14. Tam C.S., Xie W., Johnson W.D., Cefalu W.T., Redman L.M., Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. P. 1605–1610.
15. Isokuortti E., Zhou Y., Peltonen M. et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study // *Diabetologia*. 2017. Vol. 60. P. 1873–1882.
16. Gayoso-Diz P., Otero-González A., Rodríguez-Alvarez M.X. et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study // *BMC Endocr. Disord.* 2013. Vol. 13. P. 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
17. Yun K.J., Han K., Kim M.K. et al. Insulin resistance distribution and cut-off value in Koreans from the 2008–2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. Article ID e0154593. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154593>
18. Otten J., Ahren B., Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis // *Diabetologia*. 2014. Vol. 57. P. 1781–1788.
19. Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W. et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. P. 295–301.
20. McIntyre H., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E., Damm P. Gestational diabetes mellitus // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5, N 1. P. 47.

## REFERENCES

1. Care and Prevention. 2021. Gestational Diabetes [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm> (date of access August 20, 2021).
2. Uptodate.com. 2021. UpToDate. [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-andmanagement> (date of access August 20, 2021).
3. Ye W., Luo C., Huang J., Li C., Liu Z., Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022; 377: e067946 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>
4. Volkova N.I., Davidenko I. Yu., Degtyareva Yu.S. Gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2021; (9): 174–9. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179> (in Russian)
5. Powe C., Allard C., Battista M., Doyon M., Bouchard L., Ecker J., et al. Heterogeneous contribution of insulin sensitivity and secretion defects to gestational diabetes mellitus. *Table 1. Diabetes Care*. 2016; 39 (6): 1052–5.
6. Liu Y., Hou W., Meng X., Zhao W., Pan J., Tang 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.
7. Feghali M., Atlas J., Ribar E., Caritis S., Simhan H., Scifres C. 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220 (1): S 66.
8. Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., Verhaeghe J., Vandeginste S., Verlaenen H., et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. *Diabetologia*. 2019; 62 (11): 2118–28.
9. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30 (8): 1549–63. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.23503> PMID: 35894085; PMCID: PMC 9542105.
10. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595–607.
11. Clausen J.O., Bergman R.N., Hougaard P., Pedersen O., 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.
12. Del Prato S., Leonetti F., Matsuda M., DeFronzo R.A., et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994; 37: 1025–35.
13. Stern S.E., Williams K., Ferrannini E., DeFronzo R.A., Bogardus C., Stern M.P. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005; 54: 333–9.
14. Tam C.S., Xie W., Johnson W.D., Cefalu W.T., Redman L.M., Ravussin E. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. *Diabetes Care*. 2012; 35: 1605–10.
15. Isokuortti E., Zhou Y., Peltonen M., et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia*. 2017; 60: 1873–82.
16. Gayoso-Diz P., Otero-González A., Rodríguez-Alvarez M.X., et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013; 13: 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
17. Yun K.J., Han K., Kim M.K., et al. Insulin resistance distribution and cut-off value in Koreans from the 2008–2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2016; 11: e0154593. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154593>
18. Otten J., Ahren B., Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 1781–8.
19. Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W., et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23: 295–301.
20. McIntyre H., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E., Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5 (1): 47.

# Алекситимия и тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с медикаментозно компенсированным и впервые выявленным манифестным гипотиреозом



Друк И.В.<sup>1</sup>,  
Уразова Ф.К.<sup>2</sup>,  
Насекина О.В.<sup>3, 4</sup>,  
Агишева К.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», 644021, г. Омск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Центральная клиническая больница», 644042, г. Омск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Общество с ограниченной ответственностью Многопрофильный центр современной медицины «Евромед», 644024, г. Омск, Российская Федерация

<sup>5</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени А.Н. Кабанова», 644092, г. Омск, Российская Федерация

## Резюме

**Цель** – проанализировать распространенность алекситимии и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с медикаментозно компенсированным и впервые выявленным манифестным гипотиреозом.

**Материал и методы.** Открытое сравнительное исследование с включением 111 пациентов с гипотиреозом, которые были разделены на 2 группы: пациенты с впервые выявленным манифестным гипотиреозом (1-я группа;  $n=12$ ) и пациенты с медикаментозно компенсированным гипотиреозом (2-я группа;  $n=99$ ). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, этиологии гипотиреоза, сопутствующим заболеваниям. Алекситимия выявлялась с использованием Торонтской шкалы алекситимии (ТША), уровень тревоги и депрессии – с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Анализ клинического статуса проводили в общей группе пациентов ( $n=111$ ), в 1-й и 2-й группах.

**Результаты.** В общей группе пациентов алекситимический профиль личности был выявлен у 49 (44,14%) пациентов, тревога и/или депрессия определялись у 64 (57,66%) пациентов. Для пациентов с алекситимией в общей группе было характерно большее количество жалоб в сравнении с пациентами без алекситимии – 10 (8; 12) и 7 (4; 11;  $p=0,002$ ) соответственно. Также большее количество жалоб в общей группе было характерно для пациентов с симптомами тревоги и депрессии ( $n=66$ ) в сравнении с пациентами без соответствующих симптомов – 9 (7,25; 12) и 5 (3; 10;  $p=0,001$ ) соответственно. Отмечалась прямая умеренной силы корреляционная связь между баллами ТША и HADS ( $p<0,05$ ). Анализ данных 1-й и 2-й групп показал, что пациенты 1-й группы предъявляли большее количество жалоб: 12 (9; 14) и 8 (5; 11) соответственно в 1-й и 2-й группах ( $p<0,05$ ). Алекситимический тип личности встречался одинаково часто в обеих группах (66,66% – в 1-й группе, 41,41% – во 2-й группе;  $p>0,05$ ). В обеих группах пациенты с алекситимией предъявляли значимо большее количество жалоб ( $p<0,05$ ). Более половины пациентов 1-й и 2-й групп имели проявления тревоги и/или депрессии по HADS, различий между группами не выявлено ( $p>0,05$ ). В обеих группах выявлены положительные корреляционные связи между количеством жалоб и баллом по шкале тревоги ( $p<0,05$ ), между количеством жалоб и баллом ТША ( $p<0,05$ ).

## Ключевые слова:

гипотиреоз;  
алекситимия;  
тревога; депрессия

**Заключение.** Психологический статус пациентов характеризуется высокой распространенностью алекситимии, тревоги и/или депрессии без различий между 1-й и 2-й группами. Пациенты 2-й группы, несмотря на компенсацию гипотиреоза и отсутствие в большинстве случаев сопутствующей патологии, продолжают предъявлять те или иные жалобы. Пациенты с алекситимией и высоким показателем по шкале тревоги с некомпенсированным (1-я группа) и компенсированным гипотиреозом (2-я группа) предъявляют достоверно большее количество жалоб. Таким образом, субъективный статус пациентов указанных групп характеризуется множеством неспецифических жалоб и формируется у части пациентов под влиянием особенностей психологического статуса (алекситимия, высокий уровень тревоги). Исследования в группе пациентов с гипотиреозом, сохраняющих те или иные жалобы на фоне достижения целевого диапазона уровня тиреотропного гормона, следует продолжать, предполагая неоднородность причин такой клинической ситуации. Выявление особенностей психологического статуса пациентов и их коррекция могут иметь клиническое значение для повышения качества жизни и удовлетворенности от лечения пациентов с гипотиреозом.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Друк И.В., Уразова Ф.К., Насекина О.В., Агешева К.А. Алекситимия и тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с медикаментозно компенсированным и впервые выявленным манифестным гипотиреозом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-35-44>

**Статья поступила в редакцию** 23.11.2023. **Принята в печать** 25.02.2024.

## Alexithymia and anxiety-depressive disorders in patients with controlled and newly diagnosed manifest hypothyroidism

*Druk I.V.<sup>1</sup>,*

*Urazova F.K.<sup>2</sup>,*

*Nasekina O.V.<sup>3,4</sup>,*

*Agisheva K.A.<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 644099, Omsk, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 2, 644021, Omsk, Russian Federation

<sup>3</sup> LLC "Central Clinical Hospital", 644042, Omsk, Russian Federation

<sup>4</sup> LLC Multidisciplinary Center for Modern Medicine "Euromed", 644024, Omsk, Russian Federation

<sup>5</sup> City Clinical Hospital No. 1 named after Kabanov A.N., 644092, Omsk, Russian Federation

### Abstract

**Aim:** to analyze alexithymia and anxiety-depressive disorders in patients with controlled and newly diagnosed manifest hypothyroidism.

**Material and methods.** An open-label comparative study involving 111 patients with hypothyroidism, who were divided into 2 groups: patients with newly diagnosed manifest hypothyroidism (group 1) ( $n=12$ ) and patients with drug-controlled hypothyroidism (group 2) ( $n=99$ ). The groups were comparable in terms of sex, age, body mass index, etiology of hypothyroidism, and comorbidities. Alexithymia was identified using the Toronto Alexithymia Scale (TCA), and anxiety and depression were identified using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Clinical status analysis was carried out in the general group of patients ( $n=111$ ), in groups 1 and 2.

**Results.** In the general group of patients, alexithymic personality profile was detected in 49 patients (44.14%), anxiety and/or depression were determined in 64 patients (57.66%). Patients with alexithymia in the general group had a higher number of complaints compared to patients without alexithymia – 10 (8; 12) and 7 (4; 11;  $p=0.002$ ), respectively. Also, a higher number of complaints in the general group was typical for patients with symptoms of anxiety and depression ( $n=66$ ) compared to patients without these symptoms – 9 (7.25; 12) and 5 (3; 10;  $p=0.001$ ), respectively. There was a direct moderate correlation between the TAS score and the HADS score ( $p<0.05$ ). Analysis of groups 1 and 2 showed that patients in group 1 had a higher number of complaints: 12 (9; 14) and 8 (5; 11), respectively, in groups 1 and 2 ( $p<0.05$ ). The alexithymic personality type was equally common in both groups (66.66% in group 1, 41.41% in group 2,  $p>0.05$ ). In both groups, patients with alexithymia presented a significantly higher number of complaints ( $p<0.05$ ). More than half of the patients in group 1 and group 2 had manifestations of anxiety

### Keywords:

hypothyroidism;  
alexithymia;  
anxiety; depression

and/or depression according to HADS, no differences between the groups were found ( $p>0.05$ ). In both groups, positive correlations were found between the number of complaints and the score on the anxiety scale ( $p<0.05$ ) and between the number of complaints and the TAS score ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** The psychological status of patients is characterized by a high prevalence of alexithymia, anxiety and/or depression with no differences between groups 1 and 2. Group 2 patients, despite the compensation of hypothyroidism and the absence of concomitant pathology in most cases, continue to present some complaints. Patients with alexithymia and a high score on the anxiety scale, with uncontrolled (group 1) and controlled hypothyroidism (group 2) present a significantly higher number of complaints. Thus, the subjective status of patients in these groups is characterized by a variety of non-specific complaints and is formed in some patients under the influence of the peculiarities of their psychological status (alexithymia, high level of anxiety). Studies in the group of patients with hypothyroidism who persist in certain complaints against the background of reaching the target TSH level should be continued, assuming the heterogeneity of the causes of such a clinical situation. Identification of the features of the psychological status of patients and their correction can be clinically important for improving the quality of life and treatment satisfaction in patients with hypothyroidism.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Druk I.V., Urazova F.K., Nasekina O.V., Agisheva K.A. Alexithymia and anxiety-depressive disorders in patients with controlled and newly diagnosed manifest hypothyroidism. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 35–44. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-35-44> (in Russian)

**Received** 23.11.2023. **Accepted** 25.02.2024.

Первичный гипотиреоз – наиболее распространенный вариант нарушения функции щитовидной железы. По некоторым данным, в общей популяции распространенность первичного гипотиреоза составляет 4,6% (0,3% – явный, 4,3% – субклинический). В среднем частота новых случаев гипотиреоза составляет у женщин 3,5 случая на 1000 человек в год, а гипотиреоза в результате радикального лечения тиреотоксикоза – 0,6 случая на 1000 человек в год [1]. Всем пациентам с установленным манифестным гипотиреозом рекомендуется заместительная терапия левотироксином натрия. Целью заместительной гормональной терапии первичного гипотиреоза считают достижение эутиреоза – состояния, характеризующегося нормальным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) при отсутствии симптомов и клинических признаков, связанных с гипотиреозом. Отмечено, что часть пациентов, несмотря на лабораторную компенсацию гипотиреоза, продолжают предъявлять жалобы, что приводит к неудовлетворенности результатами лечения. Существуют данные, что в таких случаях частота жалоб положительно коррелирует с уровнем тревоги, депрессии и ассоциируется с алекситимическим типом личности [2–4].

Феномен алекситимии представляет собой когнитивно-аффективное расстройство, основные характеристики которого – сложности в определении и вербализации эмоций, трудности в дифференцировке чувств и ощущений, бедность фантазии, концентрация внимания преимущественно на внешних событиях, нежели на собственных переживаниях [5]. У данной группы пациентов отмечается нарушение структурирования полученного опыта при проживании различных жизненных ситуаций и предполагается, что это стало одной из ведущих причин развития разных типов зависимости и психосоматических заболеваний [6]. Как известно, алекситимия встречается при ряде эндогенных, соматогенных, психогенных психических расстройств, таких как депрессия, обсессивно-компульсивное

расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, расстройства аутистического спектра и др. [7]. По результатам исследования [3] выявлено, что алекситимия встречается у пациентов с гипотиреозом, оказывая влияние на его клинические проявления, утяжеляя течение депрессивных расстройств при их наличии, что диктует необходимость медикаментозной компенсации гипотиреоза и коррекции алекситимии одновременно.

**Цель** данного исследования – провести сравнительную оценку распространенности алекситимических черт личности и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с медикаментозно компенсированным и впервые выявленным манифестным гипотиреозом.

## Материал и методы

Исследование проводили на базе БУЗОО «Городская поликлиника № 4» и БУЗОО ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова «Городская поликлиника № 1» г. Омска.

**Критерии включения:** возраст пациентов 20–60 лет, впервые выявленный манифестный гипотиреоз (1-я группа); гипотиреоз, медикаментозно компенсированный в течение минимум 1 года (2-я группа).

**Критерии исключения:** тяжелые нарушения функции печени и почек, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, прием антидепрессантов, анксиолитиков и нейролептиков, супрессивная терапия L-тироксином. В соответствии с указанными критериями в исследование были включены 111 пациентов (мужчин 10%) в возрасте 50 лет (37; 53). Методом последовательного включения в 1-ю группу определили 12 пациентов с впервые выявленным манифестным гипотиреозом, во 2-ю группу – 99 пациентов с медикаментозно компенсированным гипотиреозом.

1-я и 2-я группы были сопоставимы по полу (количество мужчин соответственно 16,67 и 9,09%;  $\chi^2=0,101$ ;  $p=0,751$ ),

возрасту [45 лет (34; 50) и 44 года (36; 52) соответственно;  $U=589,50$ ;  $p=0,969$ ], индексу массы тела [23 кг/м<sup>2</sup> (23; 25) и 25 кг/м<sup>2</sup> (22; 27) соответственно;  $U=499,00$ ;  $p=0,369$ ], этиологии гипотиреоза. Группы были сопоставимы по этиологии гипотиреоза: аутоиммунный тиреоидит стал основной причиной гипотиреоза в обеих группах (11/12 и 89/99 в 1-й и 2-й группах соответственно;  $p=0,751$ ), послеоперационный гипотиреоз зарегистрирован у 1 пациента 1-й группы и 10 пациентов 2-й группы. Всем участникам исследования проведено комплексное клинико-лабораторное исследование, оценка психологического статуса. Уровень ТТГ расценивался как нормальный при совпадении с диапазоном 0,4–4,0 мМЕ/мл, диапазон нормальных значений свободного тироксина составлял 10,5–19,5 пмоль/л. В рамках исследования использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и Торонтскую шкалу алекситимии (ТША). Показатель HADS 0–7 баллов расценивался как норма, 8–10 баллов – как субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – как выраженная тревога/депрессия. Алекситимический профиль личности устанавливался при наличии 74 баллов и выше по ТША. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программы Statistica 12. При распределении, отличном от нормального, количественные признаки описывались с указанием медианы ( $Me$ ), нижнего ( $LQ$ ) и верхнего квартилей ( $UQ$ ). При сравнении двух независимых выборок по количественному признаку использовали критерий Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Корреляционный анализ проводился с применением коэффициента Спирмена. Во всех случаях критический уровень значения  $p$  принимался  $<0,05$ .

## Результаты

Основным поводом к назначению заместительной терапии в общей группе был гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита ( $n=100$ ; 90,09%), реже – гипотиреоз после операции по поводу диффузно-узловатого или многоузловатого токсического зоба ( $n=11$ ; 9,01%). При изучении анамнеза пациентов сопутствующая патология была зарегистрирована у трети пациентов общей группы ( $n=34$ ; 30,63%). При оценке субъективного статуса отмечено, что все пациенты ( $n=111$ ) предъявляли те или иные жалобы, т.е. не чувствовали себя здоровыми. Оценка психологического статуса в общей группе пациентов с гипотиреозом продемонстрировала достаточно высокую распространенность алекситимии, тревоги и депрессии; алекситимический профиль личности был выявлен по ТША у 49 (44,14%) пациентов, тревога и/или депрессия по HADS определялись у 64 (57,66%). Пациенты с алекситимией предъявляли больше жалоб, чем пациенты без алекситимии, – 10 (8; 12) и 7 (4; 11) соответственно ( $U=990,50$ ;  $p=0,002$ ). Также большее количество жалоб было характерно для пациентов с симптомами тревоги и/или депрессии в сравнении с пациентами без симптомов тревоги и/или депрессии, – 9 (7,25; 12) и 5 (3; 10) соответственно ( $U=945,00$ ;  $p=0,001$ ). Отмечалась прямая умеренной силы корреляция между баллами ТША и HADS ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ).

Далее был проведен анализ клинических характеристик пациентов 1-й и 2-й групп. В 1-й группе уровень ТТГ соста-

вил 12,85 мМЕ/мл (8,68; 18,30), уровень свободного тироксина – 9,00 мМЕ/мл (8,45; 9,43). Во 2-й группе уровень ТТГ составил 2,70 мМЕ/мл (2,15; 3,35), что отражало удовлетворительный уровень компенсации гипотиреоза. Пациенты 2-й группы получали L-тироксин в суточной дозе 75 мкг/сут (75; 100), что составляло 1,2 (1,0; 1,4) мкг/кг. Частота регистрации сопутствующих заболеваний не различалась между группами ( $\chi^2$  с поправкой Йейтса 0,30;  $p=0,585$ ): во 2-й группе – в 29,29% ( $n=29$ ) случаев, в 1-й группе – в 41,67% ( $n=5$ ) случаев. Присутствовали следующие заболевания: в 1-й группе артериальная гипертензия (3/25%), сахарный диабет 2-го типа (1/8,33%), хронический бронхит (1/8,33%), хронический гастрит (1/8,33%); во 2-й группе артериальная гипертензия (8/8,08%), сахарный диабет 2-го типа (4/4,04%), хронический бронхит (3/3,03%), хронический гастрит (7/7,07%), бронхиальная астма (2/2,02%), дислипидемия (7/7,07%), ожирение (8/8,08%), анемия (2/2,02%). При сравнении обеих групп статистически значимые различия выявлены не были ( $p>0,05$ ).

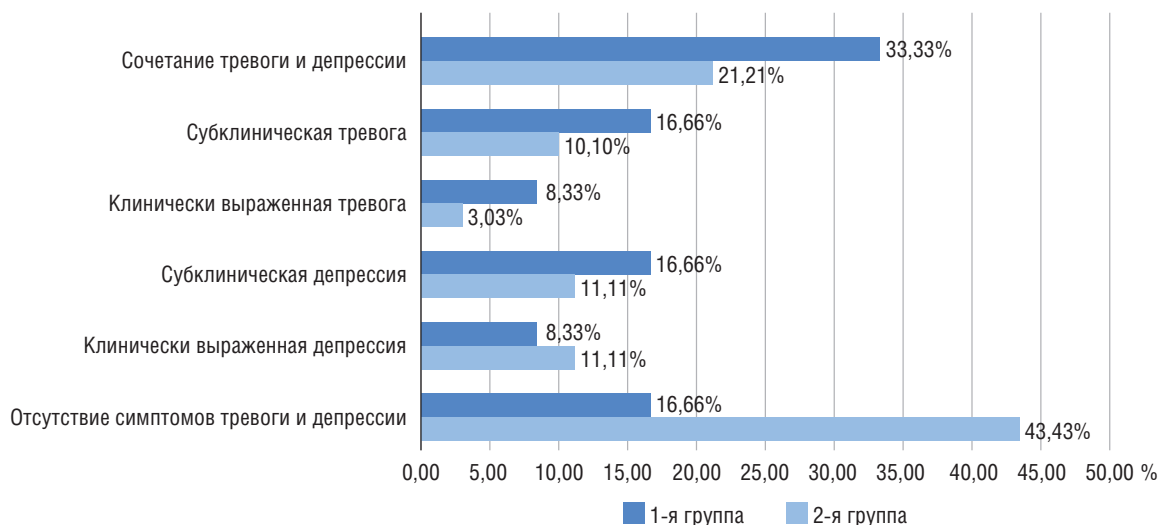
Пациенты с впервые выявленным гипотиреозом предъявляли значимо большее количество жалоб: 1-я группа – 12 (9; 14), 2-я группа – 8 (5; 11) ( $U=351,50$ ;  $p=0,02$ ), спектр жалоб не различался между группами (см. таблицу). При этом во 2-й группе примерно 7 из 10 пациентов (70,70%) предъявляли жалобы и, не имея в анамнезе других заболеваний, связывали их с проявлениями гипотиреоза.

По результатам оценки шкалы HADS, больше половины пациентов в обеих группах имели симптомы тревоги и/или депрессии: 66,67% (8/12) в 1-й группе и 56,57% (56/99) во 2-й группе ( $\chi^2=0,129$ ;  $p=0,720$ ). Одновременно симптомы тревоги и депрессии имели 33,33% ( $n=4/12$ ) в 1-й группе и 21,21% (21/99) во 2-й группе ( $\chi^2=0,340$ ;  $p=0,560$ ). В обеих группах изолированная тревога регистрировалась реже: субклиническая тревога – в 16,66 (2/12) и 10,10% (10/99) случаев; клиническая тревога – 8,33 (1/12) и 3,03% (3/99) соответственно в 1-й и 2-й группах (см. рисунок). В обеих группах изолированная депрессия регистрировалась редко: субклиническая депрессия – в 16,66 (2/12) и 11,11% (11/99) случаев; клинически выраженная депрессия – в 8,33 (1/12) и 11,11% (11/99) соответственно в 1-й и 2-й группах. Различий между группами в частоте регистрации изолированной тревоги и депрессии не выявлено ( $p>0,05$ ). Статистически значимых различий между группами по шкале HADS не было найдено (по шкале тревоги  $U=446,00$ ;  $p=0,161$ ; по шкале депрессии  $U=547,00$ ;  $p=0,658$ ).

Выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между количеством жалоб и наличием изолированной тревоги в обеих группах (в 1-й группе  $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ; во 2-й группе  $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ). Частота алекситимии между группами не различалась ( $\chi^2=1,839$ ;  $p=0,176$ ): в 1-й группе составила 66,66% (8/12), во 2-й группе – 41,41% (41/99). Балл ТША между группами не различался ( $U=347,50$ ;  $p=0,06$ ): в 1-й группе составил 74 (70; 81); во 2-й группе – 67 (47; 79). В 1-й группе пациенты с алекситимией предъявляли значимо большее количество жалоб, чем пациенты без алекситимии: 12 (8; 14) и 7 (5; 9) соответственно ( $U=100,50$ ;  $p=0,026$ ). Во 2-й группе пациенты с алекситимией также предъявляли значимо большее количество жалоб – 9 (8; 11), чем пациенты без алекситимии [6,5 (4; 11) ( $U=852,50$ ;  $p=0,017$ )]. В 1-й группе выявлена положительная

Жалобы, предъявляемые пациентами исследуемых групп

Жалоба	1-я группа, абс./%	2-я группа, абс./%	$\chi^2$ ; p
Повышенная утомляемость при привычных нагрузках	4/33,33	47/47,47	0,386; 0,534
Общая слабость/ощущение упадка сил	10/83,33	69/69,70	0,419; 0,517
Снижение работоспособности	7/58,33	47/47,47	0,164; 0,686
Снижение концентрации внимания	9/75,00	55/55,56	0,957; 0,328
Снижение памяти	7/58,33	42/42,42	0,548; 0,459
Раздражительность	8/66,67	38/38,38	2,459; 0,117
Плаксивость	2/16,67	22/22,22	0,005; 0,944
Наплывы беспричинной тревоги	6/50,00	26/26,26	1,896; 0,168
Чувство нехватки воздуха/неудовлетворенности вдохом	4/33,33	32/32,32	0,066; 0,798
Головная боль	6/50,00	40/40,40	0,107; 0,744
Снижение либидо	5/41,67	15/15,15	3,457; 0,063
Сниженное настроение	9/75,00	54/24,55	1,086; 0,297
Бессонница	6/50,00	39/39,39	0,156; 0,693
Сонливость днем	6/50,00	36/36,36	0,366; 0,545
Сухость кожи	9/75,00	46/46,46	0,438; 0,118
Повышенное выпадение волос	7/58,33	40/40,40	0,771; 0,380
Ломкость ногтей	6/50,00	38/38,38	0,216; 0,642
Прибавка массы тела/трудности в снижении массы тела	4/33,33	35/35,35	0,033; 0,856
Повышенная зябкость	5/41,67	23/23,23	1,075; 0,299
Судороги икроножных мышц	5/41,67	21/21,21	1,486; 0,223
Ощущения «ползания мурашек», покалывания в ногах	5/41,67	19/19,19	2,002; 0,157
Запоры	7/58,33	33/33,33	1,919; 0,166



Распространенность тревоги и депрессии в группах исследования

умеренной силы корреляция между баллом ТША и количеством предъявляемых жалоб ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ), во 2-й группе выявлена положительная слабая корреляционная связь ( $r=0,20$ ;  $p<0,05$ ).

## Обсуждение

Гипотиреоз – распространенное клиническое состояние дефицита гормонов щитовидной железы, которое, если его не лечить, может привести к серьезным неблагоприятным последствиям для функционирования многих систем органов, причем сердечно-сосудистая система считается наиболее тщательно изученной мишенью. Манифестный первичный гипотиреоз определяется как повышенная концентрация ТТГ в сочетании со снижением уровня свободного тироксина ниже референсного диапазона. Первичный гипотиреоз – одна из наиболее распространенных эндокринных патологий, наиболее часто возникает вследствие аутоиммунного тиреоидита [8, 9]. Отражая реальную клиническую практику, основную долю пациентов в нашем наблюдении составили пациенты с аутоиммунным тиреоидитом.

При выявлении манифестного гипотиреоза рекомендуется заместительная гормональная терапия с целью нормализации ТТГ, тиреоидных гормонов в крови и устранения симптомов [10]. Неспецифичность симптомов и признаков гипотиреоза [8, 11] затрудняет не только раннюю диагностику заболевания, но и оценку эффективности терапии. Адекватная заместительная терапия на основе левотироксина натрия (LT4) при прочих равных условиях заключается в нормализации уровня ТТГ [8, 10, 12]. При достижении эутиреоза у абсолютного большинства пациентов наблюдается улучшение самочувствия и повышение качества жизни. Однако, несмотря на достижение целевого уровня ТТГ в сыворотке крови, у 5–10% пациентов, получавших LT4, отмечаются различные стойкие жалобы, важнейшая из которых – утомляемость [11, 13]. Памятуя о неспецифичности симптомов гипотиреоза, во всех подобных случаях необходимо прежде всего исключать наличие других причин для жалоб. Действительно, и в нашем наблюдении в общей группе пациентов в трети случаев регистрировалась сопутствующая патология, однако те или иные жалобы присутствовали у всех пациентов, включая 70% пациентов с лабораторным эутиреозом и отсутствием сопутствующих заболеваний.

Следует отметить, что в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждается клиническая ситуация, когда нормализация уровня ТТГ в сыворотке крови приводит к неполной нормализации уровня трийодтиронина в сыворотке крови, и вполне вероятно, что стойкие симптомы на фоне монотерапии LT4 могут быть результатом низких системных или тканеспецифичных уровней трийодтиронина, особенно у больных с полиморфизмами в DI02, у которых тироксин не может эффективно превращаться в активный гормон трийодтиронин [8, 14–16]. В этой связи высказывается предположение, что концентрация свободного трийодтиронина отражает тиреоидный статус пациентов, получающих LT4, надежнее, чем свободный тироксин [17]. С другой стороны, хотя в многочисленных исследованиях изучали, улучшает ли терапия комбинацией LT4 и лиотиронина (LT3; синтетическая форма трийодтиронина) качество жизни пациентов, результаты неубедительны [15]. В 2026 г. ожидается завершение T3–4-Huro Trial – национального рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого многоцентрового исследования комбинированной терапии LT4 и LT3 у пациентов с аутоиммунным гипотиреозом, с предполагаемым целевым числом участников 600 человек [18]. Пока вопрос о причинах наличия у отдельных пациентов жалоб, устойчивых к заместительной терапии, как и вопрос об эффективности комбинированной терапии LT4/LT3, остается открытым.

Все пациенты в нашем наблюдении связывали имеющиеся у них жалобы с гипотиреозом. В трактовке этого наблюдения, безусловно, невозможно недооценивать значение осведомленности пациентов о наличии гипотиреоза и его проявлениях, формирующейся внутренней картины болезни, наконец, ожиданий от лечения. Так, в недавно опубликованном исследовании на основе онлайн-опроса пациентов с гипотиреозом 78% были недовольны лечением, в абсолютном большинстве случаев респонденты ожидали, что их симптомы, связанные с гипотиреозом, пройдут в течение 3 мес; около четверти пациентов ожидали, что все симптомы исчезнут на фоне терапии LT4. Была выявлена отрицательная корреляция между удовлетворенностью от лечения и ожиданиями поддержки от врача [19]. Известны результаты крупного популяционного исследования ( $n=5897$ ), в котором распространенность усталости у респондентов с эутиреозом без известных заболеваний



щитовидной железы составила 34%; схожие показатели были у респондентов с манифестным или субклиническим гипотиреозом, которые не знали, что у них измененный уровень ТТГ; в то же время у респондентов с известными заболеваниями щитовидной железы частота сообщений об усталости возросла до 50% и не зависела от уровня ТТГ [20].

Недавно опубликованные систематический обзор и мета-анализ установили связь между аутоиммунным тиреоидитом, субклиническим, манифестным гипотиреозом с депрессией и тревожными расстройствами: отношение шансов (ОШ) 3,56 [95% доверительный интервал (ДИ) 2,14–5,94;  $I^2=92,1\%$ ] и 2,32 (95% ДИ 1,40–3,85;  $I^2=89,8\%$ ) соответственно [21]. В нашем исследовании была подтверждена высокая распространенность тревожных и депрессивных нарушений среди пациентов с гипотиреозом, вне зависимости от наличия эффективной заместительной терапии.

Эти наблюдения не противоречат, в частности, данным исследования HUNT-study (2002), в котором был выявлен повышенный риск тревоги и депрессии при гипотиреозе только в группе пациентов, знавших о своем заболевании, причем независимо от уровня компенсации нарушенной функции. В то же время у пациентов с лабораторно подтвержденным гипотиреозом, но не знавших о своем заболевании, не обнаруживалось отличий от общей популяции [22]. В недавно опубликованном исследовании поперечного среза пациентов с гипотиреозом также была выявлена взаимосвязь между тяжестью эмоциональных расстройств (тревога и депрессия) и убеждениями, связанными с болезнью, вне зависимости от возраста, образования, длительности заболевания и уровня тиреоидных гормонов [23]. В исследовании М.Н. Samuels и соавт. (2018) также не было обнаружено существенных различий в состоянии здоровья, настроении, когнитивных способностях у пациентов с гипотиреозом, для которых дозы ЛТ4 были подобраны с целью достижения уровней ТТГ в пределах низконормального, высоко нормального или слегка повышенного диапазона [24].

Хотя мозг служит важнейшим органом-мишенью для гормонов щитовидной железы, неясно, влияют ли изменения функции щитовидной железы, особенно в пределах референсного диапазона или около него, напрямую на настроение или когнитивные способности. Механистический подход, заключающийся в сопоставлении тревожно-депрессивных расстройств и параметров тиреоидного статуса, доминирующий в исследованиях такого рода, не лишен противоречий и не отвечает на вопрос о причинно-следственной связи [25, 26]. В нашем случае в группе с впервые выявленным гипотиреозом нельзя абсолютно исключить указанные влияния «гипотиреоз – психические нарушения (тревожные, депрессивные)», описанные ранее в многочисленных источниках [21, 27]. В то же время во 2-й группе выявленные психоземональные расстройства скорее свидетельствуют о реактивных изменениях, связанных с переживанием болезни (внутренняя картина болезни), чем говорят о влиянии тиреоидного статуса на сферу эмоций.

Возможно, у части пациентов с компенсированным гипотиреозом и тревожными, депрессивными расстройствами имеются стойкие предрасполагающие личностные особенности, например высокий уровень личностной тревожности и пр. В обеих группах в нашем наблюдении была выявлена прямая корреляционная связь между количеством предъявляемых жалоб и наличием изолиро-

ванной тревоги. Понимание выявленных изменений настроения как реактивных подчеркивает важность целенаправленных психотерапевтических воздействий, которые могут опосредованно влиять на весь регистрируемый субъективный симптомокомплекс с множеством жалоб, не устраняемых заместительной терапией.

В спектре жалоб наших пациентов в обеих группах доминировали такие неспецифические проявления, как сонливость, тревожность, снижение памяти и концентрации внимания, снижение настроения, повышенная утомляемость, общая слабость и ощущение упадка сил. Часть из этих жалоб соотносится с широко употребляемым за рубежом термином «затуманенный мозг» (Brain Fog), которым, по данным литературы, описывают свое самочувствие пациенты с гипотиреозом, в том числе получающие терапию ЛТ4.

Дискуссии о том, что стоит за этим околонучным термином и соответствующим феноменом, не имеющим четкого симптомокомплекса и признаков нозологической специфичности, так же приводят к гипотезе существования на фоне оптимального уровня ТТГ тканевого «гипотиреоза головного мозга» [13]. Лабораторно подтвердить или опровергнуть эту гипотезу пока не представляется возможным, но последствия гипотиреоза для структурно-функциональных характеристик головного мозга активно исследуются. В последнее десятилетие углубленно изучаются структурно-функциональные изменения головного мозга, нейропсихологические изменения у пациентов с гипотиреозом, в том числе с компенсированным на фоне терапии ЛТ4, во взаимосвязи с субъективными симптомами, тиреоидным статусом и степенью повышения уровня антитиреоидных аутоантител [28–30]. Подобные исследования все еще ограничиваются малыми группами пациентов, обнаруженные в них изменения крайне интересны, но требуют дальнейшего изучения.

В своем исследовании мы ставили цель оценить распространенность у пациентов с гипотиреозом алекситимического типа личности. Алекситимия характеризуется нарушением способности осознавать, четко идентифицировать и описывать свои чувства [31]. По данным А.В. Будневского и соавт. (2018), алекситимия у пациентов с гипотиреозом выявлялась в 87% случаев, ассоциируясь со следующими особенностями личности: трудностями в описании и определении собственного чувственного компонента; низкой способностью к воображению; трудностями в определении различий между телесными и чувственными сенсациями; склонностью к интроверсии; слабыми аналитическими способностями [3].

В сравнении с этими данными в нашем наблюдении алекситимия регистрировалась в общей группе пациентов с гипотиреозом в 2 раза реже (44%). Алекситимический тип личности встречался достаточно часто в обеих группах без значимых различий. Алекситимия – это сложный психологический феномен, распространенность которого точно неизвестна ввиду использования различных диагностических методик. У пациентов с соматическими заболеваниями распространенность алекситимии достигает 63%, у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани – 80% в сравнении с 10% в общей популяции [32, 33]. Из множества теоретических моделей алекситимии доминирующей считают подразделение ее на варианты: 1) внешне ориентированный когнитивный стиль (проявляется тенденцией сосредотачиваться на поверхностной информации и избегать внутренних, связанных

с аффектом мыслей); 2) трудности с идентификацией чувств (отмечается сниженное эмоциональное осознание); 3) трудности с описанием чувств (доминирует нарушение выражения эмоций с помощью слов).

С точки зрения соматической патологии для пациентов с алекситимией характерны следующие особенности: 1) повышенная чувствительность к физическим раздражителям, что может увеличить вероятность наличия соматических симптомов в течение длительного периода времени; 2) алекситимия, особенно 1-й и 2-й варианты, часто приводит к психологическим расстройствам и переживанию негативных эмоций; 3) такие негативные эмоции и физические ощущения, сопровождающие их, имеют тенденцию ошибочно приниматься за симптомы заболевания; 4) повышенное реагирование на раздражители, которые действительно вызваны симптомами заболевания или неправильно истолкованы как таковые, может спровоцировать усиленную реакцию нервной и нейроэндокринной системы, что еще больше способствует развитию соматических заболеваний [32]. Указанные закономерности не противоречат нашему наблюдению, в котором продемонстрировано, что субъективный статус пациентов с алекситимией как в общей группе, так и в группах с впервые выявленным манифестным гипотиреозом (1-я группа) и медикаментозно компенсированным гипотиреозом (2-я группа) отличался большим обилием жалоб, а балл ТША положительно коррелировал с количеством предъявляемых жалоб в обеих группах.

При отсутствии неврологических или психиатрических заболеваний либо их лечении алекситимия мало меняется в течение жизни, и можно предположить, что это относительно стабильная психологическая черта [31]. Вопрос, относить алекситимию к заболеваниям или особенностям личности, остается спорным. В настоящее время по поводу этиологии алекситимии также единого мнения не существует. Согласно биологической теории формирования, ведущая роль в развитии алекситимии отводится генетическим механизмам и особенностям развития головного мозга, что также подчеркивает ожидаемую стабильность данного феномена в структуре личности. Однако описано, что выраженность алекситимии может уменьшаться на фоне лечения [31]. Учитывая полученные результаты, тревожные и депрессивные расстройства, изолированные или ассоциированные с алекситимией, могут играть немаловажную роль в формировании многосимптомности манифестного гипотиреоза и устойчивости жалоб на фоне заместительной терапии LТ4 и достигнутого оптимального уровня ТТГ, обуславливая субъективную оценку результата терапии как негативную. Соответственно указанные психоэмоциональные особенности могут стать мишенью для психологической коррекции.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Основным ограничением считается размер выборки. В качестве ограничения можно рассматривать и отсутствие определения

уровней свободного тироксина и свободного трийодтиронина у пациентов, которые достигли оптимального уровня ТТГ на фоне заместительной гормональной терапии. Это не позволило провести дополнительный анализ в контексте клинического значения тканевого гипотиреоза, но не повлияло на достижение запланированной цели и сделанные выводы. Также можно отметить, что, согласно критериям включения, все пациенты 2-й группы в течение не менее 1 года имели стойкий эутиреоз на фоне терапии LТ4, определенный по уровню ТТГ, однако продолжительность лечения LТ4 в целом варьировала. Безусловно, исследования в группе пациентов с гипотиреозом, сохраняющих те или иные жалобы на фоне достижения целевого диапазона ТТГ, следует продолжать, предполагая неоднородность причин такой клинической ситуации. При отсутствии окончательных данных, касающихся пациентов, сохраняющих жалобы на фоне лабораторного эутиреоза, до рассмотрения альтернативных вариантов лечения следует ставить разумные цели, выявлять, обсуждать и корректировать значимые нарушения (тревога, депрессия, алекситимия).

## Заключение

Пациенты с впервые выявленным манифестным гипотиреозом предъявляют большее количество жалоб, чем пациенты с медикаментозно компенсированным гипотиреозом. Пациенты с медикаментозно компенсированным гипотиреозом, несмотря на компенсацию гипотиреоза и отсутствие у большинства пациентов сопутствующей патологии, продолжают предъявлять те или иные жалобы. Психологический статус пациентов характеризовался высокой распространенностью алекситимии, без различий между группами, симптомами тревоги и/или депрессии с частой регистрацией одновременно симптомов тревоги и депрессии. Пациенты с компенсированным и некомпенсированным гипотиреозом, имеющие алекситимию, высокий показатель по шкале тревоги, предъявляют достоверно большее количество жалоб в сравнении с пациентами без алекситимии и тревоги. Таким образом, субъективный статус пациентов с компенсированным манифестным гипотиреозом и с впервые выявленным манифестным гипотиреозом характеризуется множеством неспецифических жалоб и формируется у части пациентов под влиянием особенностей психологического статуса (алекситимия, высокий уровень тревоги). Исследования в группе пациентов с гипотиреозом, сохраняющих те или иные жалобы на фоне достижения целевого уровня ТТГ, следует продолжать, предполагая неоднородность причин в такой клинической ситуации. Выявление особенностей психологического статуса пациентов и их коррекция имеют клиническое значение для повышения качества жизни и удовлетворенности от лечения пациентов с гипотиреозом.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Друк Инна Викторовна (Inna V. Druk)\*** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Российская Федерация

E-mail: [drukinna@yandex.ru](mailto:drukinna@yandex.ru)

<https://orcid.org/0000-0001-8317-7765>

\* Автор для корреспонденции.

**Уразова Фарида Кайратовна (Farida K. Urazova)** – врач-эндокринолог БУ300 ГК «БСМП № 2», Омск, Российская Федерация

E-mail: farida.bariatric@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6634-5728>

**Насекина Ольга Викторовна (Olga V. Nasekina)** – врач-эндокринолог ООО «Центральная клиническая больница», ООО «МЦСМ «Евромед», Омск, Российская Федерация

E-mail: Nasekinaolia@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0001-7338-9577>

**Агишева Ксения Александровна (Kseniya A. Agisheva)** – врач-эндокринолог БУ300 «ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова», Омск, Российская Федерация

E-mail: nurrka-15@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0007-4444-2555>

## ЛИТЕРАТУРА

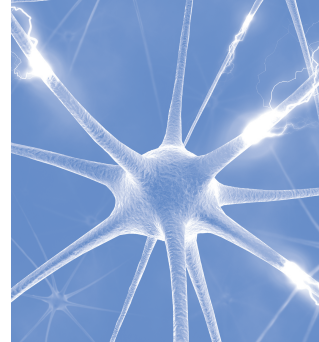
1. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1111 с.
2. Bruni R., Serino F.M., Galluzzo S. et al. Alexithymia and neuroendocrine-immune response in patients with autoimmune diseases: preliminary results on relationship between alexithymic construct and TNF-alpha levels // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1069. P. 208–211. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1351.018>
3. Будневский А.В., Куташов В.А., Припутневич Д.Н. и др. Аффективные расстройства на фоне гипотиреоза // *Клиническая медицина*. 2018. Т. 96, № 3. С. 222–227. DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-222-227>
4. Куташов В.А., Будневский А.В., Ульянова О.В., Припутневич Д.Н. К вопросу о нервно-психических расстройствах у больных гипотиреозом // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016. Т. 12, № 3. С. 375–378.
5. Провоторов В.М., Чернов Ю.Н., Лышова О.В., Будневский А.В. Алекситимия // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2000. Т. 100, № 6. С. 66–70.
6. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина : краткий учебник. Москва : ГЭОТАР медицина, 1999. 373 с.
7. Westwood H., Kerr-Gaffney J., Stahl D., Tchaturia K. Alexithymia in eating disorders: systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto alexithymia scale // *J. Psychosom. Res.* 2017. Vol. 99. P. 66–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.06.007>
8. Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M. et al. Hypothyroidism // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022. Vol. 8, N 1. Article ID 30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
9. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol. 14, N 5. P. 301–316. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
10. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2021. Т. 17, № 1. С. 4–13. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket12702>
11. Jansen H.I., Boelen A., Heijboer A.C. et al. Hypothyroidism: the difficulty in attributing symptoms to their underlying cause // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Article ID 1130661. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661>
12. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement // *Thyroid*. 2014. Vol. 24, N 12. P. 1670–1751. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
13. Samuels M.H., Bernstien L.J. Brain fog in hypothyroidism: what is it, how is it measured, and what can be done about it // *Thyroid*. 2022. Vol. 32, N 7. P. 752–763. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0139>
14. Моргунова Т.Б., Мадиярова М.Ш., Фадеев В.В. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015. Т. 11, № 1. С. 22–34. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2015122-34>
15. Jonklaas J., Bianco A.C., Cappola A.R. et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document // *Eur. Thyroid J.* 2021. Vol. 10, N 1. P. 10–38. DOI: <https://doi.org/10.1159/000512970>
16. Ettleson M.D., Bianco A.C. Individualized therapy for hypothyroidism: is T4 enough for everyone? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 105, N 9. P. e3090–e3104. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa430>
17. Salas-Lucia F., Bianco A.C. T3 levels and thyroid hormone signaling // *Front. Endocrinol.* 2022. Vol. 13. Article ID 1044691. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1044691>
18. LT4/LT3 Combination Therapy Versus LT4 Monotherapy in Patients with Autoimmune Hypothyroidism. (T3-4-Hypo). URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05682482>
19. Mitchell A.L., Hegedüs L., Žarković M. et al. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: an online survey by the British thyroid foundation // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2021. Vol. 94, N 3. P. 513–520. DOI: <https://doi.org/10.1111/ken.14340>
20. van de Ven A.C., Netea-Maier R.T., de Vegt F. et al. Is there a relationship between fatigue perception and the serum levels of thyrotropin and free thyroxine in euthyroid subjects? // *Thyroid*. 2012. Vol. 22, N 12. P. 1236–1243. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0200>
21. Siegmann E.M., Müller H.H.O., Luecke C. et al. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Psychiatry*. 2018. Vol. 75, N 6. P. 577–584. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0190>
22. Engum A., Bjoro T., Mykletun A., Dahl A.A. An association between depression, anxiety and thyroid function--a clinical fact or an artefact? // *Acta Psychiatr. Scand.* 2002. Vol. 106, N 1. P. 27–34. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.01250.x>
23. Pankowski D., Wytrychiewicz-Pankowska K., Janowski K. et al. The role of illness-related beliefs in depressive, anxiety, and anger symptoms: an on-line survey in women with hypothyroidism // *Front. Psychiatry*. 2021. Vol. 12. Article ID 614361. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.614361>
24. Samuels M.H., Kolobova I., Niederhausen M. et al. Effects of altering levothyroxine (L-T4) doses on quality of life, mood, and cognition in L-T4 treated subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103, N 5. P. 1997–2008. DOI: <https://doi.org/10.1210/je.2017-02668>
25. Kotkowska Z., Strzelecki D. Depression and autoimmune hypothyroidism--their relationship and the effects of treating psychiatric and thyroid disorders on changes in clinical and biochemical parameters including BDNF and other cytokines – a systematic review // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022. Vol. 15, N 4. Article ID 391. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15040391>
26. Дмитренко К.Ю., Хайкина И.А., Садкова О.А. и др. Психические расстройства при гипо- и гипертиреозе: история проблемы и некоторые гипотезы потенциальных психосоматических исследований // *Психиатрия*. 2023. Т. 21, № 3. С. 64–78. DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-64-78>
27. Nuguru S.P., Rachakonda S., Sripathi S. et al. Hypothyroidism and depression: a narrative review // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N 8. Article ID e28201. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28201>
28. Quinque E.M., Karger S., Arélin K. et al. Structural and functional MRI study of the brain, cognition and mood in long-term adequately treated Hashimoto's thyroiditis // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. Vol. 42. P. 188–198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.015>
29. Yin J., Xie L., Luo D. et al. Changes of structural and functional attention control networks in subclinical hypothyroidism // *Front. Behav. Neurosci.* 2021. Vol. 15. Article ID 725908. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.725908>
30. Cao J., Chen C., Zhang T. et al. Segmental abnormalities of white matter microstructure in primary hypothyroidism identified by automated fiber quantification // *Neuroendocrinology*. 2023. Vol. 113, N 6. P. 589–605. DOI: <https://doi.org/10.1159/000529062>
31. Hogeveen J., Grafman J. Alexithymia // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. Vol. 183. P. 47–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822290-4.00004-9>
32. Holmes A., Marella P., Rodriguez C. et al. Alexithymia and cutaneous disease morbidity: a systematic review // *Dermatology*. 2022. Vol. 238, N 6. P. 1120–1129. DOI: <https://doi.org/10.1159/000524736>
33. Друк И.В. Алекситимия у пациентов с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани // *Омский психиатрический журнал*. 2019. № 3 (21). С. 17–20.

## REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. (eds). *Endocrinology. National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 1111 p. (in Russian)
2. Bruni R., Serino F.M., Galluzzo S., et al. Alexithymia and neuroendocrine-immune response in patients with autoimmune diseases: preliminary results on relationship between alexithymic construct and TNF-alpha levels. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 208–11. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1351.018>
3. Budnevsky A.V., Kutashov V.A., Priputnevich D.N., et al. Affective disorders on the background of hypothyroidism. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2018;

- 96 (3): 222–7. DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-222-227> (in Russian)
4. Kutashov V.A., Budnevsky A.V., Ul'yanova O.V., Priputnevich D.N. The issue of neuropsychiatric disorders in patients with hypothyroidism. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2016; 12 (3): 375–8. (in Russian)
  5. Provotorov V.M., Chernov Yu.N., Lyshova O.V., Budnevsky A.V. Alexithymia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]*. 2000; 100 (6): 66–70. (in Russian)
  6. Brotyigam V., Kristian P., Rad M. *Psychosomatic medicine. A short textbook*. Moscow: GEOTAR-Meditsina, 1999: 373 p. (in Russian)
  7. Westwood H., Kerr-Gaffney J., Stahl D., Tchanturia K. Alexithymia in eating disorders: systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto alexithymia scale. *J Psychosom Res*. 2017; 99: 66–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.06.007>
  8. Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M., et al. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2022; 8 (1): 30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
  9. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (5): 301–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
  10. Fadeev V.V., Morgunova T.B., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I. Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya [Clinical and Experimental Thyroidology]*. 2021; 17 (1): 4–13. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket12702> (in Russian)
  11. Jansen H.I., Boelen A., Heijboer A.C., et al. Hypothyroidism: the difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1130661. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661>
  12. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014; 24 (12): 1670–751. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
  13. Samuels M.H., Bernstam L.J. Brain fog in hypothyroidism: what is it, how is it measured, and what can be done about it. *Thyroid*. 2022; 32 (7): 752–63. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0139>
  14. Morgunova T.B., Madiyarova M. Sh., Fadeev V.V. Treatment of primary hypothyroidism: unresolved issues. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya [Clinical and Experimental Thyroidology]*. 2015; 11 (1): 22–34. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2015122-34> (in Russian)
  15. Jonklaas J., Bianco A.C., Cappola A.R., et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Eur Thyroid J*. 2021; 10 (1): 10–38. DOI: <https://doi.org/10.1159/000512970>
  16. Ettleson M.D., Bianco A.C. Individualized therapy for hypothyroidism: is T4 enough for everyone? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (9): e3090–104. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa430>
  17. Salas-Lucia F., Bianco A.C. T3 levels and thyroid hormone signaling. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1044691. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1044691>
  18. LT4/LT3 Combination Therapy Versus LT4 Monotherapy in Patients with Autoimmune Hypothyroidism. (T3-4-Hypo). URL: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05682482>
  19. Mitchell A.L., Hegedüs L., Žarković M., et al. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: an online survey by the British thyroid foundation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021; 94 (3): 513–20. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14340>
  20. van de Ven A.C., Netea-Maier R.T., de Vegt F., et al. Is there a relationship between fatigue perception and the serum levels of thyrotropin and free thyroxine in euthyroid subjects? *Thyroid*. 2012; 22 (12): 1236–43. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0200>
  21. Siegmann E.M., Müller H.H.O., Luecke C., et al. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018; 75 (6): 577–84. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0190>
  22. Engum A., Bjoro T., Mykletun A., Dahl A.A. An association between depression, anxiety and thyroid function—a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 106 (1): 27–34. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.01250.x>
  23. Pankowski D., Wytrychiewicz-Pankowska K., Janowski K., et al. The role of illness-related beliefs in depressive, anxiety, and anger symptoms: an on-line survey in women with hypothyroidism. *Front Psychiatry*. 2021; 12: 614361. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.614361>
  24. Samuels M.H., Kolobova I., Niederhausen M., et al. Effects of altering levothyroxine (L-T4) doses on quality of life, mood, and cognition in L-T4 treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (5): 1997–2008. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017.02668>
  25. Kotkowska Z., Strzelecki D. Depression and autoimmune hypothyroidism—their relationship and the effects of treating psychiatric and thyroid disorders on changes in clinical and biochemical parameters including BDNF and other cytokines – a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (4): 391. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15040391>
  26. Dmitrenko K. Yu., Khaykina I.A., Sadkova O.A., et al. Mental disorders in hypo- and hyperthyroidism: history of the problem and some hypotheses of potential psychosomatic research. *Psikhiatriya [Psychiatry]*. 2023; 21 (3): 64–78. DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-3-64-78> (in Russian)
  27. Nuguru S.P., Rachakonda S., Sripathi S., et al. Hypothyroidism and depression: a narrative review. *Cureus*. 2022; 14 (8): e28201. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28201>
  28. Quinque E.M., Karger S., Arélin K., et al. Structural and functional MRI study of the brain, cognition and mood in long-term adequately treated Hashimoto's thyroiditis. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 42: 188–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.015>
  29. Yin J., Xie L., Luo D., et al. Changes of structural and functional attention control networks in subclinical hypothyroidism. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15: 725908. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.725908>
  30. Cao J., Chen C., Zhang T., et al. Segmental abnormalities of white matter microstructure in primary hypothyroidism identified by automated fiber quantification. *Neuroendocrinology*. 2023; 113 (6): 589–605. DOI: <https://doi.org/10.1159/000529062>
  31. Hogeveen J., Grafman J. Alexithymia. *Handb Clin Neurol*. 2021; 183: 47–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822290-4.00004-9>
  32. Holmes A., Marella P., Rodriguez C., et al. Alexithymia and cutaneous disease morbidity: a systematic review. *Dermatology*. 2022; 238 (6): 1120–9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000524736>
  33. Druk I.V. Alexithymia in patients with bronchial asthma on the background of connective tissue dysplasia. *Omskiy psikiatricheskii zhurnal [Omsk Psychiatric Journal]*. 2019; 3 (21): 17–20. (in Russian)

# Сахарный диабет в исходе острого и хронического панкреатита. Современное состояние проблемы



Аметов А.С.<sup>1</sup>,  
Пашкова Е.Ю.<sup>1, 2</sup>,  
Анциферова Д.М.<sup>1, 3</sup>,  
Амикишиева К.А.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Среди больных сахарным диабетом (СД) отдельную группу составляют те, у которых нарушение углеводного обмена возникает вторично по отношению к заболеванию или оперативному вмешательству на поджелудочной железе. В 2019 г. Всемирной организацией здравоохранения было утверждено название «сахарный диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы» (ДЭП). СД в исходе панкреатита – постпанкреатический СД (ППСД) считают наиболее частой причиной ДЭП. Поскольку существует 2 основных типа панкреатита – острый (ОП) и хронический (ХП), можно выделить 2 подтипа ППСД – СД после ОП и СД в исходе ХП.

Для понимания современного состояния проблемы проведен обзор литературы, обобщающий последние данные по эпидемиологии, патогенезу, факторам риска, отдаленным исходам и подходам к сахароснижающей терапии ДЭП.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации – Аметов А.С.; обзор публикаций по теме статьи, написание текста – Пашкова Е.Ю.; обзор публикаций по теме статьи, оформление статьи – Анциферова Д.М., Амикишиева К.А.

**Для цитирования:** Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Амикишиева К.А. Сахарный диабет в исходе острого и хронического панкреатита. Современное состояние проблемы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 45–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-45-57>

**Статья поступила в редакцию** 05.02.2024. **Принята в печать** 26.02.2024.

## Ключевые слова:

сахарный диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы; острый панкреатит; хронический панкреатит

## Diabetes mellitus in the outcome of acute and chronic pancreatitis. The current state of the problem

Ametov A.S.<sup>1</sup>,  
Pashkova E.Yu.<sup>1, 2</sup>,  
Antsiferova D.M.<sup>1, 3</sup>,  
Amikishieva K.A.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow Health Department, 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Endocrinology Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Among patients with diabetes mellitus, a separate group consists of persons in whom a disorder of carbohydrate metabolism occurs secondary to the disease or surgical intervention on the pancreas. In 2019

the World Health Organization (WHO) approved the name «Diabetes of the Exocrine Pancreas» (DEP). Diabetes mellitus in the outcome of pancreatitis – post-pancreatic diabetes mellitus (PPDM) is the most common cause of DEP. Since there are two main types of pancreatitis – acute pancreatitis and chronic pancreatitis, two subtypes of PPDM can be distinguished – post-acute and post-chronic pancreatitis diabetes mellitus.

To understand the current state of the problem, a literature review has been conducted summarizing the latest data on epidemiology, pathogenesis, risk factors, long-term outcomes and approaches to hypoglycemic therapy of DEP.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution.** Thematic publications reviewing, approval of the manuscript for publication – Ametov A.S.; thematic publications reviewing, writing of the article – Pashkova E.Yu.; thematic publications reviewing, presentation of the article – Antsiferova D.M., Amikishieva K.A.

**For citation:** Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Antsiferova D.M., Amikishieva K.A. Diabetes mellitus in the outcome of acute and chronic pancreatitis. The current state of the problem. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 45–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-45-57> (in Russian)

**Received** 05.02.2024. **Accepted** 26.02.2024.

## Keywords:

diabetes of the exocrine pancreas; acute pancreatitis; chronic pancreatitis

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество больных сахарным диабетом (СД) возросло с 108 млн в 1980 г. до 537 млн в 2021 г. [1].

Большую часть, без сомнения, составляют пациенты с СД 2-го типа (СД2), значительно меньшую группу – пациенты с СД 1-го типа, небольшую долю занимают моногенные формы СД зрелого типа у молодых (MODY, англ. Maturity Onset Diabetes of the Young) и другие варианты, относящиеся к «специфическим типам СД». В этой гетерогенной группе «специфических типов СД» есть обширный пул пациентов, у которых нарушение углеводного обмена возникает вторично по отношению к заболеванию или оперативному вмешательству на поджелудочной железе. Этот особый тип СД ранее называли панкреатогенным СД или СД 3с. В 2019 г. ВОЗ утверждено название “diabetes of the exocrine pancreas” – «сахарный диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы», который в мировой литературе сокращенно называют ДЭП [2, 3].

Ряд авторов считают, что количество пациентов с ДЭП в странах Западной Европы составляет 5–10% общего числа больных, поэтому своевременное выявление, диагностика и адекватное лечение этого варианта СД имеют колоссальное значение для практической медицины. ДЭП в большинстве случаев развивается у пациентов с панкреатитом, на него приходится около 78,5% всех случаев этого заболевания [4].

В отношении метаболических исходов острого (ОП) и хронического панкреатита (ХП) накоплено и опубликовано множество разрозненных исследований, большая часть из них написана гастроэнтерологами и хирургами. Для понимания современного состояния проблемы проведен обзор литературы, обобщающий последние данные по эпидемиологии, патогенезу, факторам риска, отдаленным исходам и подходам к сахароснижающей терапии ДЭП.

## Эпидемиология

СД в исходе панкреатита – постпанкреатический СД (ППСД) считают наиболее частой причиной ДЭП [5]. Поскольку существует 2 основных типа панкреатита – ОП и ХП, можно выделить 2 подтипа ППСД: СД после ОП (ППСД-О) и СД в исходе ХП (ППСД-Х) [6]. Известно, что СД может оставаться недиаг-

нострированным до или во время госпитализации по поводу панкреатита. Термин «впервые выявленный сахарный диабет после панкреатита» используется для описания больных с ППСД, у которых был задокументирован нормальный гомеостаз глюкозы в крови исходно [о чем свидетельствуют показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) и/или уровень глюкозы в плазме натощак].

Учитывая всевозрастающий интерес к проблеме ДЭП, проведено большое количество исследований, направленных на изучение его различных аспектов. В частности, общенациональное популяционное исследование COSMOS показало, что заболеваемость ДЭП в Новой Зеландии в 2010 г. составила 2,8 на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость ППСД-О и ППСД-Х составила 1,8 на 100 тыс. населения [7].

Аналогичная оценка заболеваемости ДЭП была представлена в популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, – 2,6 на 100 тыс. населения в год. Исследование также показало, что ДЭП стал вторым по распространенности типом впервые возникшего СД у взрослых (1,8% для ДЭП по сравнению с 1,1% для СД 1-го типа) [5].

В 3 общенациональных популяционных исследованиях (2 из Тайваня и 1 из Израиля) сравнивали риски развития СД у людей после первого приступа ОП по сравнению с таковыми в общей популяции. Первое исследование, проведенное Y. Lee и соавт. [8], включало 3187 взрослых (без предшествующего СД), которые пережили первый приступ ОП, и 709 259 человек из общей популяции, случайно выбранных для группы контроля (без предшествующего СД или ОП). Было обнаружено, что скорректированный риск впервые диагностированного СД был в 2,15 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,92–2,41] выше у тех, кто пережил приступ ОП. Второе исследование H. Shen и соавт. [9] включало 2966 взрослых (без предшествующего СД), которые перенесли первый приступ ОП, и 11 864 человек группы контроля из общей популяции (без предшествующего СД или заболевания экзокринной части поджелудочной железы), индивидуально подобранных по возрасту и полу в соотношении 1:4.

Было обнаружено, что скорректированный риск впервые диагностированного СД был в 2,54 раза (95% ДИ 2,13–3,04) выше у тех, кто пережил приступ ОП.

**Таблица 1.** Результаты обобщенного анализа постпанкреатического сахарного диабета [13, 14]

Характеристика	ППСД	
	ППСД-О	ППСД-Х
Включенные работы, <i>n</i>	24	15
Пациенты с панкреатитом, <i>n</i>	1102	8970
Критерий исключения – пациенты с ранее диагностированным СД	Да	Да
Критерий исключения – пациенты с оперативным вмешательством на поджелудочной железе в анамнезе	Да	Нет
Проспективные исследования, включающие изучение гомеостаза глюкозы крови	24/24	13/15
Частота встречаемости СД, % (95% ДИ)	23% (16–31)	30% (27–33)
Частота встречаемости СД, требующего инсулинотерапии, % (95% ДИ)	15% (9–21)	17% (13–22)

Третье исследование, проведенное С. VENDOR и соавт. [10], включало 281 подростка (без предшествующего СД), которые перенесли первый приступ ОП, и 1 801 716 подростков из общей популяции (без предшествующего СД или заболевания поджелудочной железы). Было обнаружено, что риск развития СД во взрослом возрасте был в 2,10 раза (95% ДИ 1,15–3,84) выше у тех, кто пережил один приступ ОП.

Общациональное популяционное новозеландское исследование показало, что общая распространенность ДЭП составила 1,13 на 1000 населения в целом (95% ДИ 1,12–1,14). ОП был основной причиной в большинстве случаев ДЭП (61%). Общая распространенность ППСД-О составила 77 (95% ДИ 77–78) и ППСД-Х – 10 (95% ДИ 9–11) на 1000 человек с заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы [11].

Эти данные неудивительны, поскольку во всем мире ОП считается наиболее распространенным заболеванием поджелудочной железы (заболеваемость 34 на 100 тыс. населения в год) – гораздо более распространенным, чем ХП (заболеваемость 9 на 100 тыс. населения в год) [12].

Частота впервые диагностированного СД после ОП или ХП была исследована в десятках клинических исследований и объединена в 2 метаанализа (первый оценивал исходы ОП, второй – ХП), обобщенные данные приведены в табл. 1.

Метаанализ 2014 г., выполненный S. Das и соавт., объединил данные из 24 клинических исследований пациентов после первого приступа ОП [13]. В исследовании применялись строгие критерии отбора. При этом были исключены те пациенты, у которых диагностирован СД или предиабет до ОП, ранее диагностирован ХП либо проведена резекция поджелудочной железы. Исследование показало, что у 23% (95% ДИ 16–31%) пациентов после первого приступа ОП развился ППСД-О.

Эта же методология была опробована в 2019 г. группой ученых из Китая, которые обобщили статистические данные из 15 клинических исследований больных ХП (включая тех, у кого после ОП развился ХП) [14]. Исследование показало, что у 30% (95% ДИ 27–33%) пациентов развился ППСД-Х. Это свидетельствует о том, что оценки частоты СД при ХП до 86% в более ранних исследованиях были завышены [15, 16], по крайней мере частично, из-за включения больных с уже имеющимся СД. Учитывая, что более поздний метаанализ [14] включал исследования как с проспективным, так и с ретроспек-

тивным наблюдением (тогда как первый был ограничен только проспективным наблюдением) [13], и принимая во внимание, что по крайней мере у 8% пациентов после первого приступа ОП заболевание прогрессирует до ХП [17], вероятно, частота впервые диагностированного СД после ОП и ХП существенно не различается.

В обоих метаанализах была предпринята попытка проанализировать динамику ППСД с течением времени [14], но результаты были неубедительными, поскольку ни в одном из первичных исследований не изучали гликемию в динамике и со стандартными интервалами во время наблюдения.

LACERTA (2020) стало первым проспективным лонгитюдным когортным исследованием динамики гликемии через регулярные промежутки времени в сплошной выборке пациентов с ОП (т.е. независимо от этиологии, тяжести и рецидива ОП исходно). В него были включены пациенты без СД [как диагностированного, так и недиагностированного, последний был определен как HbA1c  $\geq 48$  ммоль/моль (6,5%)] на момент госпитализации по поводу ОП и отслеживались показатели HbA1c и глюкозы плазмы крови натощак каждые 6 мес в течение 24 мес. Результаты исследования представлены на рис. 1.

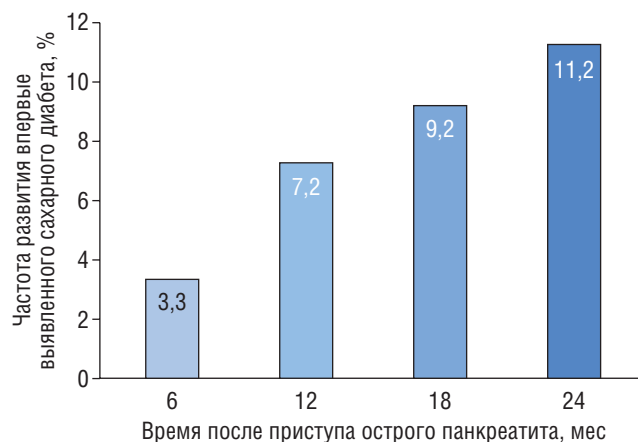
Все участники находились под очным наблюдением («диспансионное» наблюдение считалось неприемлемым). Совокупная частота впервые выявленного СД (определенная в соответствии с рекомендациями Американской диабетической ассоциации) составила 3,3% через 6 мес, 7,2% через 12 мес, 9,2% через 18 мес и 11,2% через 24 мес наблюдения ( $p=0,008$ ) [18].

Исследование LACERTA предоставило самые убедительные на сегодняшний день доказательства, оправдывающие регулярное наблюдение за пациентами группы высокого риска после приступа ОП.

## Факторы риска развития постпанкреатического сахарного диабета

### Мужской пол как фактор риска постпанкреатического сахарного диабета

Мужчины и женщины, как правило, имеют одинаковый риск развития СД2. При этом мужчины подвергаются значительно



**Рис. 1.** Частота развития сахарного диабета после острого панкреатита в течение 2 лет после приступа [18]

более высокому риску развития ППСД, чем женщины. Популяционное исследование, проведенное на Тайване, показало, что как у мужчин, так и у женщин, перенесших ОП, риск развития СД (классифицируемого как ППСД-0) значительно выше, чем у людей в общей популяции [9]. Однако риски были значительно выше у мужчин [скорректированный коэффициент риска (ОР – относительный риск): ОР 3,21; 95% ДИ 2,59–3,98], чем у женщин (скорректированный ОР 1,58; 95% ДИ 1,14–2,20) ( $p=0,0004$ ). Популяционное исследование показало, что у мужчин распространенность ДЭП была значительно выше – 1,32 (95% ДИ 1,31–1,33) на 1000 населения в целом по сравнению с женщинами – 0,93 (95% ДИ 0,92–0,94) на 1000 населения в целом ( $p<0,05$ ) [16].

Примечательно, что это различие было связано только с ППСД, поскольку распространенность СД, связанного с раком поджелудочной железы, существенно не различалась между полами. В частности, распространенность ППСД-0 значительно ( $p<0,05$ ) отличалась между мужчинами и женщинами и составила 93,28 (95% ДИ 92,78–93,78) на 1000 и 62,13 (95% ДИ 61,70–62,56) на 1000 пациентов с заболеваниями поджелудочной железы соответственно [11]. Аналогичным образом распространенность ППСД-Х достоверно ( $p<0,05$ ) различалась между мужчинами и женщинами и составила 14,17 (95% ДИ 13,97–14,37) на 1000 и 6,24 (95% ДИ 6,10–6,38) на 1000 пациентов с заболеваниями поджелудочной железы соответственно. Последующие популяционные исследования, проведенные в других условиях, неизменно демонстрировали заметно более высокую долю мужчин с ППСД, чем женщин [5, 10].

Таким образом, мужской пол считается фактором риска развития ППСД, что отличает его от СД2.

### Возраст как фактор риска постпанкреатического сахарного диабета

Хорошо известно, что люди среднего и пожилого возраста имеют самый высокий риск развития СД2. Напротив, масса фактических данных указывает на то, что среди взрослых молодого и среднего возраста особенно высок риск развития именно ППСД. В общенациональном популяционном исследовании, проведенном в Израиле, наблюдали за людьми в возрасте 16–20 лет и показали, что среднее время до впервые диагностированного СД было на 4,5 года меньше у пациентов

с единичным приступом ОП в анамнезе, по сравнению с людьми из общей популяции (у которых ранее не было заболевания поджелудочной железы) [10]. В исследовании также изучали различные возрастные границы на момент постановки диагноза СД и было обнаружено, что пациенты в возрасте до 40 лет с ОП в анамнезе имели самый высокий риск развития СД (скорректированное отношение шансов 4,65; 95% ДИ 2,48–8,72) по сравнению с населением в целом.

Популяционное исследование взрослых с впервые диагностированным СД (в возрасте 18 лет и старше) из Великобритании показало [5], что пациенты в возрасте 30–39 лет (ОР 1,68; 95% ДИ 1,20–2,35) и 20–29 лет (ОР 4,25; 95% ДИ 2,58–7,01) с историей заболевания поджелудочной железы имели значительно более высокий риск впервые диагностированного СД, чем население в целом (у которого ранее не было заболевания поджелудочной железы). Пациенты в возрасте 40–59 лет имели равные риски развития ДЭП и СД2, в то время как в возрасте 60–79 лет, как правило, выявлен более высокий риск развития классического СД2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ППСД дебютирует в более молодом возрасте (в среднем на 4,5 года раньше) по сравнению с СД2, и наиболее высокий риск развития ППСД выявлен у пациентов моложе 40 лет.

### Эктопический жир в поджелудочной железе. Нарушение жирового обмена (гомеостаза жира), липотоксичность как фактор риска постпанкреатического сахарного диабета

Ожирение или избыточная масса тела [определяемая по индексу массы тела (ИМТ)] – важнейший фактор риска развития СД2. Напротив, риск развития ППСД повышен как у людей с избыточной массой тела, так и у худых, особенно имеющих дефицит массы тела.

Популяционное исследование, проведенное в Израиле, показало, что у пациентов с ОП в анамнезе в целом риск впервые диагностированного СД был в 2,10 (95% ДИ 1,15–3,84) раза выше, риск дополнительно повышался, когда в анализ включали только людей с нормальным ИМТ (скорректированный ОР 3,09; 95% ДИ 1,57–6,08) [10]. Важно отметить, что норма была определена как ИМТ в диапазоне 5–84 перцентилей.

В популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, использовали общепринятые диапазоны ИМТ и было продемонстрировано, что, хотя доля пациентов с избыточной массой тела существенно не различалась между взрослыми с ППСД-0 и СД2, значительно меньше пациентов с ППСД-0 страдали ожирением (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63–0,95) и значительно больше пациентов с ППСД-0 были худыми (ОР 1,59; 95% ДИ 1,14–2,22) [5].

Крайне интересным представляются результаты изучения роли распределения жировой ткани у людей после панкреатита (средний ИМТ составлял 28 кг/м<sup>2</sup>) в серии магнитно-резонансных томографических исследований [19, 20].

Объем висцерального жира и количество жира внутри поджелудочной железы (но не объем подкожного жира или количество жира в печени) были значительно выше у больных, перенесших ОП, у которых развился ППСД [21]. Интересно, что в то время как общим объемом висцерального жира можно объяснить 22% различий в отложении жира внутри поджелудочной



железы в общей когорте людей после ОП, стратифицированный анализ показал, что объем висцерального жира коррелировал с количеством жира в поджелудочной железе у 44% пациентов без ППСД и только у 14% – с ППСД [22].

Это говорит о том, что накопление жира внутри поджелудочной железы может быть фактором риска развития ППСД независимо от общего количества висцерального жира. Фактически всесторонний анализ состава тела и характеристик углеводного обмена показал, что индекс Рейно (индекс чувствительности к инсулину натошак) был лучшим биомаркером отложения жира внутри поджелудочной железы у больных с впервые выявленным ППСД. Более того, количество жира внутри поджелудочной железы было обратно пропорционально чувствительности к инсулину у пациентов только с впервые выявленным ППСД, но не у больных СД2 или здоровых контрольных групп [23].

Важно отметить, что эти данные согласуются с результатами исследования роли интрапанкреатического жира при СД2. Один из механизмов развития СД2 – дедифференцировка  $\beta$ -клеток. В недавнем исследовании изучена взаимосвязь морфологических изменений поджелудочной железы с развитием СД. Были получены 8 образцов ткани поджелудочной железы от пациентов с нормогликемией ( $n=3$ ), нарушенной толерантностью к глюкозе ( $n=3$ ) и СД ( $n=3$ ). Индекс дедифференцировки оценивался как процент клеток, сохранивших черты эндокринных (экспрессия синаптофизина), но не содержащих ни одного из 4 панкреатических гормонов. Процент интрапанкреатической белой жировой ткани рассчитывался как процент паренхимы железы, представленной жировой тканью. Процент этот был значительно выше у пациентов с СД по сравнению с нарушенной толерантностью к глюкозе и нормогликемией (СД –  $43,79 \pm 20,83\%$ , нарушенная толерантность к глюкозе –  $10,67 \pm 8,5\%$ , нормогликемия –  $4,43 \pm 4,37\%$ ;  $p=0,03$ ).

Также отмечено значительное повышение индекса дедифференцировки параллельно ухудшению углеводного обмена (нормогликемия, нарушенная толерантность к глюкозе и СД  $4,8 \pm 3,8$ ;  $32,37 \pm 7,4$ ;  $40,38 \pm 19$  соответственно;  $p=0,02$ ). Выявлена положительная корреляция между процентом белой жировой ткани и индексом дедифференцировки ( $r=0,7$ ;  $p=0,0052$ ). Обнаружено параллельное увеличение количества белой жировой ткани и индекса дедифференцировки по мере ухудшения углеводного обмена [24].

Приведенные данные свидетельствуют о ведущей роли нарушения гомеостаза жира и накоплении эктопического интрапанкреатического жира в патогенезе ППСД.

### Повторные эпизоды панкреатита как фактор риска постпанкреатического сахарного диабета

Крупное популяционное исследование, проведенное на Тайване, включающее 12 284 человека, показало, что у пациентов с 2 рецидивами ОП или более был значительно повышен риск ППСД (ОР 1,94; 95% ДИ 1,48–2,40;  $p<0,001$ ) [25].

Другое популяционное исследование включало в общей сложности 2147 человек после первого приступа ОП, перенесших холецистэктомию, в нем изучали влияние количества рецидивов билиарного панкреатита (комбинированная конечная точка, включающая рецидивирующий ОП) до холецистэктомии на риск ППСД. Исследование показало, что 1 рецидив не был

достоверно связан с риском ППСД (скорректированный ОР 0,93; 95% ДИ 0,56–1,52), а 2 рецидива (скорректированный ОР 1,97; 95% ДИ 1,04–3,76) и 3 рецидива или более (скорректированный ОР 2,77; 95% ДИ 1,34–5,72) были связаны со значительно повышенным риском ППСД. Результаты 2 популяционных исследований, приведенных выше [26], хорошо согласуются с результатами магнитно-резонансного томографического исследования, целью которого была оценка объема ткани поджелудочной железы у пациентов после ОП (без признаков ХП) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [27].

Значительное уменьшение общего объема поджелудочной железы, в среднем на 22%, было продемонстрировано у больных после 2 рецидивов ОП или более, но не у пациентов с одним эпизодом ОП или без него. Кроме того, именно хвост поджелудочной железы (который имеет максимальную концентрацию наиболее эффективно функционирующих островков Лангерганса), а не головка или тело, был значительно уменьшен у людей после 2 рецидивов ОП или более [27]. Вышеуказанные результаты не зависели от возраста, пола, уровня HbA1c и ИМТ, хотя все эти факторы, как известно, влияют на объем поджелудочной железы [28]. Исследование, проведенное в Германии, показало аналогичное уменьшение общего объема поджелудочной железы (на 21%) у пациентов с гистологически подтвержденным ХП по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уменьшение общего объема поджелудочной железы было прямо пропорционально уменьшению массы  $\beta$ -клеток [29].

Итак, повторные эпизоды ОП повышают риск развития ППСД за счет уменьшения паренхимы железы.

### Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы как фактор риска постпанкреатического сахарного диабета

Существует множество доказательств того, что люди с СД имеют высокую частоту внешнесекреторной дисфункции поджелудочной железы. Например, общий объем поджелудочной железы (как показатель секреторного резерва ацинарных клеток поджелудочной железы) был изучен в 55 исследованиях у людей с СД [28], а прямые или непрямые тесты экзокринной функции поджелудочной железы – в 26 исследованиях у людей с СД [30]. Напротив, до недавнего времени было мало убедительных доказательств обратной взаимосвязи (т.е. экзокринной дисфункции поджелудочной железы как фактора риска впервые возникшего СД) [31]. Единственным хорошо известным примером был муковисцидоз, при котором мутации в гене *CFTR* приводят к снижению экзокринной функции поджелудочной железы, что способствует развитию СД, ассоциированного с муковисцидозом (подтип ДЭП). Анализ последовательности всего экзона, проведенный в США в 2019 г., показал, что мутации в другом гене (*CELA2*) приводят к снижению уровня панкреатической эластазы, которую он кодирует, и сопровождаются гипергликемией, снижением секреции инсулина и увеличением его клиренса [32].

В систематическом обзоре и метаанализе 2020 г. обнаружено, что низкие циркулирующие уровни ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы) в значительной степени коррелируют с гипергликемией [33]. В популяционном

исследовании 2020 г., изучали пациентов после ОП или ХП без предшествующего внешнесекреторного дефицита и СД [34]. Анализ был ограничен теми, у кого между диагностикой внешнесекреторного дефицита и ППСД прошло не менее 1 года. Внешнесекреторный дефицит рассматривался как фактор риска развития СД и был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса с поправкой на другие возможные факторы риска.

Исследование показало, что снижение экзокринной функции поджелудочной железы связано со значительно более высоким риском ППСД (скорректированный ОР 2,51; 95% ДИ 1,38–4,58). Примечательно, что оценка дополнительно увеличилась у больных с умеренно тяжелым течением ОП (скорректированный ОР 4,65; 95% ДИ 2,18–9,93), и это указывает на то, что тяжесть ОП не повлияла на изучаемую ассоциацию [34]. Другие характеристики панкреатита (например, этиология) также существенно не влияли на связь между экзокринной дисфункцией поджелудочной железы и риском развития ППСД. Кроме того, у больных с ХП и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (скорректированный ОР 3,14; 95% ДИ 1,44–6,84) риск развития ППСД был примерно такой же, как у тех, кто перенес ОП и имел внешнесекреторный дефицит (скорректированный ОР 4,85; 95% ДИ 2,57–9,16). Предыдущие результаты заложили основу для тщательно разработанных проспективных исследований по длительному использованию препаратов ферментов поджелудочной железы пациентов с панкреатитом с целью снижения риска развития ППСД [35].

Таким образом, становится очевидным, что экзо- и эндокринная функции поджелудочной железы взаимосвязаны и снижение экзокринной функции при ХП сопровождается повышением риска развития ППСД.

### Роль других факторов

Длительное время считалось, что ППСД-О развивается только у людей с тяжелой формой ОП. В 2014 г. были опубликованы крупный метаанализ и метарегрессия, опровергающие этот постулат [13]. Исследование показало, что пациенты с легкой отечной формой ОП, которые составляют большинство случаев ОП, были подвержены высокому риску развития ППСД и тяжесть ОП существенно не влияла на риск развития ППСД. Следующая линия доказательств была получена из популяционных исследований, опубликованных в 2015–2016 гг. [9]. Исследование Y. Lee и соавт. [8] показало, что скорректированный риск ППСД в общей когорте ОП составил 2,10 (95% ДИ 1,92–2,41), и он существенно не изменился, когда анализ был ограничен только больными с тяжелым течением ОП (скорректированный ОР 2,22; 95% ДИ 1,50–3,29).

Исследование, проведенное H. Shen и соавт. [9], показало, что скорректированный риск ППСД в общей когорте ОП составил 2,54 (95% ДИ 2,13–3,04) и существенно не изменился, когда анализ был ограничен только пациентами с легкой формой ОП (скорректированный ОР 2,49; 95% ДИ 2,04–3,04). В совокупности вышеприведенные исследования показали, что люди с ОП в анамнезе подвергаются высокому риску развития ППСД независимо от тяжести приступа. Связь между этиологией ОП и риском ППСД была признана статистически значимой только в одном популяционном исследовании.

Исследование, проведенное T. Ho и соавт. [25], показало, что ОП алкогольного генеза (диагноз устанавливали на осно-

ве кодов выписки из больницы) был связан со значительно повышенным риском ППСД (ОР 1,89; 95% ДИ 1,52–2,27) по сравнению с билиарным ОП. Однако это можно объяснить тем, что пациенты с билиарным панкреатитом в большинстве случаев после первого же эпизода подвергаются холецистэктомии, после которой эпизоды панкреатита прекращаются и риск ППСД не повышается. Для пациентов с алкогольным панкреатитом не существует достаточно эффективных методов профилактики повторных эпизодов панкреатита [36]. Упомянутый выше метаанализ 2014 г. и метарегрессия 24 клинических исследований (которые, как правило, более точны в установлении этиологии ОП, чем популяционные исследования) не выявили никаких доказательств, указывающих на разное влияние этиологии ОП на риск ППСД [13].

Из приведенных данных следует, что тяжесть ОП не коррелирует с риском развития ППСД, кроме того, этиология (алкогольный или билиарно-зависимый) также не имеет особого значения.

## Патогенез постпанкреатического сахарного диабета

На протяжении большей части XX в. ОП и ХП рассматривались как совершенно различные заболевания. Кроме того, считалось, что в ходе выздоровления после ОП происходит полное восстановление структуры и функции поджелудочной железы. Только в 1990-х гг. впервые была выдвинута теория о том, что панкреатит может представлять собой непрерывный континуум [37].

В 2015 г. были опубликованы систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований с периодом наблюдения не менее 1 года; показано, что у 22% пациентов после первого приступа ОП развились повторные приступы, а у 36% больных после повторного ОП развился ХП. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что течение панкреатита часто представляет собой прогрессирующий процесс. Основные патофизиологические изменения в континууме ППСД показаны на рис. 2 [38].

Соответственно в патогенезе ППСД происходит постепенный переход от повышенной резистентности к инсулину после первого приступа ОП до постоянной потери функции  $\beta$ -клеток в финальной стадии ХП [6, 39].

Хотя ППСД-О и ППСД-Х рассматриваются как взаимоисключающие состояния, бывает нелегко отличить СД после рецидива ОП от раннего ХП [40]. При этом в клинической практике крайне важно отличить СД после первого приступа неосложненного ОП и СД в терминальной стадии ХП. Это связано с тем, что ключевые патогенетические факторы – инсулинорезистентность или необратимая недостаточность  $\beta$ -клеток будут диктовать необходимость в различных методах лечения. В то же время различие подтипов СД в середине спектра ППСД (например, СД после рецидива ОП или СД на ранней стадии ХП) может стать менее важным для практикующего диабетолога.

В исследованиях ДОРАДО [41–43] и MENSA [44] описан ряд медиаторов, определяющих риск развития ППСД-О. В этих проектах было охарактеризовано более 50 анализируемых маркеров (как натошак, так и в тесте со смешанной пищей) у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе после

ОП по сравнению с нормальной толерантностью к глюкозе. Результаты этих исследований обобщены в табл. 2 и показывают, что ППСД-О характеризуется признаками хронического низкоуровневого воспаления, нарушением метаболизма липидов и железа, а также дисфункцией оси «поджелудочная железа–кишечник–мозг». Один из медиаторов, который стоит выделить, – оксинтомодулин, так как значительное снижение его уровней натощак и после приема пищи было продемонстрировано у людей с впервые выявленным ДЭП по сравнению с пациентами с СД2 и здоровыми добровольцами [45].

Оксинтомодулин – кишечный пептид, производное проглюкагона, но, в отличие от глюкагоноподобного пептида-1, он участвует в регуляции экзокринной функции поджелудочной железы. Его действие осуществляется через холецистокинин – хорошо изученный стимулятор экзокринной секреции поджелудочной железы [41] – и не прямое влияние на функцию блуждающего нерва [46]. Оксинтомодулин считается перспективным биомаркером, позволяющим отличить ППСД от СД2.

При анализе литературы становится очевидным, что не существует надежного лабораторного маркера, позволяющего дифференцировать ППСД от других типов СД. При изучении большого количества молекул оказалось, что только оксинтомодулин может претендовать на роль такого маркера.

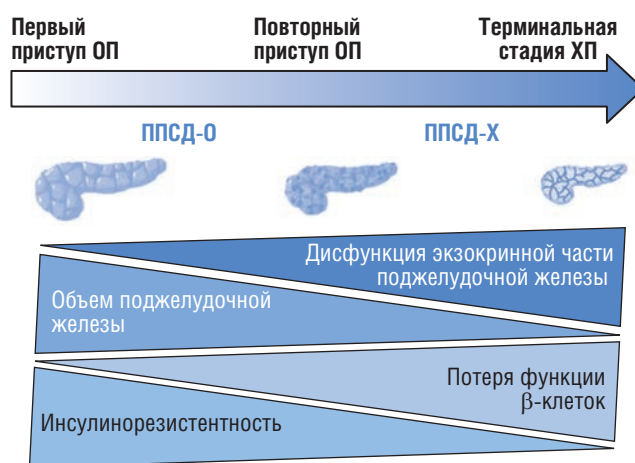
### Контроль гликемии у пациентов с постпанкреатическим сахарным диабетом по сравнению с больными сахарным диабетом 2 типа

Исследования показывают, что гликемический контроль, определяемый на основании оценки HbA1c, хуже у пациентов с ППСД по сравнению с больными СД2. Крупное исследование первичной медицинской помощи в Великобритании показало, что средние уровни HbA1c на момент постановки диагноза СД были значительно выше у пациентов с ДЭП, чем у больных СД2 (8,3±2,4 против 7,9±2,0%;  $p=0,002$ ).

Разница оставалась статистически значимой через 1 год (7,1±1,5 против 6,8±1,2%,  $p<0,001$ ) и 5 лет (7,6±1,7 против 7,2±1,4%,  $p<0,001$ ) после постановки диагноза СД. Неудовлетворительный контроль гликемии (определяемый как HbA1c >7%) наблюдался в 40% случаев ДЭП через 1 год и в 62% случаев ДЭП через 5 лет после постановки диагноза СД.

Доля пациентов с плохим контролем гликемии оказалась очень схожей между ППСД-О и ППСД-Х через 1 год после постановки диагноза СД (39 и 43% соответственно) и через 5 лет после постановки диагноза СД (62 и 65% соответственно). Анализы были скорректированы с учетом нескольких важных ковариаций, включая, но не ограничиваясь ими, возраст, пол и ИМТ [5].

В клиническом исследовании, проведенном в Индии, сравнивали вариабельность гликемии у пациентов с ППСД-Х в исходе тропического фиброкалькулезного панкреатита ( $n=55$ ) и СД2 ( $n=56$ ) с использованием непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови в течение 3–5 дней. Группы были сопоставимы по уровню HbA1c, глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной гликемии, продолжительности СД, доли пациентов, получавших инсулин, потреблению калорий и распределению по полу. При этом пациенты с ППСД-Х были значительно моложе на момент



**Рис. 2.** Ключевые патофизиологические изменения в континууме сахарного диабета после панкреатита  
 ОП – острый панкреатит; ХП – хронический панкреатит; ППСД-О – сахарный диабет после острого панкреатита; ППСД-Х – сахарный диабет после хронического панкреатита.

постановки диагноза СД (34,8±6,8 и 45,1±11,9 года соответственно;  $p<0,001$ ) и у них зарегистрирован более низкий ИМТ (18,8±3 и 24,4±3,9 кг/м<sup>2</sup> соответственно;  $p<0,05$ ).

Ни у кого из пациентов не было оперативных вмешательств на поджелудочной железе. Исследование показало, что 5 из 6 показателей вариабельности уровня глюкозы [среднеквадратическое отклонение (standard deviation, SD), средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursion, MAGE), непрерывное перекрывающееся чистое гликемическое действие (continuous overlapping net glycemic action, CONGA), среднее значение суточных различий (mean of daily differences, MODD), коэффициент вариации гликемии (percent coefficient of variation, %CV)] были значимо повышены у пациентов с ППСД-Х ( $p<0,05$ ) [47]. Интересно, что один из изученных показателей (средняя амплитуда отклонения глюкозы) имел значительную обратную связь с ИМТ у пациентов с ППСД-Х, но не у больных СД2. Кроме того, ИМТ (вместе с уровнями HbA1c) объяснял 90% различий в средней амплитуде отклонения уровня глюкозы в крови при ППСД-Х, тогда как ИМТ не был связан ни с каким индексом вариабельности уровня глюкозы в крови при СД2.

Приведенные данные имеют важное клиническое значение и демонстрируют, что лечение ППСД чаще сопровождается недостижением целевых показателей гликемии по сравнению с СД2, что связано, вероятно, с отсутствием четких клинических рекомендаций в терапии данного типа СД.

### Прогноз и отдаленные исходы у пациентов с постпанкреатическим сахарным диабетом

В серии международных исследований изучены долгосрочные (период наблюдения до 18 лет) исходы у пациентов с ППСД. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, требующих госпитализации, существенно не отличался у пациентов с ППСД и СД2. Однако риск заболевания почек и инфекционных болезней, требующих госпитализации, был значительно увеличен (на 33 и 32% соответственно) у пациентов с ППСД по сравнению с СД2. В анализе подгрупп риски были значительно выше как

**Таблица 2.** Изменения в лабораторных анализах крови, характерные для предиабета или сахарного диабета, развившегося после приступа острого панкреатита [38]

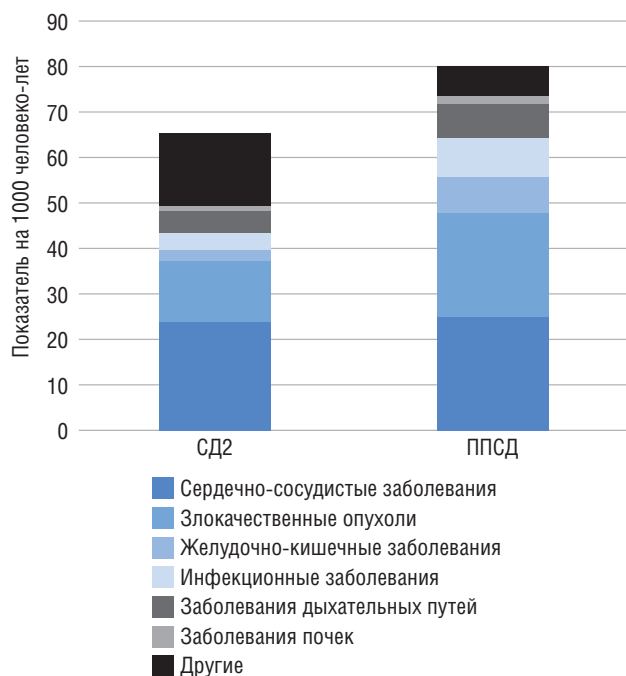
Маркер	Натощак	После приема пищи
Инсулин	Повышен	Повышен
С-пептид	Нет отличий	Повышен
Панкреатический полипептид	Понижен	Нет отличий
Амилин	Повышен	Нет отличий
Кальцитонин-ген-связанный пептид	Понижен	Не исследован
Интерлейкин-6	Повышен	Не исследован
Глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид	Нет отличий	Повышен
Оксинтомодулин	<b>Понижен</b>	<b>Понижен</b>
Глицентин	Понижен	Не исследован
Вазоактивный интестинальный пептид	Понижен	Не исследован
Гастрин-рилизинг-пептид	Повышен	Не исследован
Гепсидин	Повышен	Не исследован
Ферритин	Понижен	Не исследован
Триглицериды	Повышены	Не исследованы
Глицерин	Повышен	Не исследован

при ППСД-0, так и при ППСД-Х по сравнению с больными СД2. Пациенты с ППСД также имели значительно более высокий риск хронической обструктивной болезни легких, требующей госпитализации, хотя это наблюдалось только у пациентов с ППСД-Х.

В анализе подгрупп риски были значительно выше как при ППСД-0, так и при ППСД-Х по сравнению с СД2. У пациентов с ППСД также выявлен значительно более высокий риск хронического заболевания легких, требующего госпитализации, хотя это наблюдалось только у пациентов с ППСД-Х [48]. ППСД был достоверно связан с повышением риска развития подагры на 88% в когорте пациентов с панкреатитом и без ранее существовавшей подагры. Однако анализ, стратифицированный по полу, показал, что эта ассоциация оставалась статистически значимой только у женщин [49].

У пациентов с ППСД уровень смертности от всех причин составил 80,5 на 1000 человеко-лет, в то время как у больных СД2–65,6 на 1000 человеко-лет. Это соответствует 14,8 избыточным смертям на 1000 человеко-лет и на 13% более высокому скорректированному риску смертности от всех причин по сравнению с больными СД2. Кроме того, у пациентов с ППСД средний возраст на момент смерти был ниже, чем у больных СД2 (67,8 против 70,0 года,  $p < 0,001$ ) [48]. На рис. 3 приведен сравнительный анализ причин смерти у пациентов с СД2 и ППСД. На первом месте оказались сердечно-сосудистые события (25,2 на 1000 человеко-лет), а летальность по этому показателю соответствовала таковой при СД2 [50]. Второй по распространенности причиной смерти у пациентов с ППСД стали онкологические заболевания (22,8 на 1000 человеко-лет).

Уровень смертности от онкологических заболеваний был на 44% выше у пациентов с ППСД по сравнению с больными СД2 и составил 9,4 избыточных смерти на 1000 человеко-лет. Смертность от желудочно-кишечных и инфекционных заболеваний составила 5,5 и 5,0 избыточных смерти на 1000 человеко-лет соответственно. Смертность от этих причин существенно ниже, чем при онкологических заболеваниях, но при ППСД они фиксировались гораздо чаще по сравнению с СД2 [48].



**Рис. 3.** Причины смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и постпанкреатическим сахарным диабетом (ППСД) [50]

Важно отметить, что приведенные различия в смертности от рака и соответственно от всех причин между группами пациентов с ППСД и СД2 занижены, поскольку больные раком поджелудочной железы в течение всего периода исследования были намеренно исключены. В отдельном исследовании сравнили риск развития первичного рака поджелудочной железы при ППСД и СД2 и показали, что при ППСД риск развития рака поджелудочной железы повышен в 7 раз (скорректированный ОР 6,94; 95% ДИ 4,09–11,77) [50]. Чтобы изучить возможное влияние обратной причинно-следственной связи между СД и раком поджелудочной железы, из анализа исключили пациентов, у которых интервал между диагнозом СД и рака

поджелудочной железы составлял менее 1 года, и результаты существенно не изменились (скорректированный ОР 7,93; 95% ДИ 3,53–17,81). Более того, в исследовании изучалась временная взаимосвязь СД с панкреатитом и было обнаружено, что СД, развивающийся после панкреатита (т.е. ППСД), становится гораздо более сильным фактором риска развития первичного рака поджелудочной железы, чем СД2, предшествующий панкреатиту [50].

Таким образом, пациенты с ППСД в большей степени, чем пациенты с СД2, подвержены риску развития онкологических заболеваний, в первую очередь рака поджелудочной железы. Также выше риск инфекционных заболеваний и болезней легких, что, вероятно, можно объяснить большим процентом мужчин и соответственно курильщиков среди пациентов с ППСД.

## Особенности сахароснижающей терапии постпанкреатического сахарного диабета

Исследований, оценивающих влияние сахароснижающих препаратов (ССП) на краткосрочные результаты (например, контроль уровня глюкозы в крови) при ППСД, мало и результаты их недостаточно убедительны. Данные большинства оригинальных проспективных исследований в области СД (например, Британское проспективное исследование СД – UKPDS, исследование по контролю СД и осложнениям – DCCT) не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов с ППСД, поскольку из них обычно исключали участников с панкреатитом в анамнезе. Интересные результаты получены в итоге проведенного в 2017 г. исследования пациентов из Великобритании с впервые диагностированным СД, в котором изучали частоту использования инсулина у 559 человек с ДЭП (включая 361 с ППСД-0) по сравнению с больными СД2 [5]. Было обнаружено, что частота использования инсулина через 1 год после постановки диагноза СД была в 9,6 раза выше у пациентов с ДЭП в целом и в 6,4 раза выше у пациентов с ППСД-0 в частности. Через 5 лет после постановки диагноза СД частота использования инсулина была в 7,4 раза выше при ДЭП и в 5,2 раза выше при ППСД-0.

Приведенные выше результаты были скорректированы с учетом нескольких важных ковариаций, включая возраст, пол и ИМТ [5].

Представленные ранее данные о значительно худшем контроле гликемии как через 1 год, так и через 5 лет после постановки диагноза СД при ППСД по сравнению с СД2 демонстрируют, что гораздо более раннее начало инсулинотерапии при ППСД (в наибольшей степени ППСД-0) не влияет на качество результатов гликемического контроля.

Влияние ССП на отдаленные исходы при ППСД было исследовано в фармакоэпидемиологическом исследовании 2019 г. Сопоставление общенациональных данных о выписке фармацевтических препаратов (рецепты, выданные врачами первого, второго или третьего звена медицинской помощи) и данных о госпитализации из всех районных управлений здравоохранения в стране позволило исследователям минимизировать ошибки при отборе. В исследование были включены 836 человек с ППСД (в том числе 620 с ППСД-0) и изучалась связь между приемом метформина, инсулина и смертностью

(в группу сравнения вошли пациенты, никогда не принимавшие ССП). У пациентов с ППСД, которые никогда не принимали ССП, было 68 избыточных смертей на 1000 человеко-лет по сравнению с больными СД2, которые никогда не принимали ССП. В анализе, ограниченном первым назначенным ССП, монотерапия метформином была связана со значительно более низким риском смертности (скорректированный ОР 0,22; 95% ДИ 0,09–0,53). Медиана первой дозы метформина составила 1000 мг/сут. В анализе, ограниченном длительным приемом ССП, постоянное применение метформина было связано со значительно более низкой смертностью (скорректированный ОР 0,50; 95% ДИ 0,36–0,70). Снижение риска было более выражено при ППСД-0, чем при ППСД-Х (51 против 37%), хотя и не отличалось существенно. Кроме того, проведено сравнение благоприятного эффекта применения метформина в группах пациентов с ППСД и СД2 и обнаружено, что более низкий риск смертности, связанный с применением метформина, на 25% более выражен у пациентов с ППСД (скорректированный ОР 0,75; 95% ДИ 0,72–0,77) [51].

Популяционное исследование впервые выявленного СД, проведенное в 2017 г., показало, что пациенты с ППСД в 9,6 раза чаще получают инсулин в течение 1 года после постановки диагноза СД и в 7,4 раза чаще в течение 5 лет по сравнению с больными СД2 [5]. Это исследование также показало, что средние уровни HbA1c были значительно выше у пациентов с ППСД по сравнению с больными СД2 на момент постановки диагноза СД, а также через 1 год и 5 лет после. Известно, что инсулин служит вариантом лечения первой линии для пациентов с высоким риском плохого контроля гликемии [52], но его польза может быть ограничена кратковременным воздействием на гипергликемию. Это подтверждается результатами метаанализа 22 рандомизированных контролируемых исследований, которые не показали преимущества инсулинотерапии в выживаемости по сравнению с пероральными гипогликемическими препаратами при СД2 [53]. Однако ни в одном исследовании не изучались долгосрочные результаты применения противодиабетических препаратов у пациентов с ППСД [51].

Лечение инсулином (в виде монотерапии или в комбинации с другими ССП) в качестве терапии первой линии при ППСД не была ассоциирована со снижением смертности (скорректированный ОР 0,86; 95% ДИ 0,40–1,84) [51]. Длительное применение инсулина также не давало существенного преимущества в выживаемости (скорректированный ОР 0,71; 95% ДИ 0,44–1,12). Более того, длительное применение инсулина у пациентов с первым приступом ОП и сохранным уровнем С-пептида было ассоциировано с повышением риска повторного ОП или перехода в ХП (скорректированный ОР 1,56; 95% ДИ 1,15–2,11) по сравнению с теми, кто никогда не использовал инсулин. Эта закономерность не зависит от времени дебюта СД, тяжести ОП, этиологии ОП, а также времени между первым приступом ОП и первым применением инсулина. Более того, была выявлена зависимость между дозой инсулина и риском прогрессирования панкреатита [54].

Недавно проведенное исследование, изучавшее связь между использованием инсулина и риском прогрессирования панкреатита, дополнило данные более ранних популяционных исследований [55], которые показали, что использование инсулина было связано со значительно более высоким

риском развития рака поджелудочной железы, для которого хронический панкреатит считается одним из самых мощных факторов риска [56]. Эти результаты в сочетании с хорошо известными побочными эффектами инсулина (такими как гипогликемия и увеличение жировой массы тела) оправдывают более осторожное применение инсулина у пациентов с ОП в анамнезе. Только если предполагается, что краткосрочная польза от снижения гликемии с использованием инсулина перевесит долгосрочные риски, связанные с прогрессированием панкреатита, назначение инсулина может быть оправдано. Рандомизированное контролируемое исследование 2018 г. больных СД, связанным с муковисцидозом (подтип ДЭП, который характеризуется дефицитом инсулина), показало, что препарат группы прандиальных регуляторов репаглинид не уступает инсулину по сахароснижающему эффекту [57]. В настоящее время существует большое количество ССП, поэтому необходимы рандомизированные контролируемые исследования с целью определения оптимальной стратегии лечения для контроля уровня глюкозы в крови при ППСД [38].

Приведенные данные демонстрируют отсутствие единого мнения по вопросу сахароснижающей терапии ППСД. Несомненно положительная роль метформина в лечении данной группы пациентов. Также не вызывает сомнения более раннее возникновение потребности в добавлении препаратов инсулина. Другие группы препаратов требуют изучения как в отношении эффективности, так и в отношении влияния на прогноз.

## Заключение

На современном этапе развития медицины, несмотря на дробление хирургии и терапии на узкие специальности, имеются пациенты, нуждающиеся в мультидисциплинарном подходе и участии в их лечении команды специалистов. В отношении пациентов с ОП и ХП это утверждение реализуется абсолютно четко, поскольку пациент, поступающий исходно к хирургам с острой проблемой, например с ОП или обострением ХП, после устранения остроты процесса ни в коем случае не может быть отпущен с рекомендациями просто соблюдать ограничения в питании. Такой пациент требует участия в лечении мультидисциплинарной команды, обязательно эндокринолога и гастроэнтеролога, поскольку повреждение паренхимы поджелудочной железы часто, как видно из приведенных в обзоре данных, сопровождается параллельным развитием эндо- и экзокринной недостаточности. При этом наблюдение за пациентом должно быть максимально персонализировано и зависеть от перенесенного заболевания, объема поражения паренхимы железы и локализации процесса (правая или левая половина поджелудочной железы).

Несомненно, проблема патогенеза развивающихся комплексных метаболических нарушений, как эндо-, так

и экзокринных, требует дальнейшего изучения, несмотря на накапливающиеся знания о роли липотоксичности и дедифференцировки  $\beta$ -клеток, а также хронического воспаления и прогрессирующего фиброза.

Несмотря на большой пул имеющих данные о пациентах с ОП и ХП, мало известно о подгруппах с самыми тяжелыми в отношении течения и прогноза вариантами панкреатита – острого некротизирующего (панкреонекроза), а также распространенного при длительном употреблении алкоголя тяжелого варианта ХП с формированием конкрементов в паренхиме и протоках железы – хронического калькулезного панкреатита.

Очевидно, что при панкреонекрозе объем поражения будет иметь решающее значение в отношении частоты и сроков развития нарушений углеводного обмена. Это обстоятельство особенно важно для понимания алгоритма дальнейшего амбулаторного наблюдения за таким тяжелейшим пациентом, проводящим зачастую не один месяц в отделении хирургии. Учитывая постепенное развитие метаболических нарушений, рекомендации по частоте и методам оценки эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы требуется давать в максимально ранние сроки, лучше всего при выписке из стационара.

Такие же вопросы возникают в отношении пациентов с хроническим панкреатитом с формированием конкрементов в протоках и паренхиме поджелудочной железы. Для такого варианта хронического панкреатита характерны выраженная атрофия и фиброз паренхимы железы. При отсутствии частых обострений панкреатита или абдоминальной боли такие пациенты могут годами не обращаться к хирургу и гастроэнтерологу, при этом первым врачом, с которым сталкивается пациент, зачастую оказывается эндокринолог. Пациенту среднего возраста с низконормальной или низкой массой тела в большинстве случаев устанавливается диагноз СД 1-го типа. Несмотря на очень низкую потребность в препаратах экзогенного инсулина, прогрессирующее снижение массы тела и другие симптомы мальабсорбции и мальнутриции, такой пациент годами не получает заместительной ферментной терапии. При этом экзокринная недостаточность поджелудочной железы у этих пациентов выражена в большей степени, чем при других вариантах хронического панкреатита, и нуждается в обязательной коррекции.

Таким образом, назрела необходимость в создании мультидисциплинарного алгоритма ведения пациентов с хирургическими заболеваниями поджелудочной железы, где акцент будет сделан на своевременном выявлении и коррекции как эндо-, так и экзокринной недостаточности. Также необходимо отметить потребность в структурированном обучении пациентов с заболеванием поджелудочной железы, программа которого должна быть подготовлена командой специалистов: хирургов, гастроэнтерологов и эндокринологов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov)** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

**Пашкова Евгения Юрьевна (Evgeniya Yu. Pashkova)\*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация  
E-mail: parlodel@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>

**Анциферова Дарья Михайловна (Daria M. Antsiferova)** – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: cifrenda@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3920-5914>

**Амикишиева Ксения Андреевна (Ksenya A. Amikishieva)** – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: isheryakova080795@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0879-5333>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Диабет. 2023. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 1, N 3. P. 226–237.
3. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. ВОО 2019 г. Что нового? // *Сахарный диабет.* 2020. Т. 23, № 4. С. 329–339. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12405>
4. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28, N 4. P. 338–342.
5. Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A. et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): A retrospective cohort study // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, N 11. P. 1486–1493.
6. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 16, N 3. P. 175–184.
7. Cho J., Petrov M.S. Pancreatitis, pancreatic cancer, and their metabolic sequelae: Projected burden to 2050 // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020. Vol. 11, N 11. P. e00251.
8. Lee Y.K., Huang M.Y., Hsu C.Y., Su Y.C. Bidirectional relationship between diabetes and acute pancreatitis: A population-based cohort study in Taiwan // *Medicine.* 2016. Vol. 95, N 2. P. e2448.
9. Shen H.N., Yang C.C., Chang Y.H. et al. Risk of diabetes mellitus after first-attack acute pancreatitis: A national population-based study // *Am.J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110, N 12. P. 1698–1706.
10. Bendor C.D., Bardugo A., Zucker I. et al. Childhood pancreatitis and risk for incident diabetes in adulthood // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43, N 1. P. 145–151.
11. Pendharkar S.A., Mathew J., Petrov M.S. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study // *Dig Liver Dis.* 2017. Vol. 49, N 5. P. 540–544.
12. Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M. et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 1, N 1. P. 45–55.
13. Das S.L.M., Singh P.P., Phillips A.R.J. et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Gut.* 2014. Vol. 63, N 5. P. 818–831.
14. Zhu X., Liu D., Wei Q. et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: A systematic review and meta-analysis // *Pancreas.* 2019. Vol. 48, N 7. P. 868–875.
15. Ammann R.W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients // *Gastroenterology.* 1984. Vol. 85 (5 Pt 1). P. 820–828.
16. Lankisch P.G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion.* 1993. Vol. 54, N 3. P. 148–155.
17. Sankaran S.J., Xiao A.Y., Wu L.M. et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, N 6. P. 1490–1500.e1.
18. Bharmal S.H., Cho J., Alarcon Ramos G.C. et al. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up // *J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 55, N 8. P. 775–788.
19. Singh R.G., Nguyen N.N., Cervantes A. et al. Serum lipid profile as a biomarker of intra-pancreatic fat deposition: A nested cross-sectional study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019. Vol. 29, N 9. P. 956–964.
20. Ko J., Stuart C.E., Modesto A.E. et al. Chronic pancreatitis is characterized by elevated circulating periostin levels related to intra-pancreatic fat deposition // *J. Clin. Med. Res.* 2020. Vol. 12, N 9. P. 568–578.
21. Singh R.G., Nguyen N.N., DeSouza S.V. et al. Comprehensive analysis of body composition and insulin traits associated with intra-pancreatic fat deposition in healthy individuals and people with new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis // *Diabetes Obes Metab.* 2019. Vol. 21, N 2. P. 417–423.
22. Singh R.G., Cervantes A., Kim J.U. et al. Intrapancreatic fat deposition and visceral fat volume are associated with the presence of diabetes after acute pancreatitis // *Am.J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2019. Vol. 316, N 6. P. G806–G815.
23. Ko J., Skudder-Hill L., Cho J. et al. The relationship between abdominal fat phenotypes and insulin resistance in non-obese individuals after acute pancreatitis // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 9. P. 2883.
24. Cinti F., Mezza T., Cefalo C. et al. Intrapancreatic adipose tissue accumulation is associated to beta cell dedifferentiation in humans // *Diabetologia.* 2022. Vol. 65, Suppl. 1. P. S 218.
25. Ho T.W., Wu J.M., Kuo T.C. et al. Change of both endocrine and exocrine insufficiencies after acute pancreatitis in non-diabetic patients: A nationwide population-based study // *Medicine.* 2015. Vol. 94, N 27. P. e1123.
26. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. The influence of cholecystectomy and recurrent biliary events on the risk of post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study in patients with first attack of acute pancreatitis // *HPB (Oxford).* 2021. Vol. 23, N 6. P. 937–944.
27. DeSouza S.V., Priya S., Cho J. et al. Pancreas shrinkage following recurrent acute pancreatitis: an MRI study // *Eur. Radiol.* 2019. Vol. 29, N 7. P. 3746–3756.
28. DeSouza S.V., Singh R.G., Yoon H.D. et al. Pancreas volume in health and disease: A systematic review and meta-analysis // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 12, N 8. P. 757–766.
29. Schrader H., Menge B.A., Schneider S. et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136, N 2. P. 513–522.
30. Zsóri G., Illés D., Terzin V. et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review // *Pancreatology.* 2018. Vol. 18, N 5. P. 559–565.
31. Bharmal S.H., Pendharkar S.A., Singh R.G. et al. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones // *Pancreatology.* 2017. Vol. 17, N 6. P. 876–883.
32. Esteghamat F., Broughton J.S., Smith E. et al. CELA2A mutations predispose to early-onset atherosclerosis and metabolic syndrome and affect plasma insulin and platelet activation // *Nat. Genet.* 2019. Vol. 51, N 8. P. 1233–1243.
33. Ko J., Cho J., Petrov M.S. Low serum amylase, lipase, and trypsin as biomarkers of metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. Vol. 159. P. 107974.
34. Cho J., Scragg R., Pandol S.J., Petrov M.S. Exocrine pancreatic dysfunction increases the risk of new-onset diabetes mellitus: Results of a nationwide cohort study // *Clin. Transl. Sci.* 2021. Vol. 14, N 1. P. 170–178.
35. Petrov M.S. Metabolic triad after pancreatitis: exocrine pancreatic dysfunction, altered gut microbiota, and new-onset diabetes // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019. Vol. 10, N 10. P. e00086.
36. Pendharkar S.A., Mathew J., Zhao J. et al. Ethnic and geographic variations in the incidence of pancreatitis and post-pancreatitis diabetes mellitus in New Zealand: a nationwide population-based study // *N.Z. Med. J.* 2017. Vol. 130, N 1450. P. 55–68.
37. Klöppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1992. Vol. 420, N 1. P. 1–4.
38. Petrov M.S. Diagnosis of endocrine disease: Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease // *Eur. J. Endocrinol.* 2021. Vol. 184, N 4. P. R 137–R 149.
39. Petrov M.S. Panorama of mediators in postpancreatitis diabetes mellitus // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2020. Vol. 36, N 5. P. 443–451.

\* Автор для корреспонденции.

40. Petrov M.S., Basina M. Diagnosis of endocrine disease: Diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas // *Eur. J. Endocrinol.* 2021. Vol. 184, N 4. P. R 151–R 163.
41. Pendharkar S.A., Asrani V.M., Murphy R. et al. The role of gut-brain axis in regulating glucose metabolism after acute pancreatitis // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2017. Vol. 8, N 1. P. e210.
42. Gillies N.A., Pendharkar S.A., Singh R.G. et al. Fasting levels of insulin and amylin after acute pancreatitis are associated with pro-inflammatory cytokines // *Arch. Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 123, N 4. P. 238–248.
43. Bharmal S.H., Pendharkar S.A., Singh R.G. et al. Associations between ketone bodies and fasting plasma glucose in individuals with post-pancreatitis prediabetes // *Arch. Physiol. Biochem.* 2020. Vol. 126, N 4. P. 308–319.
44. Pendharkar S.A., Singh R.G., Bharmal S.H. et al. Pancreatic hormone responses to mixed meal test in new-onset prediabetes/diabetes after non-necrotizing acute pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2020. Vol. 54, N 2. P. e11–e20.
45. Bharmal S.H., Cho J., Stuart C.E. et al. Oxyntomodulin may distinguish new-onset diabetes after acute pancreatitis from type 2 diabetes // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2020. Vol. 11, N 2. P. e00132.
46. Akalestou E., Christakis I., Solomou A.M. et al. Proglucagon-derived peptides do not significantly affect acute exocrine pancreas in rats // *Pancreas.* 2016. Vol. 45, N 7. P. 967–973.
47. Shivaprasad C., Aiswarya Y., Kejal S. et al. Comparison of CGM-derived measures of glycemic variability between pancreatogenic diabetes and type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Sci. Technol.* 2021. Vol. 15, N 1. P. 134–140.
48. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: A population-based matched cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, N 5. P. 804–812.
49. Cho J., Dalbeth N., Petrov M.S. Relationship between gout and diabetes mellitus after acute pancreatitis: A nationwide cohort study // *J. Rheumatol.* 2020. Vol. 47, N 6. P. 917–923.
50. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Postpancreatitis diabetes confers higher risk for pancreatic cancer than type 2 diabetes: results from a nationwide cancer registry // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43, N 9. P. 2106–2112.
51. Cho J., Scragg R., Pandol S.J. et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: A nationwide cohort study // *Diabetes Care.* 2019. Vol. 42, N 9. P. 1675–1683.
52. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41, Suppl. 1. P. S 73–S 85.
53. Erpeldinger S., Rehman M.B., Berkhout C. et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMC Endocr. Disord.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 39.
54. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Use of Insulin and the risk of progression of pancreatitis: A population-based cohort study // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 107, N 3. P. 580–587.
55. Colmers I.N., Bowker S.L., Tjosvold L.A., Johnson J.A. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38, N 6. P. 485–506.
56. Kirkegård J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112, N 9. P. 1366–1372.
57. Ballmann M., Hubert D., Assael B.M. et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, N 2. P. 114–121.

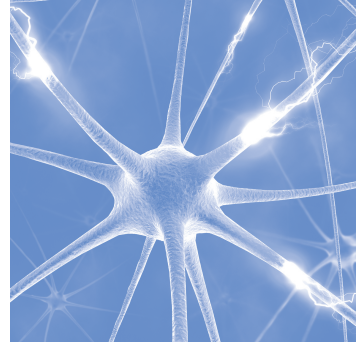
## REFERENCES

1. World Health Organization. Diabetes. 2023. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K., et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1 (3): 226–37.
3. Kononenko I.V., Smirnova O.M., Mayorov A. Yu., Shestakova M.V. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? Sakharni diabet [Diabetes Mellitus]. 2020; 23(4): 329–39. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12405> (in Russian)
4. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A., et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28 (4): 338–42.
5. Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A., et al. Incidence, Demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): A retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2017; 40 (11): 1486–93.
6. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16 (3): 175–84.
7. Cho J., Petrov M.S. Pancreatitis, pancreatic cancer, and their metabolic sequelae: Projected burden to 2050. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020; 11 (11): e00251.
8. Lee Y.K., Huang M.Y., Hsu C.Y., Su Y.C. Bidirectional relationship between diabetes and acute pancreatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine.* 2016; 95 (2): e2448.
9. Shen H.N., Yang C.C., Chang Y.H., et al. Risk of diabetes mellitus after first-attack acute pancreatitis: A national population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110 (12): 1698–706.
10. Bendor C.D., Bardugo A., Zucker I., et al. Childhood pancreatitis and risk for incident diabetes in adulthood. *Diabetes Care.* 2020; 43 (1): 145–51.
11. Pendharkar S.A., Mathew J., Petrov M.S. Age- and sex-specific prevalence of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas: A population-based study. *Dig Liver Dis.* 2017; 49 (5): 540–4.
12. Xiao A.Y., Tan M.L.Y., Wu L.M., et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1 (1): 45–55.
13. Das S.L.M., Singh P.P., Phillips A.R.J., et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014; 63 (5): 818–31.
14. Zhu X., Liu D., Wei Q., et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2019; 48 (7): 868–75.
15. Ammann R.W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology.* 1984; 85 (5 Pt 1): 820–8.
16. Lankisch P.G., Löhr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion.* 1993; 54(3): 148–55.
17. Sankaran S.J., Xiao A.Y., Wu L.M., et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015; 149 (6): 1490–500.e1.
18. Bharmal S.H., Cho J., Alarcon Ramos G.C., et al. Trajectories of glycaemia following acute pancreatitis: a prospective longitudinal cohort study with 24 months follow-up. *J Gastroenterol.* 2020; 55 (8): 775–88.
19. Singh R.G., Nguyen N.N., Cervantes A., et al. Serum lipid profile as a biomarker of intra-pancreatic fat deposition: A nested cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019; 29 (9): 956–64.
20. Ko J., Stuart C.E., Modesto A.E., et al. Chronic pancreatitis is characterized by elevated circulating periostin levels related to intra-pancreatic fat deposition. *J Clin Med Res.* 2020; 12 (9): 568–78.
21. Singh R.G., Nguyen N.N., DeSouza S.V., et al. Comprehensive analysis of body composition and insulin traits associated with intra-pancreatic fat deposition in healthy individuals and people with new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21 (2): 417–23.
22. Singh R.G., Cervantes A., Kim J.U., et al. Intrapancreatic fat deposition and visceral fat volume are associated with the presence of diabetes after acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019; 316 (6): G806–15.
23. Ko J., Skudder-Hill L., Cho J., et al. The relationship between abdominal fat phenotypes and insulin resistance in non-obese individuals after acute pancreatitis. *Nutrients.* 2020; 12 (9): 1–14.
24. Cinti F., Mezza T., Cefalo C., et al. Intrapancreatic adipose tissue accumulation is associated to beta cell dedifferentiation in humans. *Diabetologia.* 2022; 65 (Suppl 1): S 218.
25. Ho T.W., Wu J.M., Kuo T.C., et al. Change of both endocrine and exocrine insufficiencies after acute pancreatitis in non-diabetic patients: A nationwide population-based study. *Medicine.* 2015; 94(27): e1123.
26. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. The influence of cholecystectomy and recurrent biliary events on the risk of post-pancreatitis diabetes mellitus: a nationwide cohort study in patients with first attack of acute pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2021; 23 (6): 937–44.
27. DeSouza S.V., Priya S., Cho J., et al. Pancreas shrinkage following recurrent acute pancreatitis: an MRI study. *Eur Radiol.* 2019; 29 (7): 3746–56.
28. DeSouza S.V., Singh R.G., Yoon H.D., et al. Pancreas volume in health and disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12 (8):757–66.
29. Schrader H., Menge B.A., Schneider S., et al. Reduced pancreatic volume and beta-cell area in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009;136 (2): 513–22.
30. Zsóri G., Illés D., Terzin V., et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatol.* 2018; 18 (5): 559–65.
31. Bharmal S.H., Pendharkar S.A., Singh R.G., et al. Relationship between circulating levels of pancreatic proteolytic enzymes and pancreatic hormones. *Pancreatol.* 2017; 17 (6): 876–83.
32. Esteghamat F., Broughton J.S., Smith E., et al. CELA2A mutations predispose to early-onset atherosclerosis and metabolic syndrome and affect plasma insulin and platelet activation. *Nat Genet.* 2019; 51 (8): 1233–43.
33. Ko J., Cho J., Petrov M.S. Low serum amylase, lipase, and trypsin as biomarkers of metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 159: 107974.
34. Cho J., Scragg R., Pandol S.J., Petrov M.S. Exocrine pancreatic dysfunction increases the risk of new-onset diabetes mellitus: Results of a nationwide cohort study. *Clin Transl Sci.* 2021; 14 (1): 170–8.
35. Petrov M.S. Metabolic triecta after pancreatitis: exocrine pancreatic dysfunction, altered gut microbiota, and new-onset diabetes. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019; 10 (10): e00086.



36. Pendharkar S.A., Mathew J., Zhao J., et al. Ethnic and geographic variations in the incidence of pancreatitis and post-pancreatitis diabetes mellitus in New Zealand: a nationwide population-based study. *N Z Med J.* 2017;130 (1450): 55–68.
37. Klöppel G., Mailliet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992; 420 (1): 1–4.
38. Petrov M.S. Diagnosis of endocrine disease: Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. *Eur J Endocrinol.* 2021; 184 (4): R 137–49.
39. Petrov M.S. Panorama of mediators in postpancreatitis diabetes mellitus. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020; 36 (5): 443–51.
40. Petrov M.S., Basina M. Diagnosis of endocrine disease: Diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. *Eur. J. Endocrinol.* 2021; 184 (4): R 151–63.
41. Pendharkar S.A., Asrani V.M., Murphy R., et al. The role of gut-brain axis in regulating glucose metabolism after acute pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017; 8 (1): e210.
42. Gillies N.A., Pendharkar S.A., Singh R.G., et al. Fasting levels of insulin and amylin after acute pancreatitis are associated with pro-inflammatory cytokines. *Arch Physiol Biochem.* 2017; 123 (4): 238–48.
43. Bharmal S.H., Pendharkar S.A., Singh R.G., et al. Associations between ketone bodies and fasting plasma glucose in individuals with post-pancreatitis prediabetes. *Arch Physiol Biochem.* 2020; 126 (4): 308–19.
44. Pendharkar S.A., Singh R.G., Bharmal S.H., et al. Pancreatic hormone responses to mixed meal test in new-onset prediabetes/diabetes after non-necrotizing acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2020; 54 (2): e11–e20.
45. Bharmal S.H., Cho J., Stuart C.E., et al. Oxyntomodulin may distinguish new-onset diabetes after acute pancreatitis from type 2 diabetes. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020; 11 (2): e00132.
46. Akalestou E., Christakis I., Solomou A.M., et al. Proglucagon-derived peptides do not significantly affect acute exocrine pancreas in rats. *Pancreas.* 2016; 45 (7): 967–73.
47. Shivaprasad C., Aiswarya Y., Kejal S., et al. Comparison of CGM-derived measures of glycemic variability between pancreatogenic diabetes and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2021; 15 (1): 134–40.
48. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Risk of mortality and hospitalization after post-pancreatitis diabetes mellitus vs type 2 diabetes mellitus: A population-based matched cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (5): 804–12.
49. Cho J., Dalbeth N., Petrov M.S. Relationship between gout and diabetes mellitus after acute pancreatitis: A nationwide cohort study. *J Rheumatol.* 2020; 47 (6): 917–23.
50. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Postpancreatitis diabetes confers higher risk for pancreatic cancer than type 2 diabetes: Results from a nationwide cancer registry. *Diabetes Care.* 2020; 43 (9): 2106–12.
51. Cho J., Scragg R., Pandol S.J., et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Care.* 2019; 42 (9): 1675–83.
52. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018; 41 (Suppl 1): S 73–85.
53. Erpeldinger S., Rehman M.B., Berkhout C., et al. Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2016; 16 (1): 39.
54. Cho J., Scragg R., Petrov M.S. Use of insulin and the risk of progression of pancreatitis: A population-based cohort study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 107 (3): 580–7.
55. Colmers I.N., Bowker S.L., Tjosvold L.A., Johnson J.A. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab.* 2012; 38 (6): 485–506.
56. Kirkegård J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (9): 1366–72.
57. Ballmann M., Hubert D., Assael B.M., et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6 (2): 114–21.

# Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа: что мы знаем сегодня?



Терехова А.Л.

Общество с ограниченной ответственностью «Клиника системной медицины», 119146, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности. Основное проявление заболевания – хроническая гипергликемия, которая приводит к развитию микрососудистых (ретинопатия, нефропатия, невропатия) и макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, цереброваскулярный инсульт, поражения периферических артерий, включая синдром диабетической стопы. Помимо микро- и макроангиопатий, при СД увеличивается риск развития неопластических заболеваний. Сопутствующие СД артериальная гипертензия и дислипидемия существенно увеличивают риски развития осложнений. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) стали одним из наиболее широко используемых классов антидиабетической терапии в настоящее время. Сахароснижающая эффективность и благоприятный профиль безопасности, а также протекторное действие в отношении функции  $\beta$ -клеток позволяют использовать препараты данной группы на самых ранних этапах развития заболевания.

В сравнении с прочими сахароснижающими средствами иДПП-4 способны препятствовать развитию возрастной атрофии скелетной мускулатуры. Вилдаглиптин – высокоселективный иДПП-4, который может приводить к увеличению уровня глюкагоноподобного полипептида-1 в плазме крови после еды в 1,5–3 раза по сравнению с плацебо. В исследованиях вилдаглиптин приводил к улучшению функции и массы  $\beta$ -клеток. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано эффективное снижение уровня гликозилированного гемоглобина, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 2-го типа на фоне монотерапии и различных вариантов комбинированной терапии вилдаглиптином. Были проведены метаанализы большого количества исследований, включающих пациентов с СД 2-го типа высокого риска, например сстойкой сердечной недостаточностью и/или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью, в которых было показано, что вилдаглиптин не ассоциируется с повышенным риском развития главных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ, англ. major adverse cardiac events) и не приводит к увеличению риска развития сердечной недостаточности. Появление качественных дженериков вилдаглиптина делают его применение в клинической практике более доступным. Компания «Гедеон Рихтер» представила на российский рынок препараты Агарта® и Агарта Мет® (50+500; 50+850 и 50+1000 мг), которые могут широко использоваться врачами-эндокринологами в реальной клинической практике.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Терехова А.Л. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа: что мы знаем сегодня? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 58–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-58-62>

**Статья поступила в редакцию** 15.01.2024. **Принята в печать** 22.02.2024.

## Ключевые слова:

ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; сахарный диабет 2-го типа; лечение; вилдаглиптин

## Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: what do we know today?

Terekhova A.L.

LLC "Clinic of System Medicine", 119146, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Diabetes remains one of the most significant medical and social problems of our time. Main manifestation of the disease is chronic hyperglycaemia, ultimately leading to microvascular (retinopathy, nephropathy, neuropathy) damage and to macrovascular events like myocardial infarction, cerebrovascular insults, and complications related to peripheral vascular disease, including the diabetic foot syndrome. The risk for neoplastic diseases is also increased in people with diabetes. Although the development of complications is higher in patients with associated arterial hypertension and lipid disorders. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4-I) became one of the most broadly used class of glucose-lowering drugs currently. The glucose-lowering efficacy and favorable safety profile, as well as the protective effect on  $\beta$ -cell function, allow to use this medicine at the earliest stages of the disease.

Compared to other hypoglycemic drugs, DPP4-I could act against the age-related muscle atrophy. Vildagliptin is a selective DPP4-I that can produce 1.5- to 3-fold increase in postprandial active plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels versus placebo. Vildagliptin also improved  $\beta$ -cell function and stimulated  $\beta$ -cell mass increase. Numerous clinical studies have demonstrated improved glycated hemoglobin and reduced fasting plasma and postprandial plasma glucose in type 2 diabetic mellitus (T2DM) patients when used vildagliptin in monotherapy or in combination with some other antidiabetic drugs. Meta-analysis of a large pool of studies, including trials in high-risk patients with T2DM, such as those with congestive heart failure (HF) and/or moderate/severe renal impairment showed that vildagliptin was not associated with an increased risk of adjudicated MACEs (major adverse cardiac events) or a increased risk of HF development. The approval of high-quality generics of vildagliptin make it more affordable to use in clinical practice. The Gedeon Richter company introduced to the Russian market the drugs Agarta® and Agarta Met® (50+500, 50+850 and 50+1000 mg), which can be widely used by endocrinologists in real clinical practice.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**For citation:** Terekhova A.L. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: what do we know today? *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 58–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-58-62> (in Russian)

**Received** 15.01.2024. **Accepted** 22.02.2024.

### Keywords:

dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; type 2 diabetes mellitus; treatment; vildagliptin

Сахарный диабет (СД) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности. К основным проявлениям заболевания относится хроническая гипергликемия, которая приводит к развитию микрососудистых (ретинопатия, нефропатия, невропатия) и макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), цереброваскулярный инсульт, поражения периферических артерий, включая синдром диабетической стопы. Помимо микро- и макроангиопатий, при СД увеличивается риск развития неопластических заболеваний. Сопутствующие СД артериальная гипертензия и дислипидемия существенно увеличивают риски развития осложнений [1].

Число больных СД и их доля относительно общей численности населения растут во всем мире, но, несмотря на развитие многочисленных и высокоэффективных новых подходов к лечению [например, непрерывный мониторинг глюкозы, инсулиновые помпы, ингибиторы дипептидилпеп-

тидазы 4-го типа (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, агонисты рецепторов к глюкагоноподобному полипептиду-1 (ГПП-1)], количество пациентов с адекватно контролируемым заболеванием вопреки ожиданиям не увеличилось. Сложности в достижении компенсации СД могут быть связаны с низкой доступностью современной сахароснижающей терапии в льготном сегменте, недостаточным обучением пациентов с СД самоконтролю и управлению заболеванием в целом, клинической инерцией и прочими факторами. Немаловажными считаются и безопасность сахароснижающей терапии, возможность ее применения у пациентов с различной коморбидной патологией, разного возраста, с ожирением или без [1].

Класс иДПП-4 – пероральные сахароснижающие препараты, подавляющие дипептидилпептидазу 4-го типа – фермент, деактивирующий ГПП-1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид. Дипептидилпептидаза-4, также известная как Т-клеточный антиген CD26, представляет собой многофункциональный



**Рис. 1.** Преимущества терапии препаратами группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа [3]  
 ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет.

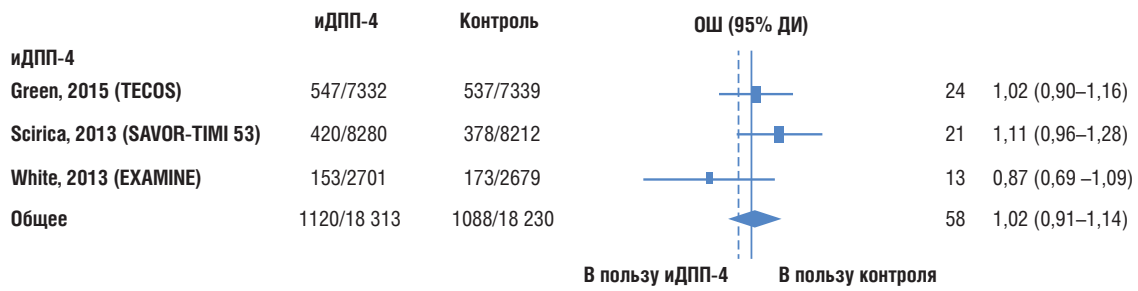
белок, который, помимо своей каталитической активности, служит и лигандом для множества внеклеточных молекул. Было также высказано предположение, что дипептидилпептидаза 4-го типа может модулировать функцию β-клеток как часть паракринной системы, включающей ГПП-1, который вырабатывается локально в островках поджелудочной железы [2]. иДПП-4 считается одним из наиболее широко используемых классов сахароснижающей терапии в настоящее время. Сахароснижающая эффективность и благоприятный профиль безопасности, а также протекторное действие в отношении функции β-клеток позволяют использовать препараты данной группы на самых ранних этапах развития заболевания. Основные преимущества терапии препаратами группы иДПП-4 представлены на рис. 1 [3].

Помимо протекторного действия в отношении β-клеток, в экспериментах на животных было продемонстрировано, что иДПП-4 препятствуют пролиферации Т-клеток и экспрессии цитокинов, обладают противовоспалительным эффектом [2]. Противовоспалительное действие было продемонстрировано и в длительных клинических исследованиях. В течение 10 лет терапии у пациентов, получавших ситаглиптин, наблюдалось снижение показателя высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), что свидетельствует о снижении воспаления [4].

Среди сахароснижающих средств иДПП-4 могут препятствовать развитию возрастной атрофии скелетной мускулатуры [5]. Эта гипотеза, продемонстрированная в исследованиях на людях и животных, основана на антиапоптотическом действии в отношении панкреатических β-клеток, а также на экстрапанкреатических эффектах. Антисаркопенический эффект и благоприятный профиль безопасности делают использование препаратов данной группы особенно привлекательным для пожилых с СД 2-го типа. Так, в исследовании итальянских ученых была проведена оценка влияния терапии иДПП-4 на гликемические и саркопенические показатели, а также воспаление у пожилых с СД 2-го типа. Для этого в исследование были включены 80 пожилых пациентов с СД 2-го типа, которые были

рандомизированы в 2 группы терапии: пациенты 1-й группы получали производные сульфонилмочевины (глимепирид, глибурид или глипизид) + метформин, пациенты 2-й группы – препараты группы иДПП-4 (вилдаглиптин, ситаглиптин или саксаглиптин) + метформин. У пациентов, которые получали терапию иДПП-4, наблюдались статистически значимо более низкие показатели СРБ, фактора некроза опухоли α, интерлейкина 6 (ИЛ-6), что свидетельствует о благоприятном влиянии иДПП-4 на воспаление. Также в данной группе пациентов наблюдалось статистически значимо большее увеличение активности ГПП-1 в межприандиальные периоды и улучшение саркопенических показателей, таких как безжировая масса тела, масса скелетных мышц, и связанных с ними показателей – мышечной силы и скорости походки. Однофакторный анализ показал, что показатели саркопении коррелировали с гликемическим контролем и площадью под кривой ГПП-1. Многофакторный анализ подтвердил наличие данной ассоциации [5].

Терапия препаратами группы иДПП-4 характеризуется благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью, нейтральным действием в отношении массы тела. Препараты можно назначать как в моно-, так и в различных вариантах комбинированной терапии, в том числе и с инсулином. Сердечно-сосудистая безопасность препаратов была изучена в мультицентровых клинических исследованиях: TECOS (ситаглиптин) [6], SAVOR-TIMI (саксаглиптин) [7], CARMELINA [8] и CAROLINA [9] (линаглиптин), EXAMINE (алоглиптин) [10] и других исследованиях и метаанализах. Среди всех представителей класса только саксаглиптин продемонстрировал статистически достоверное увеличение госпитализации по причине СН, что ограничивает возможность его применения у данной категории пациентов с СД 2-го типа. Помимо отсутствия негативного влияния в отношении повышения сердечно-сосудистой смертности, доказано, что терапия иДПП-4 не приводит к увеличению и общей смертности у пациентов с СД 2-го типа (рис. 2) [11].

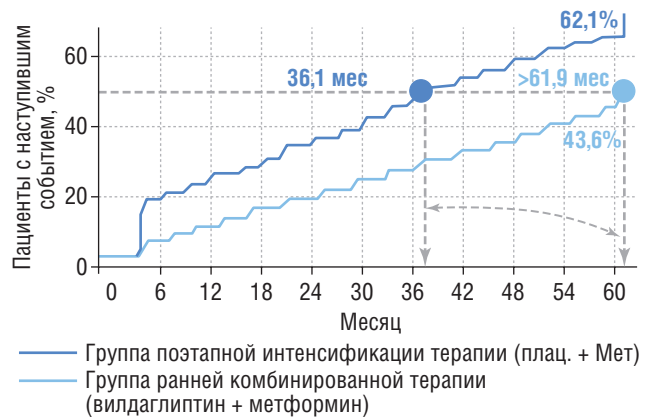


**Рис. 2.** Метаанализ: терапия ингибиторами дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) и общая смертность [11]  
ОШ – отношение шансов.

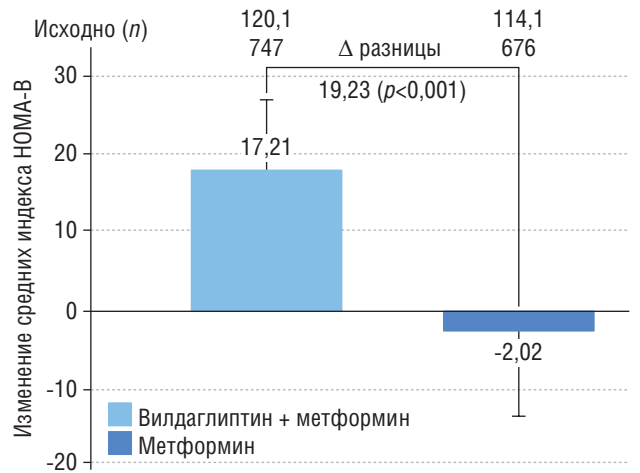
Вилдаглиптин – высокоселективный иДПП-4, который приводит к увеличению уровня ГПП-1 в плазме крови после еды в 1,5–3 раза по сравнению с плацебо [12]. Дозы препарата 100 мг достаточно для полного подавления активности дипептидилпептидазы 4-го типа у пациентов с СД 2-го типа [13]. В исследованиях вилдаглиптин приводил к улучшению функции и массы  $\beta$ -клеток [14]. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано эффективное снижение уровня гликозилированного гемоглобина, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии у пациентов с СД 2-го типа на фоне монотерапии и при различных вариантах комбинированной терапии вилдаглиптином. Удержание показателей гликемического контроля при лечении этим препаратом длится по меньшей мере 2 года [15]. Вилдаглиптин можно применять у взрослых разного возраста с СД 2-го типа, в том числе у пожилых пациентов [16]. Благодаря синергизму действия и низкому риску развития гипогликемии стало целесообразным сочетание в одной таблетке метформина и вилдаглиптина и использование таких комбинаций уже на старте терапии пациентов с СД 2-го типа.

Смена терапевтической парадигмы при СД 2-го типа произошла после появления результатов 5-летнего исследования VERIFY (Vildagliptin Efficacy in combination with metfoRmIn For earlY treatment of type 2 diabetes) [17]. В исследовании были продемонстрированы преимущества раннего старта терапии СД 2-го типа в комбинации 2 препаратов – вилдаглиптин + метформин. В группе ранней комбинированной терапии вилдаглиптин + метформин вероятность успеха терапии увеличивалась в 2 раза, пациенты на 2 года дольше удерживали стабильные показатели гликемического контроля (рис. 3), функция  $\beta$ -клеток увеличивалась на 19% (рис. 4) в сравнении с группой монотерапии метформином [17].

Поскольку вилдаглиптин не зарегистрирован к применению в США, рандомизированное контролируемое клиническое исследование сердечно-сосудистой безопасности препарата не проводилось. Однако были выполнены метаанализы большого количества исследований, включающих пациентов с СД 2-го типа высокого риска, например с застойной сердечной недостаточностью (СН) и/или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью, в которых было показано, что вилдаглиптин не ассоциируется с повышенным риском развития главных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ, англ. major adverse cardiac events) и не увеличивает риск развития СН [18]. Данные результаты были подтверждены в последующих независимых метаанализах [19]. Кроме того, было проведено исследование VIVID (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction



**Рис. 3.** Кумулятивная вероятность первой неудачи терапии



**Рис. 4.** Изменение средних индекса HOMA- $\beta$  (homeostasis model assessment of  $\beta$  cell function) от исходного до первой неудачи терапии [17]

Diabetes), по результатам которого у пациентов с СД 2-го типа и СН, получавших вилдаглиптин, не отмечалось негативного влияния на фракцию выброса левого желудочка в сравнении с плацебо [20].

Сегодня имеются широкие возможности в плане выбора препарата из группы иДПП-4. Появление качественных генериков вилдаглиптина делают его применение в клинической практике более доступным. Компания «Гедеон Рихтер» представила на российский рынок препараты Агарта® и Агарта Мет® (50+500; 50+850 и 50+1000 мг), которые могут широко использоваться врачами-эндокринологами в реальной клинической практике.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

**Терехова Анна Леонтьевна (Anna L. Terekhova)** – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, Клиника системной медицины, Москва, Российская Федерация

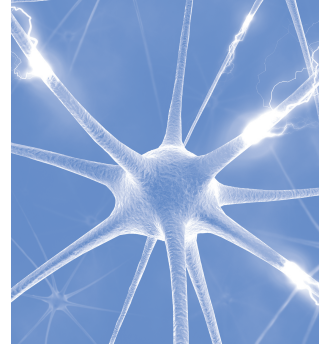
E-mail: terexova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1232-3099>

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nauck M.A., Wefers J., Meier J.J. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (8): 525–44.
2. Deacon C.F. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 80. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00080>
3. Saini K., Sharma S., Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM-type or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci.* 2023; 10: 1130625.
4. Hattori S. Ten-year follow-up of sitagliptin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2021; 13: 1–7.
5. Rizzo M.R., Barbieri M., Fava I., Desiderio M., Coppola C., Marfella R., et al. Sarcopenia in elderly diabetic patients: role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17 (10): 896–901.
6. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (3): 232–42.
7. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., Cavender M.A., Morrow D.A., Jarolim P., et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014; 130 (18): 1579–88.
8. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., Cooper M.E., Kahn S.E., Marx N., et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321 (1): 69–79.
9. Rosenstock J., Kahn S.E., Johansen O.E., Zinman B., Espeland M.A., Worerle H.J., et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 322 (12): 1155–66.
10. Zannad F., Cannon C.P., Cushman W.C., Bakris G.L., Menon V., Perez A.T., et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2015; 385 (9982): 2067–76.
11. Liu J., Li L., Deng K., Xu C., Busse J.W., Vandvik P.O., et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2017; 357: j2499.
12. Hu P., Yin Q., Deckert F., Jiang J., Liu D., Kjems L., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin in healthy Chinese volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49 (1): 39–49.
13. Balas B., Baig M.R., Watson C., Dunning B.E., Ligueros-Saylan M., Wang Y., et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (4): 1249–55.
14. Mari A., Scherbaum W.A., Nilsson P.M., Lalanne G., Schweizer A., Dunning B.E., et al. Characterization of the influence of vildagliptin on model-assessed  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes and mild hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (1): 103–9.
15. Scherbaum W.A., Schweizer A., Mari A., Nilsson P.M., Lalanne G., Wang Y., et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10 (11): 1114–24.
16. Das S., Gupta A.K., Bandyopadhyaya B., Darla B.H., Arya V., Abhyankar M., et al. Data on vildagliptin and vildagliptin plus metformin combination in type-2 diabetes mellitus management. *Bioinformation.* 2021; 17 (3): 413–23.
17. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S.; VERIFY Study Group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2019; 394 (10 208): 1519–29.
18. McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashevich V., et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17 (11): 1085–92.
19. Bekiari E., Rizava C., Athanasiadou E., Papatheodorou K., Liakos A., Karagiannis T., et al. Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine.* 2016; 52 (3): 458–80.
20. McMurray J.J.V., Ponikowski P., Bolli G.B., Lukashevich V., Kozlovski P., Kothny W., et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail.* 2018; 6 (1): 8–17.

# Инсулинорезистентность при ранних нарушениях углеводного обмена. Ранняя коррекция



Черникова Н.А.<sup>1</sup>,  
Григорьева М.А.<sup>1</sup>,  
Гайрабекова Л.А.-Х.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Инсулинорезистентность (ИР) – это в первую очередь приобретенное состояние, связанное с избытком жировых отложений, хотя существуют и другие причины, в том числе генетические. Метаболический синдром многократно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, сахарного диабета 2-го типа (СД2), хронических обструктивных заболеваний легких, нейродегенеративных заболеваний, остеоартрита. ИР тесно связана с гиперинсулиемией и висцеральным ожирением. Как указывалось выше, ИР считается ведущим фактором в развитии предиабета и СД2. Считается, что ИР предшествует развитию СД2 на 10–15 лет. В связи с этим очень важно своевременно диагностировать ожирение и самые ранние нарушения углеводного обмена. Программа профилактики сахарного диабета (англ. Diabetes Prevention Program, DPP) продемонстрировала важную роль изменения образа жизни у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена – предиабетом. Таким образом, по сравнению с плацебо снижение риска развития СД2 на 58% было получено у 1079 пациентов. При проведении этого исследования 1073 участника получили фармакотерапию метформин, и риск развития СД2 снизился на 31%. Таким образом, фармакотерапия ранних нарушений углеводного обмена наряду с изменением образа жизни показана большинству пациентов с предиабетом. В Российской Федерации для лечения предиабета используются метформин, лираглутид 3,0 мг, Субетта. Препарат Субетта активирует инсулиновый рецептор, воздействуя на его β-субъединицы, конформационное состояние которых имеет значение для активации инсулинового рецептора. Вышеуказанный эффект можно рассматривать как один из ведущих механизмов коррекции ИР у этого препарата.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

**Для цитирования:** Черникова Н.А., Григорьева М.А., Гайрабекова Л.А.-Х. Инсулинорезистентность при ранних нарушениях углеводного обмена. Ранняя коррекция // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 63–68. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-63-68>

Статья поступила в редакцию 01.02.2024. Принята в печать 26.02.2024.

## Ключевые слова:

инсулинорезистентность; ожирение; ранние нарушения углеводного обмена; программа профилактики сахарного диабета; фармакотерапия; Субетта; коррекция инсулинорезистентности; пероральный глюкозотолерантный тест; достижение нормальных показателей глюкозы

## Insulin resistance in early carbohydrate metabolism disorders. Early correction

Chernikova N.A.<sup>1</sup>,  
Grigorieva M.A.<sup>1</sup>,  
Gairabekova L.A.-Kh.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

**Abstract**

Insulin resistance (IR) is primarily an acquired condition associated with excess body fat, although there are other causes, including genetic ones. Metabolic syndrome repeatedly increases the risk of cardiovascular diseases, malignant neoplasms, type 2 diabetes mellitus (T2DM), chronic obstructive pulmonary diseases, neurodegenerative diseases, osteoarthritis. IR is closely related to hyperinsulinemia and visceral obesity. As stated above, insulin resistance is a leading factor in the development of prediabetes and T2DM. It is believed that insulin resistance precedes the development of T2DM by 10–15 years. In this regard, it is very important to diagnose obesity and the earliest disorders of carbohydrate metabolism in a timely manner. The diabetes prevention Program (DPP) demonstrated the important role of lifestyle changes in patients with early disorders of carbohydrate metabolism – prediabetes. Thus, compared with placebo, a 58% reduction in the risk of developing T2DM was obtained in 1079 patients. 1073 participants in this study received pharmacotherapy with metformin and the risk of developing T2DM decreased by 31%. Thus, pharmacotherapy of early disorders of carbohydrate metabolism, along with lifestyle changes, is indicated for most patients with prediabetes. In the Russian Federation, metformin, liraglutide 3.0, Subetta are used for the treatment of prediabetes. Subetta activates the insulin receptor by influencing its  $\beta$ -subunits, the conformational state of which is significant for the activation of the insulin receptor. The above-mentioned effect can be considered as one of the leading mechanisms for correcting insulin resistance in this drug.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution.** All authors contributed equally to the preparation of the article.

**For citation:** Chernikova N.A., Grigorieva M.A., Gairabekova L.A.-Kh. Insulin resistance in early carbohydrate metabolism disorders. Early correction. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 63–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-63-68> (in Russian)

**Received** 01.02.2024. **Accepted** 26.02.2024.

**Keywords:**

insulin resistance; obesity; early disorders of carbohydrate metabolism; diabetes prevention program; pharmacotherapy; Subetta; correction of insulin resistance; oral glucose tolerance test; achievement of normal glucose values

Эксперты Американской диабетической ассоциации (англ. American Diabetes Association, ADA) дают следующее определение инсулинорезистентности (ИР): «это нарушение биологического ответа [молекулярно-генетического и метаболического (на метаболизм углеводов, жиров и белков)] на экзогенный и эндогенный инсулин, и изменение синтеза ДНК, процессов роста и дифференцировки клеток тканей организма, регуляции транскрипции генов» [1].

В практическом определении ИР в первую очередь, – приобретенное состояние, связанное с избытком жира в организме, хотя существуют и другие причины. Клиническое определение ИР не разработано, так как нет общепринятого теста на ИР. Клинически ИР распознается через метаболические последствия, связанные с ней, как при метаболическом синдроме [2]. Метаболический синдром многократно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, сахарного диабета 2-го типа (СД2), хронических обструктивных болезней легких, нейродегенеративных заболеваний, остеоартрита. ИР и метаболический синдром тесно связаны с гиперинсулинемией и висцеральным ожирением [3].

ИР характеризуется снижением чувствительности мышечной, печеночной и жировой ткани к действию инсулина, что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза гликогена и активации гликогенолиза и глюконеогенеза. При ИР происходит нарушение пострецепторных и рецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала.

Инсулиновый сигнал и ответные реакции на его проведение представляют собой непростой многоэтапный комплекс

биохимических реакций, на каждом уровне которого может произойти сбой – снижение и мутация тирозинкиназной активности инсулинового рецептора, уменьшение и нарушение регуляции активности фосфоинозитид-3-киназы, нарушение встраивания переносчика GLUT4 в мембраны клеток инсулинчувствительных тканей.

При ожирении ИР характеризуется уменьшением в адипоцитах индуцированного инсулином транспорта и метаболизма глюкозы.

Гиперплазия адипоцитов и увеличение их размеров при ожирении приводят к выраженным изменениям их секреторной активности – увеличению секреции провоспалительных цитокинов и свободных жирных кислот. Это приводит к развитию медленно прогрессирующего хронического воспаления, дисфункции эндотелия, оксидативного стресса, что увеличивает риск развития предиабета, СД2, гипертонической болезни и атеросклероза.

Взаимосвязь уровня адипонектина с развитием ИР представлена в многочисленных работах. В одних показана обратная связь между показателями индекса ИР HOMA-IR (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), индексом массы тела (ИМТ), уровнем адипонектина, окружностью талии, в других выявлен более низкий уровень адипонектина у пациентов с СД2 или нарушенной толерантностью к глюкозе. Очень важна роль лептина во влиянии на секрецию инсулина при ожирении и ИР. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что несоответствующая секреция адипокинов имеет выраженное влияние на прогрессирование ИР при ожирении. Многие исследования выявляют положительную корреляцию между степенью выраженности гиперлептинемии и ИР у пациентов с различным ИМТ [1].



**Таблица 1.** Диагностика различных нарушений углеводного обмена

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>Норма</b>		
Натощак	<5,6	<6,1
Через 2 ч после ПГТТ	<7,8	<7,8
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>		
Натощак	≥5,6<6,1	≥6,1<7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>		
Натощак (если определяется)	<6,1	<7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥7,8<11,1	≥7,8<11,1
<b>Сахарный диабет</b>		
Натощак	≥6,1	≥7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥11,1	≥11,1
Случайное определение	≥11,1	≥11,1

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

Как было изложено выше, ИР – ведущий фактор в развитии предиабета и СД2. Считается, что ИР предшествует развитию СД2 на 10–15 лет. Развитие ИР обычно приводит к нарушению утилизации глюкозы в инсулинорезистентные ткани, особенно скелетные мышцы. Следовательно, при избыточном суточном калораже, который есть у пациентов с ожирением, для переноса глюкозы в эти ткани требуется больше инсулина. Полученная в результате гиперинсулинемия еще больше усиливает ИР [2]. Формируется порочный круг, который продолжается до тех пор, пока активность β-клеток поджелудочной железы больше не сможет адекватно удовлетворить потребность в инсулине, создаваемую ИР, что приводит к гипергликемии. При продолжающемся несоответствии между спросом на инсулин и выработкой инсулина гликемия повышается до уровня, соответствующего предиабету или СД2. Анаболический эффект инсулина уменьшается по мере того как ткани становятся более устойчивыми к инсулину, способствуя дальнейшему увеличению массы тела. Ожирение I степени увеличивает риск заболеть СД2 в 2 раза, ожирение II степени – в 5 раз, ожирение III степени – более чем в 10 раз. ИР на фоне гипертрофии и дисфункции жировых клеток – основа ассоциации ожирения и нарушений углеводного обмена. Известно, что ожирение различной степени выявляют у 80% пациентов с СД2 и более [4].

На сегодняшний день для диагностики ИР существует около 10 различных методов. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки. Выделяют прямые и непрямые методы оценки ИР.

На территории РФ наиболее часто используется индекс HOMA-IR, разработанный в 1985 г. Рассчитывается он следующим образом: уровень инсулина натощак (мкЕД/л) × уровень глюкозы плазмы крови натощак (ммоль/л) / 22,5. Индекс

HOMA-IR более 2,7 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

Следующие два способа оценки ИР основаны на показателях липидного спектра. Первый – это соотношение уровня триглицеридов (мг/дл) и уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; мг/дл). ИР подтверждается при полученном уровне 3,5 и более. Второй способ основан также на показателях липидного профиля и уровня глюкозы и называется метаболическим индексом. Формула метаболического индекса выглядит следующим образом: уровень триглицеридов (ммоль/л) × глюкоза (ммоль/л) / холестерин ЛПВП (ммоль/л). ИР выявляется при уровне метаболического индекса 7,0 и более.

Данные математические модели применимы и используются в практике, но имеют высокую вариабельность.

«Золотым стандартом» диагностики ИР считается эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест – прямой информативный метод диагностики, обладающий высоким уровнем специфичности и чувствительности. Увеличение концентрации инсулина в крови достигается при помощи инфузии инсулина со скоростью 1 МЕ/мин на 1 кг массы тела и одновременном внутривенном введении глюкозы для поддержания уровня гликемии 5,5 ммоль/л. Чем больше выражена ИР, тем меньше понадобится глюкозы. Данный метод сложно выполнить в повседневной клинической практике, так как связан с необходимостью инфузии экзогенного инсулина, поэтому косвенные методы оценки ИР с использованием специальных расчетных индексов, основанных на соотношении инсулина и глюкозы как натощак, так и через 2 ч после нагрузки при проведении перорального глюкозотолерантного теста, нашли более широкое применение в клинической практике.

ИР – фундаментальная основа развития экзогенно-конституционального ожирения и нарушений углеводного обмена.

**Таблица 2.** Препараты для терапии предиабета, зарегистрированные на территории РФ

Показатель	Метформин (Глюкофаж-лонг)	Лираглутид 3,0 мг (Саксенда)	Субетта
Механизм	Снижение продукции глюкозы печенью, снижение инсулинорезистентности жировой и мышечной ткани	Центрального действия, подавляет аппетит	Действует на уровне $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора, снижение инсулинорезистентности
Регистрация	Во всем мире, много дженериков	Во всем мире	РФ
Безопасность	Высокий профиль безопасности, большой опыт применения	Высокий профиль безопасности, большой опыт применения лираглутида при СД2	Высокий профиль безопасности
Максимальный период терапии	Длительная терапия	Длительная терапия	Длительная терапия
Нежелательные явления	Дискомфорт в желудке, риск развития лактат-ацидоза, дефицита витамина В <sub>12</sub>	Небольшая тошнота у 30–40% пациентов на старте	Возможны реакции повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата

Очень важно своевременно выявить ИР и найти способы ее коррекции. Здесь необходимо не пропустить и вовремя диагностировать эти заболевания на самых ранних этапах. Для постановки диагноза ожирения оценивается ИМТ, окружность талии. При ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> ставится диагноз: «ожирение». При окружности талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин диагноз – «висцеральное ожирение». Для выявления нарушений углеводного обмена необходимо определение глюкозы в плазме крови натощак, проведение стандартного перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, определение гликированного гемоглобина (HbA1c) [5]. Решающую роль при установке диагноза, например при однократном повышении глюкозы плазмы натощак и/или уровня HbA1c, играет пероральный глюкозотолерантный тест. Врачам-клиницистам очень важно знать правила проведения данного теста. Пероральный глюкозотолерантный тест проводится утром на фоне не менее чем 3-дневного эугликемического (неограниченного) питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Пациенту до анализа нельзя есть 8–14 ч (можно пить воду). Забор крови осуществляется натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы. Пероральный глюкозотолерантный тест не проводится на фоне острого заболевания, на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды,  $\beta$ -адреноблокаторы и др.). В табл. 1 представлены критерии диагностики нарушений углеводного обмена [6].

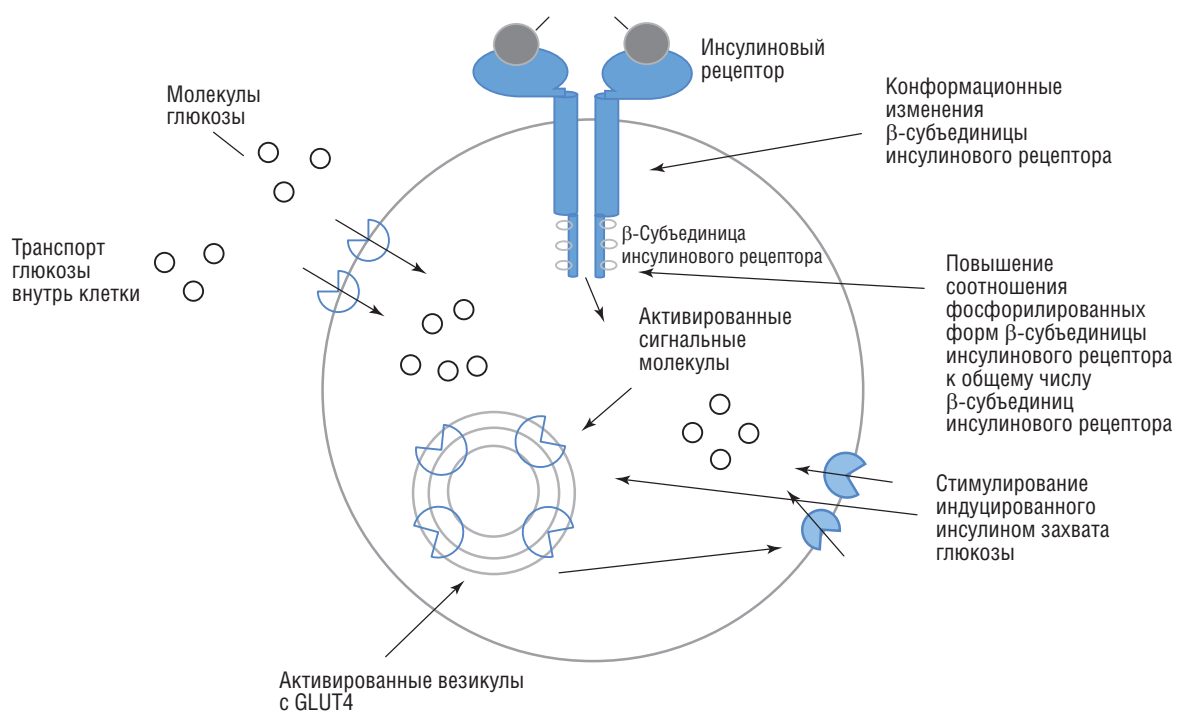
После выявления того или иного типа нарушения углеводного обмена возникает вопрос о его коррекции. Изменение образа жизни [7] (соблюдение принципов сбалансированного питания и выполнение рекомендаций по физической активности) служит одним из способов коррекции ранних нарушений углеводного обмена, таких как нарушенная толерантность к глюкозе и/или нарушение гликемии натощак. В программе профилактики сахарного диабета (англ. Diabetes Prevention Program, DPP) была продемонстрирована важная

роль изменения образа жизни у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена – предиабетом. Так, по сравнению с плацебо было получено снижение на 58% риска развития СД2 у 1079 пациентов из группы изменения образа жизни. Другая группа – 1073 участника этого исследования получили фармакотерапию метформином по 850 мг 2 раза в сутки, и риск развития СД2 снизился на 31% [8]. На основе данного и других исследований были разработаны рекомендации по ведению пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена, в основе которых лежат:

- изменение образа жизни с ограничением суточного калоража, физические нагрузки не менее 150 мин в неделю и снижение массы тела на 5–7%;
- достижение основных целевых показателей метаболического синдрома (глюкозы, артериального давления, липидов);
- медикаментозное лечение как дополнение к диете и физическим нагрузкам пациентам, не достигающим поставленных целей на изменении образа жизни (метформин, метформин лонг) [5].

Таким образом, фармакотерапия ранних нарушений углеводного обмена вместе с изменением образа жизни показана большинству пациентов с предиабетом. В Российской Федерации для лечения предиабета используются метформин, лираглутид 3,0 мг, Субетта (табл. 2).

Субетта – препарат, появившийся на отечественном фармацевтическом рынке в 2010 г. [9]. Это комбинированный лекарственный препарат, разработанный на основе градуальной технологии с применением антител к эндотелиальной NO синтазе (анти-eNOS) и к C-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина (анти- $\beta$ IR) [10]. Основа молекулярных механизмов действия препарата – воздействие на фосфорилирование внутриклеточных доменов  $\beta$ -субъединиц инсулинового рецептора, что приводит к увеличению чувствительности соматических клеток к инсулину и улучшению



#### Механизм сахароснижающего действия препарата Субетта

инсулинозависимого метаболизма глюкозы, корректируя ИР. Кроме этого, доказано, что Субетта повышает продукцию адипонектина – гормона, контролирующего энергетический гомеостаз и играющего важную роль при ожирении и ИР [11].

Было показано, что в отсутствие инсулина Субетта активирует инсулин-индуцированную продукцию адипонектина зрелыми адипоцитами человека. Тогда появилась гипотеза, что указанный препарат может активировать инсулиновый рецептор. С целью ее обоснования была исследована возможность препарата Субетта активировать инсулиновый рецептор в зрелых адипоцитах человека при недостатке или наличии инсулина. Выяснилось, что препарат Субетта существенно увеличивал соотношение фосфорилированных форм  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора к общему количеству  $\beta$ -субъединиц (как в присутствии, так и в отсутствие инсулина) [11]. Таким образом, результаты подтверждают, что препарат способен активировать инсулиновый рецептор посредством влияния на его  $\beta$ -субъединицы, конформационное состояние которых значимо для активации инсулинового рецептора. Вышеуказанное воздействие можно рассматривать как один из ведущих механизмов коррекции ИР у этого препарата.

Механизм сахароснижающего действия препарата Субетта представлен на рисунке.

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования для анализа клинической эффективности 12-недельной

терапии препаратом Субетта показали, что уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки в группе препарата Субетта снизился на  $2,05 \pm 2,11$  ммоль/л по сравнению с  $0,56 \pm 2,55$  ммоль/л в группе плацебо через 12 нед. Разница между двумя группами составила  $1,49 \pm 2,33$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ). Через 12 нед у 65,2% пациентов уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч был  $< 7,8$  ммоль/л, что соответствует нормальным показателям. HbA1c имел тенденцию к снижению. Число нежелательных явлений не различалось в обеих группах.

Таким образом, применение препарата Субетта у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе позволяет снизить риск развития сахарного диабета на 65,2% [12].

Заслуживает внимания сравнение сахароснижающего действия росиглитазона и препарата Субетта на модели стрептозотоцинового СД у крыс. В течение 50 дней внутрижелудочное введение препарата в дозе 5 мл/кг снижало уровень гликемии, глюкозурии и кетонурии, а также увеличивало выживаемость животных. По эффективности препарат Субетта был сопоставим с росиглитазоном [1, 5]. Проведенные научные исследования, а также уникальный механизм действия препарата Субетта доказывают целесообразность применения препарата как у пациентов с СД, включая впервые выявленный СД2, в качестве комплексного лечения, так и у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена, такими как нарушенная толерантность к глюкозе.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Черникова Наталья Альбертовна (Natalya A. Chernikova)\*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач высшей категории, Москва, Российская Федерация

E-mail: nachendoc@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0562-8396>

\* Автор для корреспонденции.

**Григорьева Мария Афанасьевна (Mariya A. Grigorieva)** – врач-ординатор 2 года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0009-0007-1232-0051>

**Гайрабекова Лейла Абдул-Хамидовна (Leyla A.-Kh. Gairabekova)** – ординатор 2 года кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-0538-6016>

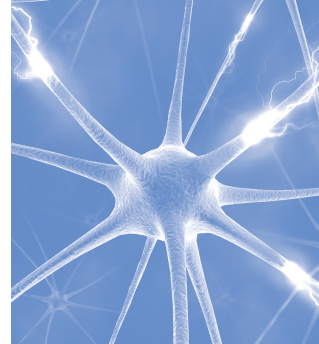
## ЛИТЕРАТУРА

1. Study of hypoglycemic activity of subetta and rosiglitazone on the model of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. 2012 May. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808493/>
2. Hyperinsulinemia: an Early Indicator of Metabolic Dysfunction. 2019 Sep. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735759/>
3. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance // *Physiol. Rev.* 2018. Vol. 98, N 4. P. 2133–2223. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых». 2022.
5. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook / eds C.J. Bailey, J.W. Campbell, J.C.N. Chan. Wiley, 2007. 272 p. URL: <https://research.aston.ac.uk/en/publications/metformin-the-gold-standard-a-scientific-handbook>
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Москва, 2023.
7. Аметов А.С. Камынина Л.П., Черникова Н.А., Джусоева М.А. Роль и место рационального питания в оптимизации управления сахарным диабетом 2 типа // *Медицинский совет.* 2016. № 3. С. 106–111.
8. Quinn C.E., Hamilton P.K., Lockhart C.J., McVeigh G.E. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 153, N 4. P. 636–645.
9. Воробьев С.В., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А., Хрипун И.А. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета пострегистрационный опыт применения у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // *Медицинский совет.* 2018. № 16. С. 86–92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-86-92>
10. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii/>
11. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor  $\beta$ -subunit alone and in the presence of insulin // *Nutr. & Diabetes.* 2015. Vol. 5, N 7. P. e169. DOI: <https://doi.org/10.1038/nutd.2015.20>
12. Mkrumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A. et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, N 5. P. 1390. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051390>

## REFERENCES

1. Study of hypoglycemic activity of Subetta and rosiglitazone on the model of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. 2012 May. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808493/>
2. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. 2019 Sep. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735759/>
3. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98 (4): 2133–223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170977/>
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Type 2 diabetes mellitus in adults». 2022. (in Russian)
5. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook / eds C.J. Bailey, J.W. Campbell, J.C.N. Chan. Wiley, 2007. 272 p. URL: <https://research.aston.ac.uk/en/publications/metformin-the-gold-standard-a-scientific-handbook>
6. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov, 11th issue. Moscow, 2023. (in Russian)
7. Ametov A.S., Kamynina L.P., Chernikova N.A., Dzhusoeva M.A. The role and place of adequate nutrition in optimizing management of diabetes mellitus type 2. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2016; (3): 106–111. (in Russian)
8. Quinn C.E., Hamilton P.K., Lockhart C.J., McVeigh G.E. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 153, N 4. P. 636–45.
9. Vorob'yev S.V., Petrovskaya E.U., Kuz'menko N.A., Khripun I.A. A new drug in the complex therapy of diabetes mellitus. post-registration experience in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2018; (16): 86–92. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-86-92> (in Russian)
10. <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-9/biologicheskie-lekarstvennye-preparaty-poluchennye-na-osnove-gradualnoy-tehnologii/>
11. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor  $\beta$ -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutr. & Diabetes.* 2015; 5 (7): e169. DOI: <https://doi.org/10.1038/nutd.2015.20>
12. Mkrumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. *J Clin Med.* 2022; 11 (5): 1390. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051390>

# Эволюция классификации опухолей щитовидной железы



Долидзе Д.Д.<sup>1,2</sup>,  
Салиба М.Б.<sup>3</sup>,  
Бедина А.В.<sup>3</sup>,  
Вечорко Е.В.<sup>3</sup>,  
Ротин Д.Л.<sup>1</sup>,  
Кованцев С.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост встречаемости карциномы щитовидной железы и ожидается, что она будет постоянно расти. Смертность от злокачественных новообразований щитовидной железы по количеству летальных исходов не занимает лидирующих мест в мировой статистике, однако проблема их диагностики и лечения крайне актуальна, поскольку риски и исходы различных опухолей кардинально отличаются. Проблема усугубляется наличием в современной тиреоидологии, помимо доброкачественных и злокачественных опухолей, также новообразований с неясным злокачественным потенциалом. Классификации, создаваемые организациями многих стран, делают работу врачей эффективнее и позволяют им и ученым более качественно обмениваться информацией. В этой обзорной статье мы попытались показать эволюцию гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения и в особенности ее обновленную версию 2022 г., соответствующую современным пониманиям морфопатологии и генетики опухолей щитовидной железы.

**Финансирование.** Данный анализ выполнен в рамках научно-исследовательской работы.

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

**Вклад авторов.** Концепция статьи – Бедина А.В., Вечорко Е.В., Кованцев С.Д.; анализ и интерпретация результатов, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы – Долидзе Д.Д., Салиба М.Б., Бедина А.В., Вечорко Е.В., Ротин Д.Л., Кованцев С.Д.

**Для цитирования:** Долидзе Д.Д., Салиба М.Б., Бедина А.В., Вечорко Е.В., Ротин Д.Л., Кованцев С.Д. Эволюция классификации опухолей щитовидной железы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 69–79. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-69-79>

**Статья поступила в редакцию** 12.10.2023. **Принята в печать** 26.01.2024.

## Ключевые слова:

карцинома щитовидной железы; опухоль; гистология; генетика

## Evolution of the classification of thyroid tumors

Dolidze D.D.<sup>1,2</sup>, Saliba M.B.<sup>3</sup>,  
Bedina A.V.<sup>3</sup>, Vechorko E.V.<sup>3</sup>,  
Rotin D.L.<sup>1</sup>, Kovantsev S.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow Health Department, 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

**Abstract**

In recent decades, there has been a steady increase in the incidence of thyroid carcinoma, and it is expected to rise continuously. Mortality from malignant neoplasms of the thyroid gland in terms of the number of deaths does not occupy a leading place in world statistics, however, the problem of its diagnosis and treatment is extremely relevant, since the risks and outcomes of various tumors are fundamentally different. The problem is aggravated by the presence in modern thyroidology of neoplasms with unclear malignant potential in addition to benign and malignant tumors. Classifications created by organizations in many countries make the work of doctors more efficient and allow them and scientists to exchange information more effectively. In this review article, we have attempted to show the evolution of the World Health Organization histological classification, and in particular its 2022 update, in line with current understanding of the morphopathology and genetics of thyroid tumors.

**Funding.** This analysis was carried out as part of a research project.

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious or potential conflicts of interests related to the content of this article.

**Contribution.** Article concept – Bedina A.V., Vechorko E.V., Covantsev S.D.; analysis and interpretation of results, approval of the final version of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work – Dolidze D.D., Saliba M.B., Bedina A.V., Vechorko E.V., Rotin D.L., Covantsev S.D.

**For citation:** Dolidze D.D., Saliba M.B., Bedina A.V., Vechorko E.V., Rotin D.L., Covantsev S.D. Evolution of the classification of thyroid tumors. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 69–79. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-69-79> (in Russian)

**Received** 12.10.2023. **Accepted** 26.01.2024.

**Keywords:**

thyroid carcinoma;  
tumor; histology;  
genetics

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от 10 до 30% взрослого населения в мире страдают различными заболеваниями щитовидной железы. Частота встречаемости рака щитовидной железы составляет 10,1 на 100 тыс. женщин и 3,1 на 100 тыс. мужчин с наиболее высоким приростом заболеваемости среди онкологических заболеваний [1]. В последние три десятилетия отмечается увеличение случаев карциномы щитовидной железы на 20%. Предполагается, что по темпам роста рак щитовидной железы займет 4-е место по частоте встречаемости среди злокачественных новообразований [2].

Смертность от злокачественных новообразований щитовидной железы первые места в мировой статистике не занимает, однако проблема их диагностики и лечения крайне актуальна, поскольку риски и исходы различных опухолей кардинально отличаются [3–5]. Общепринятая классификация облегчает работу врачей и позволяет им эффективнее обмениваться информацией.

В этой обзорной статье мы попытались показать эволюцию гистологической классификации ВОЗ и ее актуализацию, соответствуя современным пониманиям морфопатологии и генетики опухолей щитовидной железы.

**Причины изменения классификаций**

Ежегодно проводится множество новых исследований, совершаются открытия, разрабатываются новые методы диагностики, а старые совершенствуются. В 2022 г. ВОЗ выпустила 5-е издание классификации новообразований щитовидной железы, в которой делается упор на дифференциальную диагностику опухолей промежуточного риска [6]. Такой подход обоснован развитием молекулярной биологии и соответственно генетическим типированием опухолей. Текущая классификация особенно подчеркивает ценность биомаркеров, которые могут помочь в диагностике и предоставить прогностическую информацию.

Этой теме в статье ВОЗ 2022 г. посвящен отдельный параграф. Также уделяется внимание роли иммуногистохимического анализа, благодаря которому можно оценить риск пролиферативной активности опухолевых клеток. Все это, а также новые групповые исследования с более точной выборкой позволило пересмотреть старые стандарты.

**Принцип новой классификации**

Предыдущие классификации (2004, 2017) основывались преимущественно на гистологических группах. Исходя из гистологического строения опухолей, в них входили как злокачественные, так и доброкачественные [6]. В 2022 г. группа ученых ВОЗ решила этот вопрос, выделив большой класс опухолей – «новообразования, происходящие из фолликулярных клеток» и разделив их на доброкачественные, низкого риска и злокачественные [7]. В эти группы стали входить разные по гистологическому строению опухоли. На них мы постараемся сделать особый акцент в данной статье.

Основное внимание в новой классификации уделяется таксономии, а цитогенез составляет основу этой новой классификации, при этом гистология и молекулярные особенности определяют типы и подтипы опухолей. Классификация образований щитовидной железы ВОЗ 2022 г. представлена в табл. 1.

На основании модифицированной классификации можно выделить доброкачественные опухоли, неоплазии низкого риска, опухоли злокачественные и агрессивного течения (табл. 2).

**Доброкачественные опухоли**

Кардинальные изменения в классификации 2022 г. произошли в группе доброкачественных опухолей. Они были объединены в отдельную группу доброкачественных неоплазий из фолликулярных клеток. В нее включены фолликулярная аденома и варианты аденомы, имеющие диагностическое

и клиническое значение, например аденома с папиллярной архитектурой, часто являющаяся гиперфункциональной. Ранее отдельно существовавшая группа онкоцитарных опухолей теперь разделена, и онкоцитарная аденома занесена в доброкачественные опухоли (см. табл. 1).

## Фолликулярно-узловое заболевание щитовидной железы

В статье ВОЗ 2022 г. заменили термин «многоузловой зоб щитовидной железы», так как в клинической практике его могут неверно использовать [8]. К данному диагнозу способны приводить не только доброкачественные опухоли щитовидной железы, но и прочие эндокринные заболевания. Новая классификация предлагает термин: «фолликулярно-узловое заболевание щитовидной железы». Суть, которая чаще всего ассоциируется с этим клиническим сценарием, – это расстройство, характеризующееся множественным поражением щитовидной железы, состоящим из фолликулярных эпителиальных клеток, которые имеют крайне изменчивую архитектуру. Они бывают очень маленькими или очень большими, варьируют от богатых коллоидом макрофолликулярных узелков до клеточных микрофолликулярных, а также бывают представлены капсулами различной структуры. Эти поражения обычно не классифицируются как новообразования.

Патологоанатомы использовали много разных названий для объемных образований. Их называют коллоидными узелками, но наиболее распространенные диагностические термины включают термины «гиперплазия», а также «аденоматозный» и «аденоматоидный», отражающие тот факт, что узелки при этом заболевании могут морфологически имитировать аденомы. Интересно, что многочисленные исследования показали: эти узелки часто, но не всегда бывают клональными. Следовательно, некоторые из них действительно относятся к аденомам, в то время как другие считаются гиперпластическими.

Большое количество всевозможных названий применялось патологоанатомами для обозначения объемных образований, к примеру коллоидные узелки, но преобладающее большинство терминов имеет характеристику «гиперплазия», «аденоматозный» и «аденоматоидный», это говорит о том, что узлы морфологически идентичны аденоме. Несмотря на то что полученные множеством исследований данные указывают на частое, но не всегда клональное происхождение этих узелков, отдельные из них все же могут быть признаны аденомами, остальные – гиперпластическими [9–13]. Клональность этих поражений объясняет, почему очаги злокачественной трансформации могут возникать внутри узлов многоузлового зоба.

## Фолликулярная аденома

Фолликулярная аденома не претерпела никаких изменений в сравнении с классификацией ВОЗ 2017 г. [14]. После введения пограничных опухолей в 2017 г. определение фолликулярной аденомы было изменено: «без ядерных признаков папиллярного рака». Фолликулярная аденома представляет собой доброкачественное инкапсулированное и неинвазивное новообразование, демонстрирующее признаки дифференци-

**Таблица 1.** Классификация образований щитовидной железы (ВОЗ, 2022 г.)

<b>Аномалии развития</b>
1. Киста щитовидно-глоссального протока. 2. Другие врожденные аномалии щитовидной железы
<b>Новообразования, происходящие из фолликулярных клеток</b>
<b>1. Доброкачественные опухоли.</b>
A. Фолликулярно-узловое заболевание щитовидной железы. B. Фолликулярная аденома. C. Фолликулярная аденома с папиллярной архитектурой. D. Онкоцитарная аденома щитовидной железы.
<b>2. Новообразования низкого риска.</b>
A. Неинвазивное фолликулярное новообразование щитовидной железы с папилляроподобными ядерными особенностями (NIFTP). B. Опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP). C. Высокодифференцированная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (WD-UMP). D. Гиалинизирующая трабекулярная опухоль (HTT).
<b>3. Злокачественные новообразования.</b>
A. Фолликулярная карцинома щитовидной железы. B. Инвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярной карциномы. C. Папиллярная карцинома щитовидной железы. D. Онкоцитарная карцинома щитовидной железы. E. Высокодифференцированная карцинома щитовидной железы. F. Низкодифференцированная карцинома щитовидной железы. G. Анапластическая карцинома щитовидной железы
<b>С-клеточный рак щитовидной железы</b>
1. Медулярная карцинома щитовидной железы
<b>Смешанные медулярные и фолликулярно-клеточные карциномы типа карциномы слюнных желез щитовидной железы</b>
1. Мукоэпидермоидная карцинома щитовидной железы. 2. Секреторная карцинома типа слюнной железы
<b>Опухоли щитовидной железы неопределенного гистогенеза</b>
1. Склерозирующая мукоэпидермоидная карцинома с эозинофилией. 2. Крибриформная морулярная карцинома щитовидной железы
<b>Опухоли вилочковой железы в пределах щитовидной железы</b>
1. Семейство тимом. 2. Веретенообразная эпителиальная опухоль с тимусоподобными элементами. 3. Семейство карцином вилочковой железы
<b>Эмбриональные новообразования щитовидной железы</b>
<b>Тиреобластома</b>

**Таблица 2.** Основные диагностические категории образований щитовидной железы (ВОЗ, 2022 г.)

Доброкачественные образования	Новообразования низкого риска	Злокачественные новообразования	Злокачественные новообразования агрессивного течения
Фолликулярно-узловое заболевание щитовидной железы	Неинвазивное фолликулярное новообразование щитовидной железы с папиллярноподобными ядерными особенностями (NIFTP)	Фолликулярная карцинома щитовидной железы	Дифференцированная карцинома щитовидной железы высокой степени
Фолликулярная аденома	Фолликулярная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP)	Инвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярной карциномы	Низкодифференцированная карцинома щитовидной железы
Фолликулярная аденома с папиллярной архитектурой	Высокодифференцированная опухоль щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала (WD-UMP)	Папиллярная карцинома щитовидной железы	Анапластическая и плоскоклеточная карцинома щитовидной железы
Онкоцитарная аденома щитовидной железы	Гиалинизирующая трабекулярная опухоль (НТТ)	Онкоцитарная карцинома щитовидной железы  Фолликулярные карциномы высокой степени	

ровки фолликулярных клеток щитовидной железы без ядерных признаков папиллярного рака (рис. 1).

### Фолликулярная аденома с папиллярной архитектурой

Фолликулярная аденома с папиллярной архитектурой представляет собой особенную и клинически значимую опухоль (см. рис. 1). Это доброкачественное новообразование, которое считается неинвазивным и инкапсулированным. Имея фолликулярно-клеточное происхождение, оно характеризуется ярко выраженной «центростремительной» папиллярной архитектурой внутри фолликулов. Эта архитектура более организована, чем у папиллярного рака щитовидной железы, и не отличается ядерными особенностями папиллярного рака. Кроме того, она часто сопровождается автономной гиперфункцией. Фолликулярные аденомы с папиллярной структурой обычно связаны с активирующими мутациями *TSHR* (вплоть до 70% случаев) или мутациями *GNAS* и *EZH*, в отличие от фолликулярных аденом, которые содержат мутации *RAS* [15–19].

### Онкоцитарная аденома щитовидной железы

Важность онкоцитарных изменений в щитовидной железе невозможно переоценить, поэтому в настоящее время онкоцитарные фолликулярные аденомы занимают особое место в классификации. Термин «клетка Гюртле» не рекомендуется. Эти аденомы обладают четкими отличиями в митохондриальном геноме [митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота (мтДНК)] или

в родственном гене *GRIM19* (*NDUFA13*), и почти половина имеет вариации числа копий [20–24]. Хорошо известно, что фолликулярные аденомы могут иметь очаговые онкоцитарные изменения. В этой классификации используется определение онкоцитарной цитологии при наличии более 75% онкоцитарных клеток.

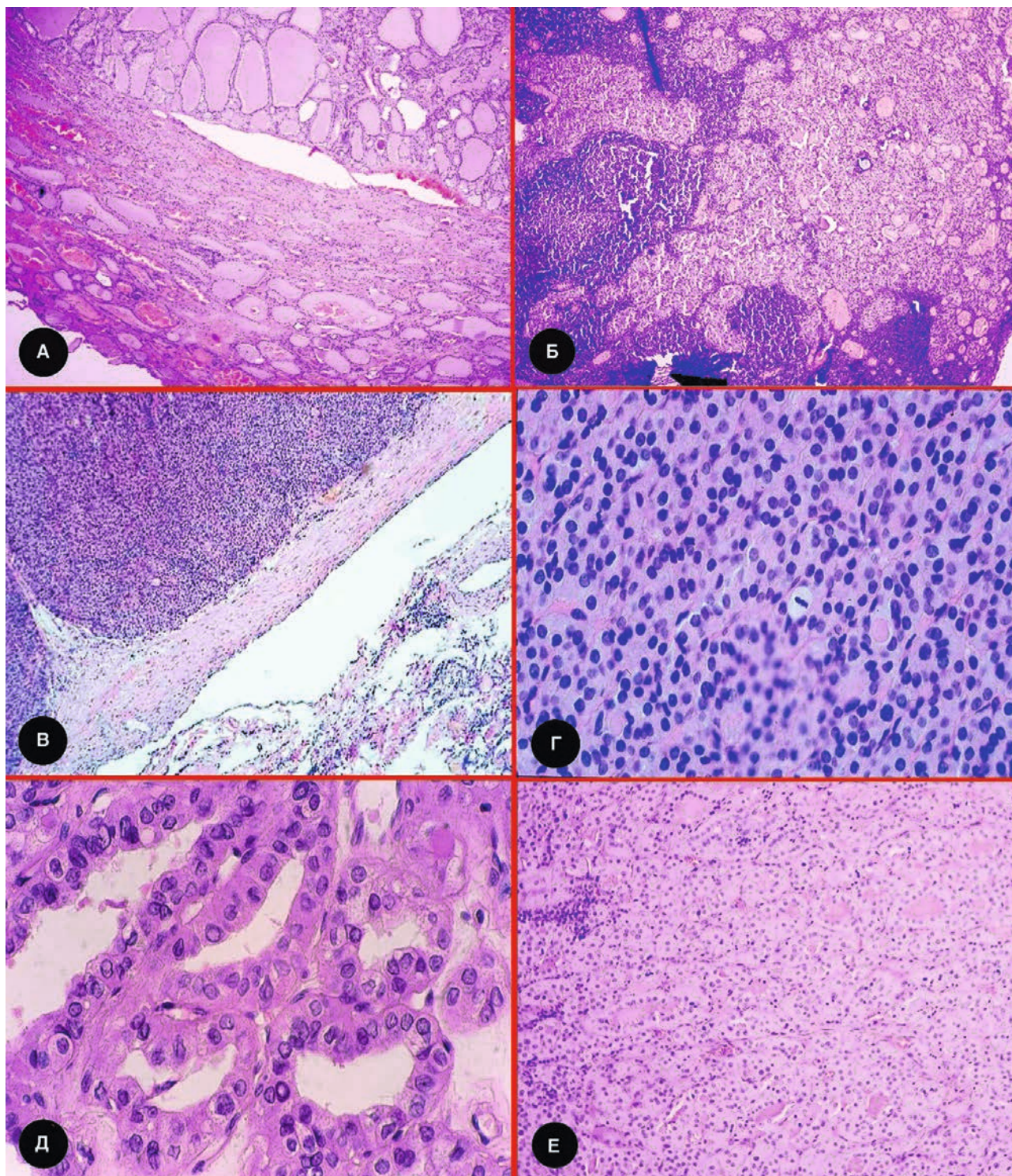
### Пограничные опухоли

На настоящий момент обозначено несколько подвидов пограничных опухолей. NIFTP – новообразование щитовидной железы, неинвазивное фолликулярное с ядерными особенностями, схожими с папиллярным раком. Термин «UMP» используется для описания опухолей щитовидной железы, у которых неопределенный потенциал злокачественности. «НТТ» – гиалинизирующая трабекулярная опухоль.

Американская тиреоидная ассоциация в статье 2015 г. обратила внимание на инкапсулированные опухоли щитовидной железы: NIFTP, FT-UMP, WDT-UMP. Ее специалисты написали о более низком риске злокачественности данных образований, исходя из их строения [25].

Дифференциальная диагностика между фолликулярной аденомой и злокачественными инкапсулированными карциномами (фолликулярным раком щитовидной железы и инкапсулированным папиллярным раком щитовидной железы) затруднена. С целью решения этой диагностической трудности для патологов в 2017 г. специалисты ВОЗ предложили категорию пограничных опухолей – «другие инкапсулированные опухоли щитовидной железы с фолликулярным паттерном роста» [26–30]. В нее входят NIFTP, FT-UMP, WDT-UMP. Стоит отметить, что в 2017 г. неинвазивный инкапсулированный





**Рис. 1.** Гистологическая картина образований щитовидной железы

*А – фолликулярная аденома (×100); Б – метастаз папиллярного рака в лимфатический узел (×100); В – фолликулярная опухоль с неясным злокачественным потенциалом (×100); Г – фолликулярная опухоль с неясным злокачественным потенциалом (×400); Д – фолликулярная опухоль с папиллярными ядрами; Е – онкоцитарная аденома (×400).*

фолликулярный вариант папиллярной карциномы был понижен с карциномы до NIFTP, а случаи с неполной инвазией были понижены до WDT-UMP [2].

НТТ – это опухоль, которая имеет неопределенный потенциал злокачественности, ранее не классифицированная как пограничная опухоль из-за отсутствия капсулы. Однако в 2022 г. ВОЗ внесла изменения в классификацию, объединив ранее упомянутую группу «пограничные опухоли» с гиалинизирующей

трабекулярной опухолью (НТТ) в категорию «новообразования низкого риска», происходящие из фолликулярных клеток. Эти новообразования потенциально могут давать метастазы, но частота метастазирования крайне низка.

Гистологически опухоли щитовидной железы классифицируются на 3 типа: неинвазивное фолликулярное новообразование щитовидной железы с папилляроподобными ядерными особенностями (NIFTP), опухоли щитовидной

**Таблица 3.** Патологические и молекулярные особенности NIFTP и опухолей неопределенного злокачественного потенциала в сравнении с другими инкапсулированными опухолями

Показатель	Фолликулярная аденома (FA)	Фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP)	Высокодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (WDT-UMP)	Неинвазивное фолликулярное новообразование с папиллярноподобными ядерными особенностями (NIFTP)	Инвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант папиллярной карциномы (IEFVPTC)
Категория	Доброкачественная	Низкого риска	Низкого риска	Низкого риска	Злокачественная
Ядерный балл ПТК	0–1	0–1	2–3	2–3	2–3
Инвазия	Отсутствует	Сомнительная	Сомнительная	Отсутствует	Присутствует
Высокодифференцированная морфология	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Мутация RAS, %	До 20	До 20	До 20	До 60	До 70
BRAF K601E, EIF1AX, EZH1, DICER 1, PTEN, или TSHR мутации, %	<10	<10	<10	<10	<10
PAX8: PPARG, %	<10	<10	Редко	До 30	До 40%
THADA слияния, %	<10	Не выявлены	Не выявлены	До 30	<5
BRAF, RET, NTRK или ALK слияния	Не обнаружены	Не обнаружены	Не обнаружены	Не обнаружены	Редко
BRAF V600E	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Нечасто

железы неопределенного злокачественного потенциала (UMP) и гиалинизирующая трабекулярная опухоль (НТТ). В отличие от старых классификаций, основанных на наличии капсулы, основным принципом выделения этой группы стал риск злокачественности. Термин «другие инкапсулированные опухоли щитовидной железы с фолликулярным типом» классификации 2017 г. ВОЗ оказался несостоятельным, так как в статье 2022 г. ВОЗ определяет опухоли UMP как «высокодифференцированные опухоли щитовидной железы с фолликулярной архитектурой, которые инкапсулированы или неинкапсулированы, но с высокой дифференцировкой». Благодаря этому в новую группу были добавлены гиалинизирующие трабекулярные опухоли.

НТТ – четко очерченные узелки с подобными ядерными изменениями папиллярной карциномы, трабекулярной архитектурой и своеобразным выступающим интратрабекулярным гиалиновым материалом, состоящие из вытянутых или полигональных клеток с внутритрабекулярным и вне трабекулярным гиалинозом. Подобные изменения не встречаются при других новообразованиях щитовидной железы. Самые частые мутации, встречающиеся в НТТ-PAX8: GLIS 3 и PAX8: GLIS [31–33].

Для диагностики NIFTP необходимо провести оценку строгих диагностических критериев и тщательное микроскопическое исследование всей капсулы/периферии опухоли, чтобы исключить наличие инвазивного роста. Критерии включения NIFTP: обязательное наличие капсулы и фолликулярный тип опухоли, при котором ядра эпителия всех или некоторых

фолликулов имеют характеристики ядер папиллярного рака щитовидной железы [34]. Критерии включения NIFTP (наличие капсулы, фолликулярный тип в части фолликулов или во всех фолликулах ядра эпителия) имеют характеристики ядер папиллярной карциномы щитовидной железы. Лобэктомия щитовидной железы с последующим клиническим и инструментальным (ультразвуковое исследование и компьютерная томография) наблюдением в настоящее время служит методом выбора при NIFTP и НТТ. Следует избегать лучевой терапии после полной операции, поскольку эти опухоли почти всегда протекают доброкачественно.

UMP делятся на два подтипа в соответствии с их ядерными изменениями: фолликулярная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (FT-UMP), у которой отсутствуют папиллярноподобные ядерные признаки (ядерный балл 0–1), и высококодифференцированная опухоль неопределенного злокачественного потенциала (WDT-UMP), которая имеет более или менее выраженные ядерные особенности папиллярной карциномы (ядерные оценки 2–3). Термин «атипичная аденома» использовать не рекомендуется [35–37]. Опухоли UMP отличаются от фолликулярной аденомы и NIFTP наличием сомнительной капсульной или сосудистой инвазии. Опухоли UMP требуют тщательного наблюдения, поскольку их биологический потенциал не определен.

Патологические и молекулярные корреляции NIFTP и опухолей неопределенного злокачественного потенциала в сравнении с другими инкапсулированными опухолями фолликулярного типа представлены в табл. 3.

## Микрокарциномы папиллярного рака щитовидной железы

В 2017 г. папиллярную микрокарциному определяли как папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) диаметром менее или равным 10 мм, вне зависимости от наличия признаков высокого риска, таких как мутация BRAFV600E, паралич голосовых связок, клиническое метастазирование в лимфатические узлы и отдаленные метастазы [27]. Kakudo и соавт. предложили использовать термин «папиллярная микроопухоль» вместо карциномы и начать классифицировать папиллярную микрокарциному в категории пограничных опухолей [30]. Однако «папиллярная микроопухоль» не стала популярным диагнозом у патологов и клиницистов, поскольку значительное количество случаев папиллярной микрокарциномы характеризуется развитием метастазов как в регионарные лимфатические узлы (15–35%), так и в отдаленные органы (<0,4%) [27–29, 38, 39].

Новая классификация требует детального определения подтипов папиллярных микрокарцином, которые не превышают 1,0 см, и рекомендует не выделять их в качестве подтипа ПРЩЖ.

Традиционно ПРЩЖ <1 см называли скрытой папиллярной микрокарциномой, находили случайно и они имели хороший прогноз. Однако существует группа этих опухолей, проявляющих агрессивные патологические особенности и клиническое поведение, включая регионарное и отдаленное метастазирование и структурный рецидив после операции. Следовательно, «скрытые» микрокарциномы неодинаковы и использование данного названия ошибочно и вводит в заблуждение пациентов и врачей. Именно поэтому в 5-м издании классификации новообразований щитовидной железы ВОЗ рекомендуется не рассматривать ПРЩЖ-микрокарциному как отдельный подтип. Это также соответствует руководящим принципам клинического управления и разработке персонализированных протоколов стратификации риска для пациентов с диагнозом ПРЩЖ. Таким образом, необходимо рассматривать множество патологических признаков, а не только размер.

## Фолликулярные варианты папиллярной карциномы

Что касается фолликулярных вариантов папиллярной карциномы, до 2017 г. все фолликулярные опухоли более 1 см на практике подвергали агрессивному лечению, не обращая внимание на гистологическую структуру опухоли [40, 41]. Однако к 2017 г. исследования доказали, что главные характеристики злокачественности – инвазия и тип структуры опухоли. Это привело к тому, что в 4-й классификации ВОЗ некоторые варианты FVPTC (follicular variant papillary thyroid carcinoma – фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы) претерпели изменения. Как упоминалось ранее, неинвазивный инкапсулированный фолликулярный вариант ПРЩЖ был понижен с карциномы до NIFTP и перешел в группу пограничных опухолей, а случаи с неполной инвазией были понижены до WDT-UMP, так как у обеих опухолей отсутствует BRAF V600E мутация, которая характеризовала бы их как злокачественные [6, 42]. Также стоит отметить, что в 2017 г. обратили внимание на специфические генетические изменения, свойственные разным группам, однако только

в 2022 г. стали опираться на них в создании классификации. Молекулярные исследования показали, что инфильтративный фолликулярный вариант папиллярной карциномы – BRAF-подобная опухоль, член семейства папиллярной карциномы, тогда как инкапсулированный FVPTC относится к RAS-подобным новообразованиям, и это делает его ближе к фолликулярной карциноме щитовидной железы, чем к ПРЩЖ.

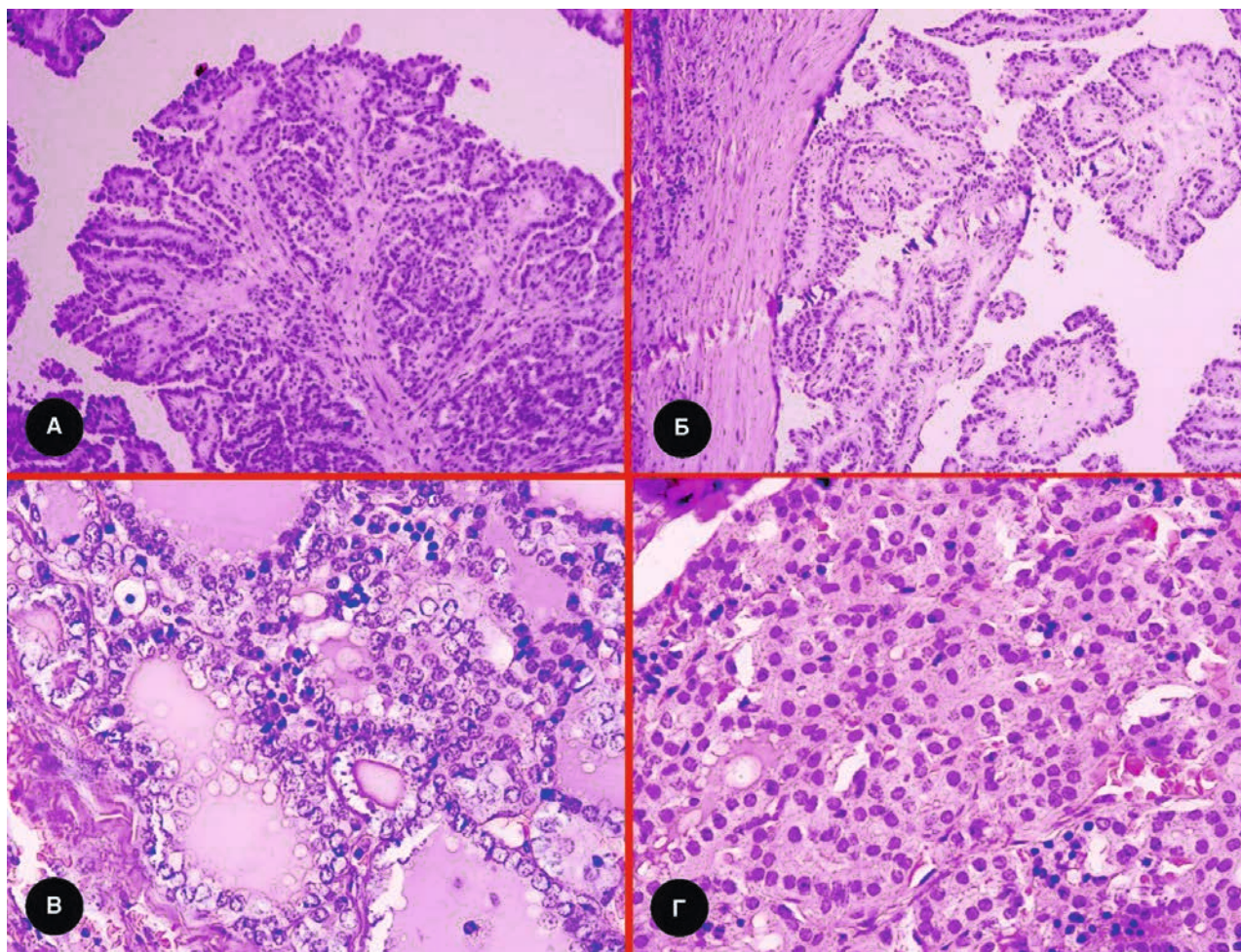
Таким образом, в 5-й классификации ВОЗ выносятся новая группа – инвазивный инкапсулированный фолликулярный рак щитовидной железы (рис. 2).

По новой классификации опухоли данной группы бывают только минимально инвазивными (только инвазия в капсулу опухоли), проникают в кровеносные сосуды (ангиоинвазивный фолликулярный рак щитовидной железы или фолликулярный вариант ПРЩЖ) либо могут быть широко инвазивными. При этом каждый тип опухоли имеет различный прогноз [43]. Отсюда следует вывод о совсем новом подходе к лечению. Минимально инвазивные опухоли повсеместно считаются опухолями низкого риска и их можно резецировать. Напротив, те, которые широко инвазивны в окружающую паренхиму или ангиоинвазивные опухоли, могут потребовать тиреоидэктомии и адъювантной терапии для предотвращения локализованного рецидива и/или отдаленного метастазирования, в зависимости от клинической и динамической оценки риска.

## Неанапластические карциномы

В 1980 г. группа японских ученых, возглавляемая Sakamoto, определила новый вид опухоли – низкодифференцированную карциному щитовидной железы. Десятилетиями шли дискуссии о критериях диагностики опухолей с промежуточным риском между карциномами с благоприятным прогностическим исходом (папиллярные, фолликулярные) и анапластической карциномой, ведущей себя наиболее агрессивно [44, 45]. Инсулярная карцинома, объединившая низкодифференцированную «инсулярную» архитектуру и высокую митотическую активность, рассматривается как прототип этой группы [46, 47]. Туринский консенсус в 2017 г., а также текущая классификация опухолей эндокринных органов ВОЗ уточнили гистологические критерии для диагностики низкодифференцированной карциномы щитовидной железы и подтвердили ее отрицательный прогноз [14, 48].

В 4-м издании классификации опухолей щитовидной железы коллектив авторов ВОЗ указывает на диагностику данной опухоли по двум типам исследований (гистологическому и иммуногистохимическому, Ki-67) [49]. К 2022 г. стало ясно, что решающую роль здесь играют пролиферативная классификация и анализ иммуногистохимического исследования [50–52]. С его помощью определяется митотическая активность и некроз опухоли, идентифицируются опухоли с отрицательным прогнозом вне зависимости от гистологической дифференцировки. Маркер пролиферативной активности Ki-67, выявляемый при иммуногистохимическом исследовании, оценивается в процентах, показывая процент активно делящихся опухолевых клеток. Чем выше показатель, тем хуже опухоль реагирует на химиотерапевтическое лечение. Благодаря такому подходу в 2022 г. отдельно вынесли эти опухоли в ряд категорий. Новая классификация ВОЗ признает две группы неанапластических



**Рис. 2.** Гистологическая картина рака щитовидной железы

А – папиллярный рак, типичный вариант ( $\times 100$ ); Б – инкапсулированный папиллярный рак ( $\times 100$ ); В – папиллярная карцинома, фолликулярный вариант ( $\times 400$ ); Г – низкодифференцированный инсулярный рак ( $\times 400$ ).

фолликулярно-клеточных карцином, которые имеют промежуточный прогностический риск.

Низкодифференцированный рак щитовидной железы, упоминавшийся ранее (с 1983 г.) – это инвазивные высокозлокачественные карциномы, происходящие из фолликулярных клеток, которые гистологически имеют солидный, трабекулярный и островковый характер роста (или их комбинаций) [48].

Высокодифференцированная карцинома – впервые выделенная опухоль щитовидной железы. Это инвазивная высококодифференцированная карцинома фолликулярно-клеточного происхождения, которая все еще дифференцируется, поскольку сохраняет отличительные архитектурные и/или цитологические свойства хорошо дифференцированных гистотипов карциномы, таких как ядерные особенности и/или архитектура папиллярной карциномы и характер фолликулярного роста фолликулярной карциномы [50, 52].

С точки зрения молекулярной биологии, низкодифференцированный рак и высококодифференцированная карцинома щитовидной железы содержат драйверные мутации в *BRAF* (*BRAF V600E*), *RAS* или, гораздо реже, слияния генов (обычно *RET* или *NTRK3*). Кроме того, они также несут агрессивные вторичные мутации, чаще всего промотора *TERT* и в некоторых случаях *PIK3CA* и *TP53* [53–55]. Низкодифференцированный рак щитовидной железы обогащен мутациями *RAS*, что стало следствием их строгого определения, требующего отсутствия

ядерных признаков папиллярной карциномы [52, 55]. Напротив, подавляющее большинство высококодифференцированных карцином щитовидной железы управляется *BRAF V600E*, поскольку большинство из них демонстрирует цитоархитектурные особенности папиллярной карциномы [50, 52, 55]. Это, вероятно, объясняет более высокую склонность к метастазированию в шейные лимфатические узлы при высококодифференцированной карциноме щитовидной железы [52].

### Анапластический рак щитовидной железы и плоскоклеточный рак

Анапластический рак щитовидной железы – высокоагрессивная злокачественная опухоль, состоящая из недифференцированных фолликулярных клеток. Этот вид рака имеет плохой прогноз, медиана выживаемости составляет менее 6 мес, а уровень смертности более 90% [45]. Еще до выхода 4-го издания классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ (2017) японские ученые в рамках исследования анапластической карциномы щитовидной железы сообщили о значительных неточностях в классификации.

В 2017 г. дифференциальные диагнозы анапластического рака щитовидной железы включали ряд нозологий, таких как ПРЩЖ с плоскоклеточной дифференцировкой, первичная и вторичная плоскоклеточная карцинома, карцинома

тимуса, атипичная аденома, саркома и злокачественная лимфома [56].

В 4-м издании классификации ВОЗ выделили четкие критерии диагностики анапластического рака щитовидной железы: ядерный плеоморфизм, некроз опухоли, увеличение митозов и инфильтративный рост [6]. В сомнительных случаях для подтверждения диагноза можно использовать иммуногистохимическое исследование [57].

Дополнением 2022 г. к разделу анапластической карциномы послужил акцент на быстром и оперативном тестировании всех анапластических карцином на наличие мутации *BRAF V600E* [58]. Это тестирование может быть проведено с помощью иммуноокрашивания мутировавшего белка или генотипирования.

В недавнем многоинституциональном исследовании в плоскоклеточной карциноме вне зависимости от наличия дифференцированного компонента обнаружили мутации *BRAF V600E* в 87% случаев и в целом ее исход, схожий с анапластической карциномой [59]. Кроме того, плоскоклеточные карциномы экспрессируют *PAX8* и *TFE1* в 91 и 38% случаев соответственно, что подтверждает их фолликулярно-клеточное происхождение. В 75% случаев в них обнаруживается дифференцированная карцинома щитовидной железы (почти во всех случаях это папиллярная карцинома). Кроме того, чистая плоскоклеточная карцинома без какого-либо дифференцированного компонента рака щитовидной железы (т.е. соответствующая определению плоскоклеточного рака 2017 г. ВОЗ) несет мутации *BRAF V600E* в 60% случаев и также прогноз, схожий с анапластической карциномой [60]. По вышеуказанным причинам плоскоклеточный рак щитовидной железы в настоящее время классифицируется как морфологическая картина анапластической карциномы щитовидной железы.

В 2017 г. плоскоклеточная и анапластическая карциномы были вынесены в отдельные группы и нуждались в дифференцировке при постановке диагноза. В работах ВОЗ 2022 г. благодаря множественным клиническим исследованиям можно сделать вывод о схожести двух данных опухолей, одинаковом их клиническом ведении, что послужило объединению их в общую группу [61].

## Онкоцитарные аденомы и карциномы

В классификации ВОЗ 2017 г. была выделена новая группа онкоцитарных опухолей, включающих гюртле-клеточные аде-

номы (доброкачественные). Злокачественный аналог – гюртле-клеточная карцинома основана на наличии капсулярной и сосудистой инвазии, аналогичной не-гюртле-клеточной ФКЩЖ (фолликулярная карцинома щитовидной железы) [62].

В 2022 г. термин «онкоцитарная карцинома щитовидной железы» используется в новой классификации ВОЗ для обозначения инвазивных злокачественных фолликулярно-клеточных новообразований, состоящих по меньшей мере из 75% онкоцитарных клеток, в которых отсутствуют ядерные признаки ПРЩЖ и признаки высокой степени злокачественности. Онкоцитарные клетки имеют обильную гранулированную эозинфильную цитоплазму, вторичную по отношению к заметному накоплению дисфункциональных митохондрий. Онкоцитарная карцинома щитовидной железы представляет злокачественный аналог онкоцитарной аденомы [63]. Прогностические критерии онкоцитарной карциномы включают возраст пациента, размер опухоли, сосудистую инвазию, экстращитовидное распространение и наличие отдаленных метастазов [64, 65].

## Медуллярный рак щитовидной железы

Морфологическая классификация медуллярного рака щитовидной железы не претерпела значительных изменений. Ряд исследований показал рациональность двухуровневой классификации рисков, связанных с медуллярной карциномой щитовидной железы. Наличие одного из критериев, таких как некроз опухоли, количество митозов  $\geq 5$  на  $2 \text{ мм}^2$  и/или индекс пролиферации Ki-67  $\geq 5\%$ , считают независимым предиктором более агрессивных форм рака [66, 67].

## Заключение

Новая классификация опухолей щитовидной железы во многом претерпела изменения из-за введения в широкую практику иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров. Ряд традиционных нозологий был пересмотрен, реклассифицирован и получил новое значение. Накопленный опыт позволяет более точно стратифицировать риск рецидива заболевания, тем самым предоставляет возможность пациентам получить персонализированное лечение, базирующееся на гистологическом исследовании операционного материала.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Долидзе Давид Джонович (David D. Dolidze)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-клиническим отделом ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, профессор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: ddolidzed@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0517-8540>

**Салиба Максим Бошрович (Maxim B. Saliba)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГАУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-0746-4452>

**Бедина Анастасия Владимировна (Anastasia V. Bedina)** – студент V курса лечебного факультета ФГАУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: bedinanastya@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0005-5355-8651>

**Вечорко Екатерина Валерьевна (Ekaterina V. Vechorko)** – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: e.vechorko@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0004-4012-4638>

**Ротин Даниил Леонидович (Daniil L. Rotin)** – доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: danlerot@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>

**Кованцев Сергей Дмитриевич (Sergei D. Kovantsev)\*** – врач-хирург, научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: kovantsev.s.d@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>

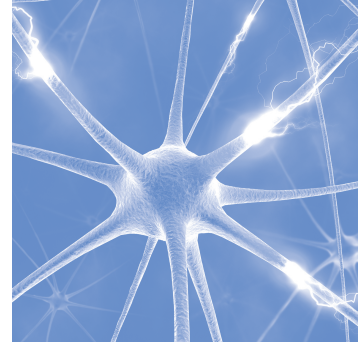
## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pizzato M., Li M., Vignat J., Laversanne M., Singh D., La Vecchia C., et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10 (4): 264–72.
- Kim J., Gosnell J.E., Roman S.A. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16 (1): 17–29.
- Dolidze D.D., Shabunin A.V., Mumladze R.B., Vardanyan A.V., Kovantsev S.D., Shulutko A.M., et al. A Narrative review of preventive central lymph node dissection in patients with papillary thyroid cancer – a necessity or an excess. *Front Oncol.* 2022; 12: 906695.
- Абросимов А.Ю., Двинских Н.Ю., Ротин Д.Л. Редкие опухоли щитовидной железы: веретенноклеточная эпителиальная опухоль и карцинома щитовидной железы с тимикопоподобной дифференцировкой // Архив патологии. 2007. Т. 69, № 6. С. 34–37. [Abrosimov A., Dvinskikh N., Rotin D.L. Rare thyroid tumors: spindle-cell epithelial tumor and thyroid carcinoma with thymus-like differentiation. *Arkhiv patologii [Archive of Pathology]*. 2007; 69 (6): 34–7. (in Russian)]
- Dolidze D., Shabunin A., Vardanyan A., Melnik K., Kovantsev S. Prophylaxis of postoperative hypoparathyroidism in thyroid surgery. *Folia Medica.* 2023; 65 (2): 207–14.
- WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Vol. 10. 4th ed. Lyon, France: WHO/IARC Press, 2022.
- Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Ghossein R.A., Juhlin C.C., Jung C.K., et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33 (1): 27–63.
- Asa S.L. The current histologic classification of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019; 48 (1): 1–22.
- Krohn K., Führer D., Bayer Y., Eszlinger M., Brauer V., Neumann S., et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.* 2005; 26 (4): 504–24.
- Jovanovic L., Delahunt B., McIver B., Eberhardt N.L., Grebe S.K.G. Thyroid gland clonality revisited: the embryonal patch size of the normal human thyroid gland is very large, suggesting X-chromosome inactivation tumor clonality studies of thyroid tumors have to be interpreted with caution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (7): 3284–91.
- Derwahl M., Studer H. Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? *Trends Endocrinol Metab (TEM).* 2002; 13 (1): 23–8.
- Harrer P., Bröcker M., Zint A., Derwahl M., Barbera L., Zumtobel V. The clonality of nodules in recurrent goiters at second surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 1998; 383 (6): 453–5.
- Apel R.L., Ezzat S., Bapat B.V., Pan N., LiVolsi V.A., Asa S.L. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. *Diagn Mol Pathol.* 1995; 4 (2): 113–21.
- Rindi G., Mete O., Uccella S., Basturk O., La Rosa S., Brosens L.A.A., et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33 (1): 115–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
- Gozu H.I., Bircan R., Krohn K., Müller S., Vural S., Gezen C., et al. Similar prevalence of somatic TSH receptor and Gsalpha mutations in toxic thyroid nodules in geographical regions with different iodine supply in Turkey. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155 (4): 535–45.
- Trülsch B., Krohn K., Wonerow P., Chey S., Holzapfel H.P., Ackermann F., et al. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gsalpha mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med (Berl).* 2001; 78 (12): 684–91.
- Parma J., Duprez L., Van Sande J., Cochaux P., Gervy C., Mockel J., et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature.* 1993; 365 (6447): 649–51.
- Cameselle-Teijeiro J.M., Eloy C., Sobrinho-Simões M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: emphasis on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocr Pathol.* 2020; 31 (3): 197–217.
- Calebiro D., Grassi E.S., Eszlinger M., Ronchi C.L., Godbole A., Bathon K., et al. Recurrent EZH1 mutations are a second hit in autonomous thyroid adenomas. *J Clin Invest.* 2016; 126 (9): 3383–8.
- Gasparre G., Porcelli A.M., Bonora E., Pennisi L.F., Toller M., Iommarini L., et al. Disruptive mitochondrial DNA mutations in complex I subunits are markers of oncocytic phenotype in thyroid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (21): 9001–6.
- Gopal R.K., Kübler K., Calvo S.E., Polak P., Livitz D., Rosebrock D., et al. Widespread chromosomal losses and mitochondrial DNA alterations as genetic drivers in hürthle cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2018; 34 (2): 242–55.e5.
- Ganly I., Makarov V., Deraje S., Dong Y., Reznik E., Seshan V., et al. Integrated genomic analysis of Hürthle cell cancer reveals oncogenic drivers, recurrent mitochondrial mutations, and unique chromosomal landscapes. *Cancer Cell.* 2018; 34 (2): 256–70.e5.
- Máximo V., Botelho T., Capela J., Soares P., Lima J., Taveira A., et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer.* 2005; 92 (10): 1892–8.
- Doerfler W.R., Nikitski A.V., Morariu E.M., Ohori N.P., Chiosea S.I., Landau M.S., et al. Molecular alterations in Hürthle cell nodules and preoperative cancer risk. *Endocr Relat Cancer.* 2021; 28 (5): 301–9.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., 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.
- Fagin J.A., Wells S.A. Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (11): 1054–67.
- Hay I.D., Hutchinson M.E., Gonzalez-Losada T., McIver B., Reinaldi M.E., Grant C.S., et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery.* 2008; 144 (6): 980–7.
- Noguchi S., Yamashita H., Uchino S., Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg.* 2008; 32 (5): 747–53.
- Lo C.Y., Chan W.F., Lang B.H., Lam K.Y., Wan K.Y. Papillary microcarcinoma: is there any difference between clinically overt and occult tumors? *World J Surg.* 2006; 30 (5): 759–66.
- Kakudo K., Bai Y., Liu Z., Li Y., Ito Y., Ozaki T. Classification of thyroid follicular cell tumors: with special reference to borderline lesions. *Endocr J.* 2012; 59 (1): 1–12.
- Marchiò C., Da Cruz Paula A., Gualarte-Merida R., Basili T., Brandes A., da Silva E.M., et al. PAX8-GLIS 3 gene fusion is a pathognomonic genetic alteration of hyalinizing trabecular tumors of the thyroid. *Mod Pathol.* 2019; 32 (12): 1734–43.
- Nikiforova M.N., Nikitski A.V., Panebianco F., Kaya C., Yip L., Williams M., et al. GLIS rearrangement is a genomic hallmark of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland. *Thyroid.* 2019; 29 (2): 161–73.
- Nikiforova M.N., Nikiforov Y.E., Ohori N.P. GLIS rearrangements in thyroid nodules: a key to preoperative diagnosis of hyalinizing trabecular tumor. *Cancer Cytopathol.* 2019; 127 (9): 560–6.
- Nikiforov Y.E., Seethala R.R., Tallini G., Baloch Z.W., Basolo F., Thompson L.D.R., et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2 (8): 1023–9.
- Cracolici V., Ritterhouse L.L., Segal J.P., Puranik R., Wanji P., Kadri S., et al. Follicular thyroid neoplasms: comparison of clinicopathologic and molecular features of atypical adenomas and follicular thyroid carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44 (7): 881–92.
- Juhlin C.C., Bränström R., Shabo I., Höög A. Clear cell variant of a follicular thyroid tumor with uncertain malignant potential: a case report. *Int J Surg Pathol.* 2019; 27 (3): 290–3.

\* Автор для корреспонденции.

37. Cabibi D., Mondello A., Florena A.M., Rimi G., Giannone A.G., Cipolla C., et al. A case of follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP) with glomeruloid features showing capsular mucinous degeneration. *Case Rep Pathol.* 2021;2021: 1686025.
38. Ghossein R., Ganly I., Biagini A., Robenshtok E., Rivera M., Tuttle R.M. Prognostic factors in papillary microcarcinoma with emphasis on histologic subtyping: a clinicopathologic study of 148 cases. *Thyroid.* 2014; 24 (2): 245–53.
39. Rosai J., LiVolsi V.A., Sobrinho-Simoes M., Williams E.D. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol.* 2003; 11 (4): 249–51.
40. Lloyd R.V., Erickson L.A., Casey M.B., Lam K.Y., Lohse C.M., Asa S.L., et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28 (10): 1336–40.
41. Elsheikh T.M., Asa S.L., Chan J.K., DeLellis R.A., Heffess C.S., LiVolsi V.A., et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130 (5): 736–44.
42. Williams E.D. Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol.* 2000; 8 (3): 181–3.
43. Xu B., Wang L., Tuttle R.M., Ganly I., Ghossein R. Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol.* 2015; 46 (12): 1789–98.
44. Tallini G. Poorly differentiated thyroid carcinoma. Are we there yet? *Endocr Pathol.* 2011; 22 (4): 190–4.
45. Еремеева Е.Р., Ротин Д.Л., Паклина О.В., Греков Д.Н., Чижова Н.В., Евсиков А.И. Анапластическая карцинома щитовидной железы // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 6. С. 55-58. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20208206155> [Eremeeva E.R., Rotin D.L., Paklina O.V., Grekov D.N., Chizhova N.V., Evsikov A.I. [Anaplastic thyroid carcinoma: a case report]. *Arkh Patol.* 2020; 82 (6): 55–8. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20208206155> (in Russian)]
46. Carcangiu M.L., Zampi G., Rosai J. Poorly differentiated («insular») thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' «wuchernde Struma». *Am J Surg Pathol.* 1984; 8 (9): 655–68.
47. Rosai J. Poorly differentiated thyroid carcinoma: introduction to the issue, its landmarks, and clinical impact. *Endocr Pathol.* 2004; 15 (4): 293–6.
48. Volante M., Collini P., Nikiforov Y.E., Sakamoto A., Kakudo K., Kato R., et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31 (8): 1256–64.
49. Akslen L.A., LiVolsi V.A. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2000; 88 (8): 1902–8.
50. Wong K.S., Dong F., Telatar M., Lorch J.H., Alexander E.K., Marqusee E., et al. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: an analysis of clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid.* 2021; 31 (6): 933–40.
51. Hiltzik D., Carlson D.L., Tuttle R.M., Chuai S., Ishill N., Shaha A., et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer.* 2006; 106 (6): 1286–95.
52. Xu B., David J., Dogan S., Landa I., Katabi N., Saliba M., et al. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology.* 2022; 80 (2): 322–37.
53. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014; 159 (3): 676–90.
54. Volante M., Lam A.K., Papotti M., Tallini G. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? *Endocr Pathol.* 2021; 32 (1): 63–76.
55. Landa I., Ibrahimasic T., Boucai L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016; 126 (3): 1052–66.
56. Hirokawa M., Sugitani I., Kakudo K., Sakamoto A., Higashiyama T., Sugino K., et al. Histopathological analysis of anaplastic thyroid carcinoma cases with long-term survival: a report from the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan. *Endocr J.* 2016; 63 (5): 441–7.
57. Kakudo K. How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules. *Gland Surg.* 2018; 7 (suppl 1): S 8–18.
58. De Leo S., Trevisan M., Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid Res.* 2020; 13 (1): 17.
59. Xu B., Fuchs T., Dogan S., Landa I., Katabi N., Fagin J.A., et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid.* 2020; 30 (10): 1505–17.
60. Lam K.Y., Lo C.Y., Liu M.C. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: an entity with aggressive clinical behaviour and distinctive cytokeratin expression profiles. *Histopathology.* 2001; 39 (3): 279–86.
61. Christofer Juhlin C., Mete O., Baloch Z.W. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2023; 30 (2): e220293.
62. Ganly I., Ricarte Filho J., Eng S., Ghossein R., Morris L.G., Liang Y., et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (5): E 962–72.
63. Jalaly J.B., Baloch Z.W. Hürthle-cell neoplasms of the thyroid: an algorithmic approach to pathologic diagnosis in light of molecular advances. *Semin Diagn Pathol.* 2020; 37 (5): 234–42.
64. Goffredo P., Roman S.A., Sosa J.A. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer.* 2013; 119 (3): 504–11.
65. Chindris A.M., Casler J.D., Bernet V.J., Rivera M., Thomas C., Kachergus J.M., et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (1): 55–62.
66. Alzumaili B., Xu B., Spanheimer P., Tuttle R., Sherman E., Katabi N., et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. *Mod Pathol.* 2020; 33 (9): 1690–701.
67. Fuchs T., Nassour A., Glover A., Sywak M., Sidhu S., Delbridge L., et al. A proposed grading scheme for medullary thyroid carcinoma based on proliferative activity (Ki-67 and mitotic count) and coagulative necrosis. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44: 1419–28.

# Использование концепции метаболических фенотипов для оценки сердечно-сосудистого риска: обзор литературы



Постоева А.В.,  
Дворяшина И.В.,  
Сельченкова Е.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000, г. Архангельск, Российская Федерация

## Резюме

Предыдущие исследования показали, что у людей с разной степенью выраженности ожирения и сопутствующих метаболических нарушений выявлены существенные различия в риске сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве одного из способов оценки риска у разных групп пациентов было предложено выделение метаболических фенотипов.

**Целью** работы стала оценка значения концепции метаболических фенотипов для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. В данном обзоре литературы приведена историческая справка о формировании концепции метаболических фенотипов. Проанализированы результаты международных и российских исследований по оценке сердечно-сосудистого риска для отдельных групп участников. Больше внимание уделено фенотипам «метаболически здоровые люди с ожирением» и «метаболически нездоровые без ожирения», так как при оценке сердечно-сосудистых и общих рисков для этих групп пациентов при проведении научных исследований были получены наиболее противоречивые результаты. Обсуждается возможность выделения дополнительных подтипов внутри каждого фенотипа, например выделение людей с избыточной массой тела из тех, кто без ожирения, а также выделение абдоминального ожирения у людей с разным уровнем индекса массы тела. Приведены патогенетические основы разделения на метаболические фенотипы.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Постоева А.В., Дворяшина И.В., Сельченкова Е.И. Использование концепции метаболических фенотипов для оценки сердечно-сосудистого риска: обзор литературы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 80–88. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-80-88>

**Статья поступила в редакцию** 28.09.2023. **Принята в печать** 26.01.2024.

## Ключевые слова:

метаболический фенотип; ожирение; сердечно-сосудистые заболевания

## Use of metabolic phenotypes concept for cardiovascular risk assessment: literature review

Postoeva A. V.,  
Dvoryashina I. V.,  
Selchenkova E. I.

Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, Russian Federation

## Abstract

Previous studies showed that people with various degrees of obesity and concomitant metabolic disorders had significant differences in cardiovascular risk. One of possible ways for risk assessment in such patients was to divide them into groups of metabolic phenotypes.

**Aim** of the paper is to discover the role of metabolic phenotype concept in cardiovascular risk prognosis. In literature review we provided historical data concerning metabolic phenotypes. Results of international and Russian trials of cardiovascular and general risk assessment for separate patients' groups were analyzed. Phenotypes «metabolically healthy obese» and «metabolically unhealthy non-obese» are discussed in a greater extent because previous studies showed controversial results about cardiovascular risk assessment in these groups of patients. Additional subtypes inside classic metabolic phenotypes were also discussed,

## Keywords:

metabolic phenotype; obesity; cardiovascular diseases



including patients with overweight among patients without total obesity, with patients with abdominal obesity with different levels of body mass index. Pathogenetic basis for metabolic phenotypes were also provided.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Postoeva A.V., Dvoryashina I.V., Selchenkova E.I. Use of metabolic phenotypes concept for cardiovascular risk assessment: literature review. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 80–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-80-88> (in Russian)

**Received** 28.09.2023. **Accepted** 26.01.2024.

**В** настоящее время сохраняются разногласия в подходах к интерпретации взаимосвязей метаболических нарушений с различными вариантами накопления жировой ткани у разных групп населения и к определению критериев метаболических нарушений. Результаты научных исследований показали неоднозначность влияния ожирения на метаболизм в целом и развитие ассоциированных заболеваний в частности. В связи с этим был предложен концептуально новый подход с использованием понятия «метаболический фенотип» для изучения взаимосвязей нарушения метаболизма с вариантами накопления жировой ткани с целью определения сердечно-сосудистых и иных рисков [1, 2]. В соответствии с данной концепцией все люди могут быть отнесены к одному из 4 метаболических фенотипов в зависимости от наличия/отсутствия ожирения и наличия/отсутствия метаболических нарушений. По мере накопления результатов исследований ученые стали выделять дополнительные подтипы в некоторых фенотипах, что дополнительно указывает на сложность данной проблемы, необходимость проведения дальнейших исследований [3].

**Цель** настоящего обзора литературы – оценка значения концепции метаболических фенотипов для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. Проведен поиск литературы в базах CyberLeninka и PubMed глубиной 10 лет по ключевым словам: «метаболический фенотип» (metabolic phenotype), «ожирение» (obesity), «фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» (cardiovascular risk factor).

## Формирование концепции метаболических фенотипов

Влияние избытка жировой ткани на организм человека исторически рассматривалось как неоднозначное. Одна из первых идей дифференциации ожирения на «гиноидное» и «андроидное», предложенная Jean Vague еще в 1956 г. [4], получила свое развитие в 1981–1988 гг. в работах N.B. Ruderman, который впервые указал на необходимость разделения понятий «ожирение» и «метаболические нарушения», выделяя людей с нормальной массой тела, т.е. без ожирения, но с метаболическими нарушениями, характерными для ожирения (metabolically obese normal weight person) [5], и в работах G.M. Reaven, который ввел термины «инсулинорезистентность» и «метаболический синдром» (МС) [6]. В 1970-е гг. началось первое и одно из самых крупных Фрамингемское эпидемиологическое исследование, одним из важных выводов которого было отнесение ожирения к независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них [7].

Другим значимым заключением было то, что именно висцеральное, а не подкожное отложение жира у пациентов ассоциировано с наличием данных заболеваний и метаболических нарушений [8]. Если с определением ожирения на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) большинство ученых было единогласно (использование критериев Всемирной организации здравоохранения, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> для европеоидной расы) [9, 10], то критерии оценки метаболических нарушений отличались в зависимости от исследования/исследовательской группы, где устанавливались разные пороговые уровни артериального давления (АД), окружности талии, гликемии и фракций холестерина [9, 11]. Сохраняющиеся разногласия в определении метаболических нарушений мы нашли во многих работах 2008–2013 гг., авторы которых использовали предложенные критерии R.P. Wildman и соавт. (National Health and Nutrition Examination Survey of the United States, NHANES) [12], A.P. Doumatey и соавт. [13], M. Hamer и соавт. [14], A.D. Karelis и соавт. [15] и др.

Первым ученым, систематизировавшим имеющиеся данные о сердечно-сосудистых событиях (ССС) у людей с разным уровнем ИМТ и наличием/отсутствием метаболических нарушений, наиболее часто называют Caroline Kramer [1], которая в 2013 г. вместе с соавторами представила систематический обзор и метаанализ 8 работ (61 386 человек, 3988 событий). Основной целью работы была оценка влияния метаболического статуса на общую смертность и риск ССС: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта/инфаркта головного мозга, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также смертности от них. Для этого исследователи отобрали работы с поперечным или когортным проспективным дизайном (наблюдение 10 лет), в которых были доступны данные по антропометрии, показателям, необходимым для оценки наличия МС, и требуемым исходам. Затем они разделили всех участников на 6 групп в зависимости от наличия нормальной массы тела (МТ)/избыточной МТ/ожирения (критерии Всемирной организации здравоохранения) и присутствия/отсутствия метаболических нарушений. Для оценки метаболических нарушений они использовали критерии МС, которые были доступны в той или иной работе: Национальной программы по снижению холестерина в США III версии [The National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III)] [16] или Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) [11].

Основные различия между критериями МС IDF и NCEP ATP III касались пороговой величины окружности талии для диагностики абдоминального ожирения и гликемии. Согласно критериям IDF, наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин) устанавливалось в качестве обязательного критерия, в то же время NCEP

АТР III позволяли определять абдоминальное ожирение при окружности талии более 102 см у мужчин и 88 см у женщин, не выделяя его в качестве основного. Другим отличием стало пороговое значение уровня гликемии натощак: в критериях IDF пороговым уровнем было содержание глюкозы в крови натощак  $>5,6$  ммоль/л, а в критериях NCEP АТР III – более 6,1 ммоль/л. В результате авторы сделали несколько выводов: 1) люди без метаболических нарушений с избыточной МТ не имели повышенного риска заявленных осложнений по сравнению с людьми с нормальной МТ [относительный риск 1,10 (доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,24)]; 2) участники с ожирением без метаболических нарушений по сравнению со здоровыми участниками с нормальной МТ имели повышенный риск общей смертности и ССС лишь спустя 10 лет наблюдения [в поперечных исследованиях относительный риск (ОР) 1,19 (ДИ 0,98–1,38), через 10 лет ОР 1,24 (ДИ 1,02–1,55)]; 3) пациенты с метаболическими нарушениями имели повышенный риск неблагоприятных исходов независимо от уровня ИМТ [ОР для людей с нормальной МТ был 3,14 (ДИ 2,36–3,93); с избыточной МТ – 2,70 (ДИ 2,08–3,30) и с ожирением – 2,65 (ДИ 2,18–3,12)]. Интересной находкой исследователей было ухудшение показателей артериального давления и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), но не глюкозы и триглицеридов, у пациентов с МС по мере увеличения ИМТ.

В дальнейшем и сама С.К. Kramer [17], и другие авторы [18, 19], не найдя значимого увеличения риска ССЗ для пациентов с избыточной МТ по сравнению с людьми с ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup>, перешли на деление участников исследований на 4 группы по основным 4 фенотипам (с/без ожирения и с/без метаболических нарушений), объединяя людей с нормальной и избыточной МТ в одну группу.

С целью унификации диагностических критериев метаболических нарушений, а также объективной оценки распространенности как ожирения в целом, так и его «метаболически здорового» фенотипа, в 2014 г. было проведено крупное исследование в рамках проекта по «здоровому ожирению» (Healthy obese project, HOP) как части программы BioSHARe-EU, объединившей 10 когортных исследований в семи европейских странах. В результате оценки данных антропометрического и лабораторного исследований 163 517 участников J.V. van Vliet-Ostapchuk и соавт. предложили использовать гармонизированные критерии МС Американской ассоциации сердца/Национального института сердца, легких и крови (American heart association/National heart, lung and blood institute, AHA/NHLBI), установленные в 2009 г. [11] как оптимальные для определения основных 4 метаболических фенотипов [2].

Данные по окружности талии не были доступны во всех выборках, поэтому авторы, опираясь на предыдущие данные о том, что 95% пациентов с ожирением имеют абдоминальное ожирение, не использовали данный показатель как критерий. Факт присутствия метаболических нарушений устанавливался при наличии минимум 2 компонентов МС из 4: 1) артериальная гипертензия в анамнезе или прием антигипертензивных препаратов, или АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст.; 2) глюкоза плазмы крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, или HbA1c  $\geq 5,7\%$ , или сахарный диабет в анамнезе, или прием антигипергликемических препаратов; 3) холестерин ЛПВП крови  $<1,03$  ммоль/л для мужчин и  $<1,3$  ммоль/л для женщин или прием препаратов, целена-

правленно действующих на повышение холестерина ЛПВП; 4) триглицериды крови  $\geq 1,7$  ммоль/л или прием препаратов, целенаправленно действующих на снижение триглицеридов. С использованием данных критериев были выделены 4 основных метаболических фенотипа: тип 1 – метаболически здоровые люди без ожирения, тип 2 – метаболически нездоровые люди без ожирения (МНЗбез0), тип 3 – метаболически здоровые люди с ожирением (М30), тип 4 – метаболически нездоровые люди с ожирением (МН30) [2].

## Применение концепции метаболических фенотипов в эпидемиологических и клинических исследованиях

По данным J.V. van Vliet Ostapchuk и соавт., распространенность ожирения была установлена у 11,6–26,3% участников в зависимости от страны, у людей с ожирением МН30 – 24–65% женщин и 43–78% мужчин, причем артериальная гипертензия стала наиболее распространенным компонентом метаболических нарушений. М30 выявлено у 7–28% женщин и 2–19% мужчин с ожирением, причем у женщин значимо чаще; при этом с возрастом его распространенность была значимо меньше у представителей обоих полов [2].

Несмотря на предложенные унифицированные критерии метаболических фенотипов, мы нашли лишь ограниченное количество работ, использующих единый подход. Среди недавних исследований на людях европеоидной расы можно выделить статьи R. Agius, D. Choi и J.V. Gao [20–22]. В поперечном исследовании R. Agius и соавт. распространенность фенотипов составила ( $n=520$ ) 54,4% для метаболически здоровых людей без ожирения (тип 1), 12,3% для МНЗбез0 (тип 2), 7,5% для М30 (тип 3) и 25,8% для МН30 (тип 4) [20]. При оценке базы данных крупного эпидемиологического исследования NHANES ( $n=18\,068$ ) D. Choi и соавт. установили распространенность фенотипов 48, 12, 18 и 22% соответственно [21]. По данным исследования CARDIA ( $n=1730$ ), тип метаболически здоровых людей без ожирения был установлен у 34,9%, тип 2 – у 15,0%, тип 3 – у 12,8%, тип 4 – у 37,3% участников [22].

Оценка распространенности метаболических фенотипов на территории Российской Федерации выполнена О. Ротарь и соавт. по результатам поперечного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в некоторых регионах Российской Федерации». Были проанализированы результаты исследования случайной выборки 21 121 (25–65 лет) участников, стратифицированной по возрасту и полу [23]. Отсутствие метаболических нарушений устанавливалось при наличии 2 критериев и менее АНА/ННВЛН, включая окружность талии  $<88$  см (женщины)/102 см (мужчины). В результате распространенность ожирения во всей выборке составила 32,6%, из них у 2856 (41,5%) человек выявлен фенотип М30, у 4762 (34,4%) – фенотип МНЗбез0, причем у большинства пациентов (75,3%) была избыточная МТ [23].

Разделение участников исследования на метаболические фенотипы использовано для оценки распространенности М30 и его возможного перехода в течение 12-летнего периода в МН30 в рамках международного проспективного когортного исследования HAPPIE на репрезентативной выборке ( $n=3197$ , 26,8% мужчин, средний возраст мужчин 58,2 $\pm$ 6,8 года и женщин

58,7±7,0 года) жителей г. Новосибирска с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>) в 2003–2017 гг. [24, 25]. «Метаболическое здоровье» было оценено авторами по наличию или отсутствию IDF или NCEP ATP III критериев МС. М30 выявлено у 23,2% пациентов с ожирением по критериям IDF и у 41,8% по критериям NCEP ATP III. М30 встречалось значимо чаще у женщин по обоим классификациям, но отмечалось статистически значимое снижение его частоты после 50 лет. У большинства участников отмечались повышенные значения систолического и диастолического АД, причем даже у людей с М30 [24].

Наибольший научный интерес в настоящее время вызывают 2 метаболических фенотипа: М30 и МН3без0, так как при оценке сердечно-сосудистых и общих рисков для этих групп пациентов при проведении научных исследований были получены наиболее противоречивые результаты.

### «Метаболически здоровое ожирение»

Большинство авторов, описывающих распространенность метаболических фенотипов, указывают на большую вариабельность данных по разным популяциям. J.V. van Vliet-Ostapchuk и соавт., представляя результаты Bio-ShareEU, указали среднюю распространенность М30 по европейским странам 12% [2]. R. Agius и соавт. определили распространенность М30 у жителей европеоидной расы о. Мальта в 7,5%, несмотря на довольно молодой возраст участников выборки (30–51 лет) [20]. По результатам исследования CARDIA, включившего 1730 участников (40,1±3,6 года; 38,3% мужчин), фенотип М30 был установлен у 12,8% человек [22]. Данные работ, полученные в российской популяции, также различались. О. Ротарь и соавт. по результатам исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в некоторых регионах Российской Федерации» выяснили, что 41,5% человек с ожирением имели М30 [23]. Существенно более низкие показатели представлены С.В. Мустафиной и соавт. по результатам исследования HAPPIE (г. Новосибирск), где фенотип М30 был выявлен у 23,2–27,1% участников с ожирением по разным критериям МС [24]. Таким образом, данные по распространенности метаболических фенотипов в российской популяции остаются противоречивыми.

Большинство авторов указали на то, что у женщин М30 выявляют чаще по сравнению с мужчинами. В проекте BioShare также были отмечены половые различия между странами: у мужчин распространенность варьировала от 2,3% (Финляндия) до 19% (Италия), у женщин от 7,3% (Финляндия) до 28,4% (Великобритания) [2]. В исследовании HAPPIE у 25% женщин и 19% мужчин выявлено М30 по критериям IDF, у 43 и 38% соответственно по критериям NCEP ATP III [24].

Зависимость частоты встречаемости М30 по мере увеличения возраста участников изучена многими исследователями. Большинство из них указывали на снижение распространенности М30 с возрастом [21, 26]. В исследовании NHANES распространенность М30 резко снижалась после 60 лет как в 1999–2002 гг. (с 18,2% в возрасте 20–39 лет до 2,4% для людей старше 60 лет), так и в 2015–2018 гг. (с 27,2 до 5,9% соответственно) [27].

Увеличение компонентов МС в период наблюдения за участниками многих проспективных исследований обусловило сокращение численности группы М30. Большинство ученых указали, что через 10 лет минимум 50% всех пациентов с М30 были

отнесены к МН30, определив М30 как временное состояние [1, 28–30]. Около половины участников (n=6809) исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), отнесенных к группе М30, перешли в фенотип МН30 в течение 12,2 лет наблюдения [31]. Представляя результаты исследования Nurses' Health Study, N. Eckel и соавт. отметили, что большинство женщин (84%) с М30 за период наблюдения (30 лет) приобрели метаболические нарушения [32]. В Российской Федерации только в проекте HAPPIE (Новосибирск) проспективно наблюдали за людьми с М30 и установили, что спустя 12 лет наблюдения у мужчин риск развития перехода М30 в МН30 увеличивался при уровне физической активности <3 ч в неделю и при уровне глюкозы в крови ≥6,1 ммоль/л; у женщин вклад вносило только АД ≥130/85 мм рт.ст. [25].

Выделение М30 в эпидемиологических исследованиях позволило частично подтвердить высказанные ранее предположения, что само по себе накопление жировой ткани без сопутствующих метаболических нарушений не значимо ассоциировано с развитием ССЗ. Еще С. Kramer и соавт. указали, что у участников с М30 выявлен повышенный риск смертности и ССС лишь спустя 10 лет наблюдения [1]. Данные проспективного (12 лет наблюдения) когортного исследования (HUNT study, Норвегия, n=61 299), представленные В. Morkedal и соавт., показали, что М30 не связано со значимым увеличением риска ИМ (при любом уровне ИМТ и продолжительности ожирения). В то же время в отношении ХСН пациенты с М30 имели повышенный риск, особенно при длительно существующем ожирении [33]. В результате проспективного 30-летнего наблюдения медицинских сестер (Nurses' Health Study, n=90 257) было установлено, что наличие метаболических нарушений увеличивает риски ССЗ при любом уровне ИМТ. Риск участников с М30 немного превосходил таковой у людей без ожирения и метаболических нарушений [отношение шансов (ОШ) 1,39; ДИ 1,15–1,68] [32]. Противоречивые результаты были опубликованы в широко известном исследовании R. Caleyachetti и соавт. в 2017 г., наблюдавших за 3,5 млн жителей Великобритании по электронной базе данных амбулаторных карт, в которых на протяжении 5,4 года было зафиксировано 165 302 ССС. В итоге у участников с М30 зарегистрирован повышенный риск ИМ (ОШ 1,49; ДИ 1,45–1,54), инсульта/инфаркта головного мозга (ОШ 1,07; ДИ 1,04–1,11) и декомпенсации ХСН (ОШ 1,96; ДИ 1,86–2,06) по сравнению с людьми с нормальной МТ и отсутствием каких-либо метаболических нарушений [34].

Фенотип «метаболически здорового ожирения» был также изучен группой итальянских ученых во главе с G. Iacobellis [35, 36], которые в 2000-х гг. начали активно изучать структурно-функциональные изменения в миокарде. Увидев противоречивые результаты эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования у пациентов с ожирением в виде наличия эксцентрического ремоделирования миокарда (а не концентрического, которое чаще развивается у пациентов с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями), а также его регресс при снижении массы тела, они предположили наличие М30 у части людей с ожирением. Это помогло им одними из первых описать распространенность М30 на уровне 10–30% у пациентов с ожирением, включая в эту группу людей с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, но не имеющих сопутствующих ССЗ [35]. Недавние работы ученых также посвящены оценке влияния жировой ткани на структуру

и функцию миокарда, но в большей степени описывают важность оценки количества эпикардального жира как варианта жировой эктопии [36].

Данный фенотип М30 также созвучен с «парадоксом» ожирения, с помощью которого было подвергнуто сомнению предыдущее мнение об ожирении как о значимом предикторе ССС. В 2006 г. Abel Romero-Corral представил в журнале *Lancet* результаты метаанализа (250 152 участника), в выводах которого пациенты с умеренным увеличением МТ (избыточная МТ, ожирение 1-й степени) имели лучшую выживаемость при ССС по сравнению с пациентами как с выраженным ожирением, так и с нормальной МТ [37].

В настоящее время проведено достаточно большое количество исследований, ставивших своей целью изучение природы фенотипа М30. У пациентов с М30 отмечается преимущественно подкожное отложение жира в нижней части тела (в области нижних конечностей), менее выраженное проявление жирового гепатоза и сохранная чувствительность к инсулину [28–30, 38, 39]. Одним из возможных механизмов, лежащих в основе патогенеза развития данного фенотипа, служит высокий уровень физической подготовки и высокая кардиореспираторная выносливость. Эти данные стали результатами преимущественно экспериментальных работ. Результаты популяционных исследований единичны. В работе А. Khadir и соавт. описано увеличение плазменных концентраций адипокина «спексина» на фоне регулярных физических нагрузок, что приводило к уменьшению выраженности метаболических нарушений [38]. Р. Corres и соавт. наблюдали за группой пациентов ( $n=219$ ) в ходе проекта EXERDIET-HTA (применение низкокалорийной диеты и физических упражнений с тренером) и установили, что большинство участников значительно улучшили свой метаболический профиль после физических нагрузок, но вернулись к прежним показателям спустя 6 мес пассивного наблюдения [39]. Другое название М30 в рамках данных знаний – это «подтянутый и толстый» (fit and fat) [28]. Возможные объяснения также были получены в результате гистологических и цитологических исследований жировой ткани, авторы которых описали жировую ткань у людей с М30 с меньшим размером адипоцитов, с меньшей инфильтрацией макрофагами и с нормальными механизмами секреции адипокинов [29, 40].

## Фенотип «метаболически нездоровые без ожирения»

Пациенты с МНЗбезО фенотипом составляют другую разнородную группу участников. Предыдущие международные исследования установили распространенность данного фенотипа от 12 [20, 21] до 15% [22]. В российской популяции, согласно результатам, полученным О. Ротарь и соавт., треть пациентов без ожирения имеют в классическом варианте характерные для ожирения метаболические нарушения [23]. По некоторым данным, фенотип МНЗбезО чаще встречается у мужчин [23]. С возрастом частота встречаемости данного фенотипа сокращается за счет увеличения людей с ожирением и соответственно фенотипа МН30 [21, 26, 41].

Выделение данного фенотипа обусловлено результатами большинства исследований по оценке влияния ожирения и МС на сердечно-сосудистые риски. Еще С. Krater указала на повышенный в 2–3 раза риск ССС для людей с нормальной и избыточной

МТ по сравнению с людьми без ожирения и сопутствующего МС [1]. Значимый вклад метаболических нарушений в увеличение риска всех ССС указывали R. Caleyachetty и соавт., подчеркивая, что при наличии метаболических нарушений пациенты спустя 5 лет наблюдения имели повышенный риск ССЗ и смертности от них независимо от уровня ИМТ [34].

Крупное обсервационное исследование, проведенное в Швеции с использованием данных регистра близнецов ( $n=12\,467$ ), содержащего результаты их обследований в 1958–2008 гг. и наблюдение за исходами до 2020 г., показало независимое влияние МС (увеличение риска смерти пациентов младше 65 лет на 31% и на 18% – старше 65 лет) и ожирения (30 и 15% соответственно). Наличие метаболических нарушений увеличивало риск на 12–50% для пациентов всех категорий ИМТ [41]. Результаты недавнего крупного метаанализа 41 когортного исследования, проведенного I. Putra и соавт., включившего более 4 млн человек, выявили, что пациенты с фенотипом МНЗбезО имели более высокий риск ССС по сравнению с пациентами с М30 (ОР 1,47; ДИ 1,32–1,64;  $p<0,001$  для общей смертности; ОР 2,37; ДИ 1,97–2,86;  $p<0,001$  для сердечно-сосудистой смертности; ОР 1,73; ДИ 1,49; 2,0;  $p<0,001$  для ССЗ), отмечая также, что риск был сравним с таковым у пациентов с МН30, которые, очевидно, имеют самый неблагоприятный метаболический профиль [42]. Другим важным заключением авторов было то, что эти риски появлялись у людей с МНЗбезО спустя в среднем 10 лет наблюдения [42].

В последующих работах были сделаны попытки определения дополнительных подтипов внутри классических фенотипов для оценки индивидуального риска у пациентов. Одним из вариантов было выделение пациентов с избыточной МТ среди тех, у кого ИМТ  $<30$  кг/м<sup>2</sup>, с целью объяснить наличие метаболических нарушений избыточным накоплением именно жировой ткани при отсутствии ожирения по критериям Всемирной организации здравоохранения [32]. В работе N. Eckel и соавт. у женщин с МН30 по сравнению со «здоровыми» участницами с нормальной МТ выявили наибольший риск ССЗ через 30 лет (ОШ 3,15; ДИ 2,83–3,50), далее шли пациенты с избыточной МТ и МС (ОШ 2,61; ДИ 2,36–2,89), далее – с нормальной МТ и МС (ОШ 2,43; ДИ 2,19–2,68) [32].

N.B. Ruderman одним из первых в своих небольших обзорах литературы и клинических наблюдениях описывал группу пациентов, которые «не имеют ожирения в соответствии с общепринятыми критериями, но имеют признаки гиперинсулинемии и гипертрофию адипоцитов», призывая врачей активно выявлять их в практической деятельности и мотивировать пациентов на изменение образа жизни [5]. Он также предложил термин «metabolically obese normal weight» («люди с нормальной МТ, но страдающие метаболическим ожирением») [5, 43]. По оценкам исследователей, распространенность данного подтипа составляет 3–28% в зависимости от используемых критериев МС [3, 32, 44], однако результаты крайне разрозненны. В последующем авторы также указывали на явления выраженной инсулинорезистентности на фоне нормального ИМТ и, как правило, низкой мышечной массы [44, 45]. В работе S. Hashemiour и соавт. оценен косвенный индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (англ. Homeostasis Mode Assessment of Insulin Resistance) у пациентов с нормальной МТ ( $n=417$ ) и установлена связь окружности талии и инсулинорезистентности у мужчин, но не у женщин [45]. X. Xu и соавт.

использовали соотношение уровня триглицеридов к глюкозе крови ( $n=1208$ ) и предложили простой скрининговый метод для рутинного выявления людей из группы «metabolically obese normal weight» [46]. Иной термин, предложенный для описания этой группы, – «thin-on-the-outside fat-on-the-inside (TOFI)» [44].

Другой подход к персонализированной оценке риска подразумевает выделение пациентов без общего ожирения по уровню ИМТ, но с большим количеством жировой ткани, определенной различными способами (окружность талии, биоимпеданс, КТ органов брюшной полости, расчет индекса висцерального ожирения). А. De Lonerzo в 2006 г. одним из первых предложил выделять особенную группу людей, у которых нормальная МТ и повышенное содержание жировой массы («ожирение с нормальной МТ», normal weight obesity), характеризующиеся нормальным ИМТ ( $18,5-25 \text{ кг/м}^2$ ) и количеством жировой ткани более 23,5% у мужчин и 29,2% у женщин [47]. Дальнейшие его работы с применением преимущественно гистологических методов исследования были посвящены изучению распространенности данного подтипа (около 10% всех пациентов с нормальной МТ), метаболических особенностей (присутствие отдельных компонентов МС, недостаточное для постановки МС, малое количество подкожной жировой клетчатки, преобладание провоспалительных факторов, возможное сочетание с саркопенией) и ассоциированных рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [44]. Одним из предложенных методов оценки количества жировой ткани стало определение центрального (абдоминального) ожирения, так как, с одной стороны, оно имеет наиболее выраженную связь с общим количеством жировой ткани, а с другой стороны, позволяет выявить людей с явлениями инсулинорезистентности [44, 47].

Важной общей чертой пациентов с разными метаболическими фенотипами считается то, что они подвержены риску саркопении. У таких людей не только большое количество жировой ткани в брюшной полости, но и уменьшается мышечная масса, что может привести к снижению потребления энергии, плохой аэробной подготовке и нарушениям в метаболизме [3]. Саркопения развивается у пожилых людей в результате возрастной дегенерации мышечной ткани и ассоциирована с повышенным риском астении, падений и травм. Диагностика саркопении – достаточно трудоемкий процесс, включающий в соответствии с европейскими рекомендациями (EWGSOP2, 2019 г.)

определение мышечной силы, функции и массы [48]. Пациентов, у которых имеет место сочетание ожирения с саркопенией, необходимо отнести к группе с саркопеническим ожирением, что обуславливает дополнительный вклад в высокий риск общей смертности у людей с ожирением [49]. Патогенетические основы саркопенического ожирения были изучены в преклинических исследованиях и включают изменение метаболизма мышечной ткани под влиянием жировой эктопии, приводящее к ее атрофии и снижению регенерационной способности [50].

Отдельную группу пациентов с высоким ИМТ составляют люди с липодистрофическим ожирением. Липодистрофия представляет редкую группу гетерогенных генетических или приобретенных нарушений, которые характеризуются частичным или полным отсутствием подкожной жировой ткани, ее неспособностью накапливать энергию и, как следствие, формированием эктопических жировых депо во внутренних органах [3]. Патогенетические особенности сводятся к неспособности адипоцитов подкожной жировой клетчатки у таких пациентов к гипертрофии и накоплению липидов, что приводит к практически полному отсутствию подкожного жира на лице, руках, ногах и ягодицах, выраженной инсулинорезистентностью, тяжелой гипертриглицеридемии, сахарному диабету и стеатозу печени [51].

## Заключение

В научной среде в настоящий момент нет единого понимания о рисках общей и сердечно-сосудистой смертности в различных популяциях, связанных с ожирением и метаболическими нарушениями. Принцип разделения на метаболические фенотипы, с одной стороны, служит простым и доступным методом первичного распределения пациентов в группы с разным риском ассоциированных заболеваний и осложнений. С другой стороны, мы увидели в доступной литературе большое количество исследований, использующих разные критерии метаболических нарушений. Для целей персонализированного лечения пациентов с разными ИМТ и метаболическими нарушениями необходимо предложить алгоритм комплексной диагностики людей как с разным количеством и распределением жировой ткани, так и с разной выраженностью метаболических сопутствующих нарушений.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Постоева Анна Викторовна (Anna V. Postoeva)\*** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация

E-mail: ann-primak@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3749-0173>

**Дворяшина Ирина Владимировна (Irina V. Dvoryashina)** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация

E-mail: dvoryashinva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9230-0710>

**Сельченкова Екатерина Игоревна (Ekaterina I. Selchenkova)** – ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация

E-mail: e.selchenkova@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0003-5153-4272>

\* Автор для корреспонденции.

1. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159, N 11. P. 758–769. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008> PMID: 24297192.
2. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies // *BMC Endocr. Disord.* 2014. Vol. 14, P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9> PMID: 24484869; PMCID: PMC 3923238.
3. Pujia R., Tarsitano M.G., Arturi F. et al. Advances in phenotyping obesity and in its dietary and pharmacological treatment: a narrative review // *Front. Nutr.* 2022. Vol. 9. Article ID 804719. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.804719> PMID: 35242796; PMCID: PMC 8885626.
4. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // *Am.J. Clin. Nutr.* 1956. Vol. 4, N 1. P. 20–34. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/4.1.20> PMID: 13282851.
5. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. The «metabolically-obese», normal-weight individual // *Am.J. Clin. Nutr.* 1981. Vol. 34, N 8. P. 1617–1621. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.8.1617> PMID: 7270486.
6. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* 1988. Vol. 37, N 12. P. 1595–1607. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595> PMID: 3056758.
7. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162, N 16. P. 1867–1872. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1867> PMID: 12196085.
8. Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2007. Vol. 116, N 1. P. 39–48. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>; PMID: 17576866.
9. Кыттикова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм.* 2021. Т. 18, № 3. С. 302–312. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12704>
10. World Health Organization (WHO) [Electronic resource]. Obesity and Overweight. URL: [www.who.int](http://www.who.int) (date of access April 28, 2023).
11. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al.: International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation.* 2009. Vol. 120, N 16. P. 1640–1645. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>; PMID: 19805654.
12. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004) // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168, N 15. P. 1617–1624. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1617> PMID: 18695075.
13. Doumatey A.P., Bentley A.R., Zhou J. et al. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the Metabolically Healthy Obese (MHO) phenotype in African Americans // *J. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 2, P. 51–65. DOI: <https://doi.org/10.4021/jem95W> PMID: 23293696; PMCID: PMC 3534968.
14. Hamer M., Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97, P. 2482–2488. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3475>; PMID: 22508708; PMCID: PMC 3387408.
15. Karelis A.D. To be obese – does it matter if you are metabolically healthy? // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7, N 12. P. 699–700. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.181> PMID: 22009160.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* 2001. Vol. 285, P. 2486–2497. PMID: 11368702.
17. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Metabolically healthy overweight and obesity // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 160, N 7. P. 516. DOI: <https://doi.org/10.7326/L14-5007-7> PMID: 24687080; PMCID: PMC 7477664.
18. Roberson L.L., Aneni E.C., Maziak W. et al. Beyond BMI: the «Metabolically healthy obese» phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review // *BMC Public Health.* 2014. Vol. 14, P. 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-14> PMID: 24400816; PMCID: PMC 3890499.
19. Mathew H., Farr O.M., Mantzoros C.S. Metabolic health and weight: understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients // *Metabolism.* 2016. Vol. 65, N 1. P. 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.019>; PMID: 26683798; PMCID: PMC 4750380.
20. Agius R., Fava M.C., Pace N.P. et al. Prevalence rates of metabolic health and body size phenotypes by different criteria and association with insulin resistance in a Maltese Caucasian population // *BMC Endocr. Disord.* 2022. Vol. 22, P. 160. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01071-x>
21. Choi D., Gujral U., Vankat Narayan K.M., Patel S. Trends in BMI-Metabolic Phenotypes in the United States from 1999–2018 Using Three Definitions for Metabolic Health. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2436662/v1> (date of access January 06, 2023).
22. Gao J.V., You S., Liu Z.Y. et al. Different metabolic phenotypes of obesity and risk of coronary artery calcium progression and incident cardiovascular disease events: the CARDIA study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2022. Vol. 42, N 5. P. 677–688. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.317526>
23. Rotar O., Boyarinova M., Orlov A. et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population // *Eur. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 32, N 3. P. 251–254. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0221-z>; PMID: 28039558.
24. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Шербакова Л.В. и др. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения // *Бюллетень сибирской медицины.* 2020. Т. 19, № 1. С. 76–84. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polovozrastnye-osobennosti-rasprostranennosti-metabolicheski-zdorovogo-fenotipa-ozhireniya> (дата обращения: 22.06.2023).
25. Винтер Д.А., Мустафина С.В., Рымар О.Д. и др. Вклад поведенческих и социальных факторов риска в развитие метаболически нездорового ожирения по данным двенадцатилетнего проспективного исследования в российской популяции // *Российский кардиологический журнал.* 2022. Т. 27, № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vklad-povedencheskih-i-sotsialnyh-faktorov-riska-v-razvitiye-metabolicheski-nezdorovogo-ozhireniya-po-dannym-dvenadtsatiletnego> (дата обращения: 22.06.2023).
26. Liu J., Zhang Y., Lavie C.J., Moran A.E. Trends in metabolic phenotypes according to body Mass Index Among US adults, 1999–2018 // *Mayo Clin. Proc.* 2022. Vol. 97, N 9. P. 1664–1679. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.013>; PMID: 35691704.
27. Wang J.S., Xia P.F., Ma M.N. et al. Trends in the prevalence of metabolically healthy obesity among US adults, 1999–2018 // *JAMA Netw. Open.* 2023. Vol. 6, N 3. Article ID e232145. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.2145> PMID: 36892842; PMCID: PMC 9999245.
28. Blüher M. Metabolically healthy obesity // *Endocr. Rev.* 2020. Vol. 41, N 3. Abstr. bnaa004. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa004> PMID: 32128581; PMCID: PMC 7098708.
29. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies // *J. Clin. Invest.* 2019. Vol. 129, N 10. P. 3978–3989. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129186> PMID: 31524630; PMCID: PMC 6763224.
30. Tsatsoulis A., Paschou S.A. Metabolically healthy obesity: criteria, epidemiology, controversies, and consequences // *Curr. Obes. Rep.* 2020. Vol. 9, N 2. P. 109–120. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0> PMID: 32301039.
31. Mongraw-Chaffin M., Foster M.C., Anderson C.A.M. et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71, N 17. P. 1857–1865. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.055> PMID: 29699611; PMCID: PMC 6002856.
32. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30-year follow-up from a prospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, N 9. P. 714–724. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2); PMID: 29859908.
33. Morkedal B., Vatten L.J., Romundstad P.R. et al. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 11. P. 1071–1078. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.035>; PMID: 24345592.
34. Caleyachetty R.M.B.B., Thomas G.N., Toulis K.A. et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70, N 12. P. 1429–1437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>
35. Iacobellis G., Sharma A.M. Obesity and the heart: redefinition of the relationship // *Obes. Rev.* 2007. Vol. 8, N 1. P. 35–39. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00257.x> PMID: 17212794.
36. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology // *Nat. Rev. Cardiol.* 2022. Vol. 19, P. 593–606. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
37. Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K. et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies // *Lancet.* 2006. Vol. 368, N 9536. P. 666–678. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69251-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69251-9) PMID: 16920472.
38. Khadir A., Kavalakatt S., Madhu D. et al. Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. Article ID 10635. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67624-z> PMID: 32606431; PMCID: PMC 7327065.
39. Corres P., Fryer S.M., Aguirre-Betolaza A.M. et al. A metabolically healthy profile is a transient stage when exercise and diet are not supervised: long-term effects in the EXERDIET-HTA study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17, N 8. Article ID 2830. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082830> PMID: 32326133; PMCID: PMC 7216152.

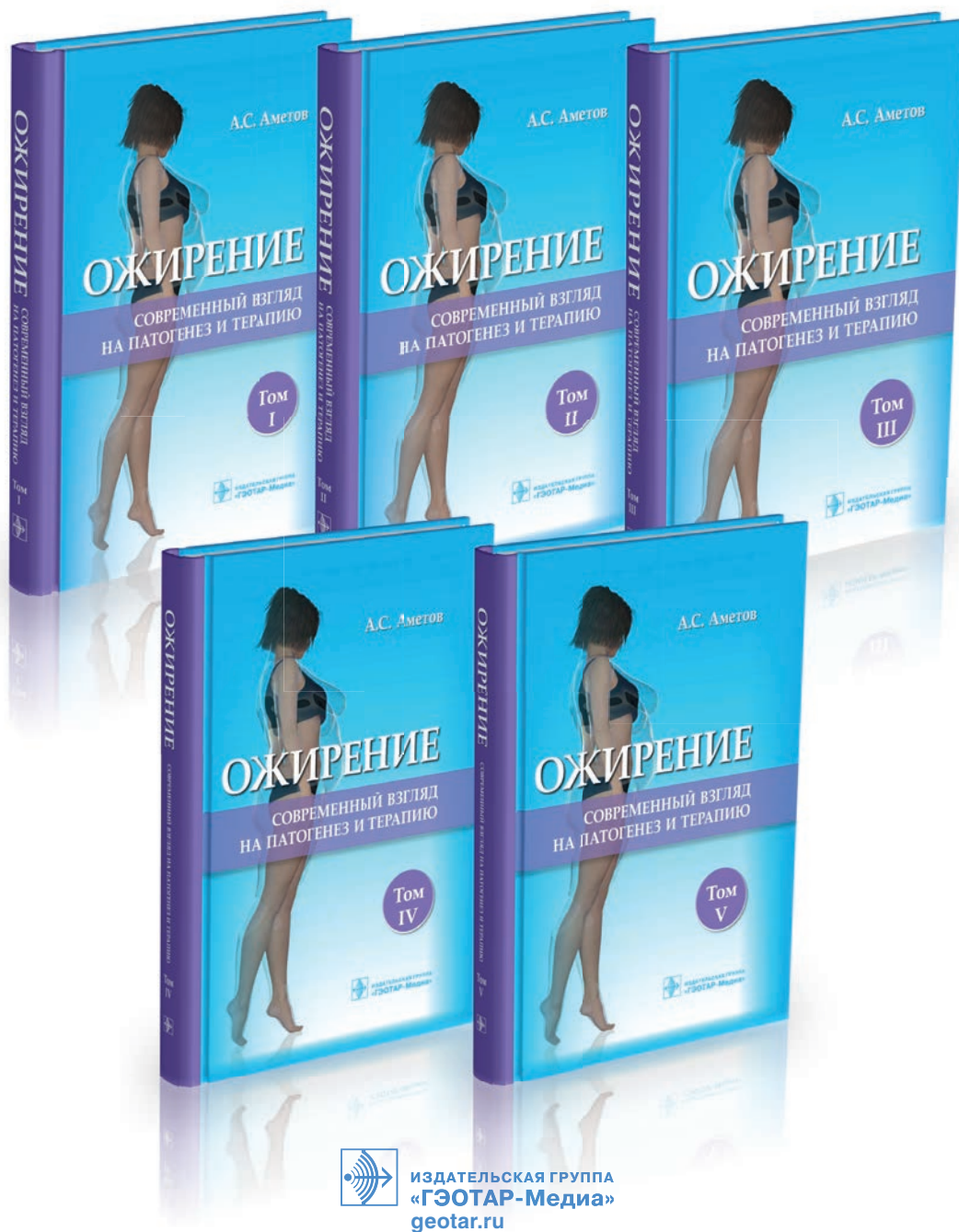
40. Laforest S., Michaud A., Paris G. et al. Comparative analysis of three human adipocyte size measurement methods and their relevance for cardiometabolic risk // *Obesity* (Silver Spring). 2017. Vol. 25, N 1. P. 122–131. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21697>
41. Ler P., Li X., Hassing L.B. et al. Independent and joint effects of body mass index and metabolic health in mid- and late-life on all-cause mortality: a cohort study from the Swedish Twin Registry with a mean follow-up of 13 years // *BMC Public Health*. 2022. Vol. 22, P. 718. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13082-3>
42. Putra I.C.S., Kamarullah W., Prameswari H.S. et al. Metabolically unhealthy phenotype in normal weight population and risk of mortality and major adverse cardiac events: a meta-analysis of 41 prospective cohort studies // *Diabetes Metab. Syndr.* 2022. Vol. 16, N 10. Article ID 102635. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102635>; PMID: 36240685.
43. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E. et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64, N 3. P. 673–686. DOI: <https://doi.org/10.2337/db14-0694> PMID: 25713189; PMCID: PMC 4338588.
44. De Lorenzo A., Soldati L., Sarlo F. et al. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, N 2. P. 681–703. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.681> PMID: 26811617; PMCID: PMC 4716069.
45. Hashemipour S., Esmailzadeh N., Hamid H. et al. Association of metabolic syndrome components with insulin resistance in normal weight population: the Qazvin Metabolic Diseases study // *J. Endocrinol. Invest.* 2015. Vol. 38, N 10. P. 1111–1115. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0302-y>; PMID: 25952300.
46. Xu X., Bhagavathula A.S., Zhang Y. et al. Sex differences in the TyG index and cardiovascular risk factors in metabolically obese normal weight phenotype // *Int. J. Endocrinol.* 2022. Vol. 2022. Article ID 1139045. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/1139045> PMID: 35371258; PMCID: PMC 8970881.
47. De Lorenzo A., Martinoli R., Vaia F., Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006. Vol. 16, N 8. P. 513–523. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.010>; PMID: 17126766.
48. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age Ageing*. 2019. Vol. 48, N 1. P. 16–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169> PMID: 30312372; PMCID: PMC 6322506.
49. Liu C., Cheng K.Y., Tong X. et al. The role of obesity in sarcopenia and the optimal body composition to prevent against sarcopenia and obesity // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Article ID 1077255. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1077255> PMID: 36936175; PMCID: PMC 10016224.
50. Batsis J.A., Villareal D.T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol. 14, N 9. P. 513–537. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9> PMID: 30065268; PMCID: PMC 6241236.
51. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, N 12. P. 4500–4511. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>; PMID: 27710244; PMCID: PMC 5155679.

## REFERENCES

1. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013; 159 (11): 758–69. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008> PMID: 24297192.
2. van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N., et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-14-9> PMID: 24484869; PMCID: PMC 3923238.
3. Pujia R., Tarsitano M.G., Arturi F., et al. Advances in phenotyping obesity and in its dietary and pharmacological treatment: a narrative review. *Front Nutr.* 2022; 9: 804719. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.804719> PMID: 35242796; PMCID: PMC 8885626.
4. Vague P. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956; 4 (1): 20–34. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/4.1.20> PMID: 13282851.
5. Ruderman N.B., Schneider S.H., Berchtold P. The «metabolically-obese», normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34 (8): 1617–21. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.8.1617> PMID: 7270486.
6. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37 (12): 1595–607. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595> PMID: 3056758.
7. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L., et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (16): 1867–72. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1867> PMID: 12196085.
8. Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U., et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116 (1): 39–48. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>; PMID: 17576866.
9. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A., et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2021; 18 (3): 302–12. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12704> (in Russian)
10. World Health Organization (WHO) [Electronic resource]. Obesity and Overweight. URL: [www.who.int](http://www.who.int) (date of access April 28, 2023).
11. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120 (16): 1640–5. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>; PMID: 19805654.
12. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K., et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med.* 2008; 168 (15): 1617–24. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1617> PMID: 18695075.
13. Doumaty A.P., Bentley A.R., Zhou J., et al. Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the Metabolically Healthy Obese (MHO) phenotype in African Americans. *J Endocrinol Metab.* 2012; 2: 51–65. DOI: <https://doi.org/10.4021/jem95W> PMID: 23293696; PMCID: PMC 3534968.
14. Hamer M., Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2482–8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3475>; PMID: 22508708; PMCID: PMC 3387408.
15. Karelis A.D. To be obese – does it matter if you are metabolically healthy? *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7 (12): 699–700. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.181> PMID: 22009160.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486–97. PMID: 11368702.
17. Kramer C.K., Zinman B., Retnakaran R. Metabolically healthy overweight and obesity. *Ann Intern Med.* 2014; 160 (7): 516. DOI: <https://doi.org/10.7326/L14-5007-7> PMID: 24687080; PMCID: PMC 7477664.
18. Roberson L.L., Aneni E.C., Maziak W., et al. Beyond BMI: the «Metabolically healthy obese» phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality – a systematic review. *BMC Public Health.* 2014; 14: 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-14> PMID: 24400816; PMCID: PMC 3890499.
19. Mathew H., Farr O.M., Mantzoros C.S. Metabolic health and weight: understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. *Metabolism.* 2016; 65 (1): 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.019>; PMID: 26683798; PMCID: PMC 4750380.
20. Agius R., Fava M.C., Pace N.P., et al. Prevalence rates of metabolic health and body size phenotypes by different criteria and association with insulin resistance in a Maltese Caucasian population. *BMC Endocr Disord.* 2022; 22: 160. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01071-x>
21. Choi D., Gujral U., Vankat Narayan K.M., Patel S. Trends in BMI-Metabolic Phenotypes in the United States from 1999–2018 Using Three Definitions for Metabolic Health. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2436662/v1> (date of access January 06, 2023).
22. Gao J.V., You S., Liu Z.Y., et al. Different metabolic phenotypes of obesity and risk of coronary artery calcium progression and incident cardiovascular disease events: the CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42 (5): 677–88. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.317526>
23. Rotar O., Boyarinova M., Orlov A., et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32 (3): 251–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0221-z>; PMID: 28039558.
24. Mustafina S.V., Vinter D.A., Shcherbakova L.V., et al. Gender and age-related features of metabolically healthy obesity phenotype prevalence. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2020; 19 (1): 76–84. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polovozrastnye-osobennosti-rasprostranennosti-metabolicheskii-zdorovogo-fenotipa-ozhireniya> (in Russian) (date of access June 22, 2023).
25. Vinter D.A., Mustafina S.V., Rymar O.D., et al. Behavioral and social risk factors for metabolically unhealthy obesity: data from a 12-year prospective study in the Russian population. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2022; 27 (5). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vklad-povedencheskih-i-sotsialnyh-faktorov-riska-v-razvitiye-metabolicheskii-nezdorovogo-ozhireniya-po-dannym-dvadtsatiletnego> (in Russian) (date of access June 22, 2023).
26. Liu J., Zhang Y., Lavie C.J., Moran A.E. Trends in metabolic phenotypes according to body Mass Index Among US adults, 1999–2018. *Mayo Clin Proc.* 2022;

- 97 (9): 1664–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.02.013>; PMID: 35691704.
27. Wang J.S., Xia P.F., Ma M.N., et al. Trends in the prevalence of metabolically healthy obesity among US adults, 1999–2018. *JAMA Netw Open*. 2023; 6 (3): e232145. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.2145> PMID: 36892842; PMCID: PMC 9999245.
28. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020; 41 (3): bnaa004. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa004> PMID: 32128581; PMCID: PMC 7098708.
29. Smith G.L., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 2019; 129 (10): 3978–89. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129186> PMID: 31524630; PMCID: PMC 6763224.
30. Tsatsoulis A., Paschou S.A. Metabolically healthy obesity: criteria, epidemiology, controversies, and consequences. *Curr Obes Rep*. 2020; 9 (2): 109–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00375-0> PMID: 32301039.
31. Mongraw-Chaffin M., Foster M.C., Anderson C.A.M., et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (17): 1857–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.055> PMID: 29699611; PMCID: PMC 6002856.
32. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30-year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6 (9): 714–24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2); PMID: 29859908.
33. Morkedal B., Vatten L.J., Romundstad P.R., et al. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (11): 1071–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.035>; PMID: 24345592.
34. Caleyachetty R.M.B.B., Thomas G.N., Touli K.A., et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (12): 1429–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>
35. Iacobellis G., Sharma A.M. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obes Rev*. 2007; 8 (1): 35–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00257.x> PMID: 17212794.
36. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022; 19: 593–606. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
37. Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K., et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368 (9536): 666–78. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69251-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69251-9) PMID: 16920472.
38. Khadir A., Kavalakatt S., Madhu D., et al. Spexin as an indicator of beneficial effects of exercise in human obesity and diabetes. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 10635. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67624-z> PMID: 32606431; PMCID: PMC 7327065.
39. Corres P., Fryer S.M., Aguirre-Betolaza A.M., et al. A metabolically healthy profile is a transient stage when exercise and diet are not supervised: long-term effects in the EXERDIET-HTA study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (8): 2830. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082830> PMID: 32326133; PMCID: PMC 7216152.
40. Laforest S., Michaud A., Paris G., et al. Comparative analysis of three human adipocyte size measurement methods and their relevance for cardiometabolic risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25 (1): 122–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21697>
41. Ler P., Li X., Hassing L.B., et al. Independent and joint effects of body mass index and metabolic health in mid- and late-life on all-cause mortality: a cohort study from the Swedish Twin Registry with a mean follow-up of 13 years. *BMC Public Health*. 2022; 22: 718. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13082-3>
42. Putra I.C.S., Kamarullah W., Prameswari H.S., et al. Metabolically unhealthy phenotype in normal weight population and risk of mortality and major adverse cardiac events: a meta-analysis of 41 prospective cohort studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2022; 16 (10): 102635. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102635>; PMID: 36240685.
43. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015; 64 (3): 673–86. DOI: <https://doi.org/10.2337/db14-0694> PMID: 25713189; PMCID: PMC 4338588.
44. De Lorenzo A., Soldati L., Sarlo F., et al. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (2): 681–703. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.681> PMID: 26811617; PMCID: PMC 4716069.
45. Hashemipour S., Esmailzadeh N., Hamid H., et al. Association of metabolic syndrome components with insulin resistance in normal weight population: the Qazvin Metabolic Diseases study. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38 (10): 1111–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0302-y>; PMID: 25952300.
46. Xu X., Bhagavathula A.S., Zhang Y., et al. Sex differences in the TyG index and cardiovascular risk factors in metabolically obese normal weight phenotype. *Int J Endocrinol*. 2022; 2022: 1139045. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/1139045> PMID: 35371258; PMCID: PMC 8970881.
47. De Lorenzo A., Martinoli R., Vaia F., Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16 (8): 513–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.010>; PMID: 17126766.
48. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169> PMID: 30312372; PMCID: PMC 6322506.
49. Liu C., Cheng K.Y., Tong X., et al. The role of obesity in sarcopenia and the optimal body composition to prevent against sarcopenia and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1077255. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1077255> PMID: 36936175; PMCID: PMC 10016224.
50. Batsis J.A., Villareal D.T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 (9): 513–37. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0062-9> PMID: 30065268; PMCID: PMC 6241236.
51. Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T., et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (12): 4500–11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>; PMID: 27710244; PMCID: PMC 5155679.





ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
geotar.ru

---

### Аметов А.С. и др. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. В 5 томах.

- В учебном пособии представлены современные и актуальные сведения о происхождении и функционировании жировой ткани, а также роль и место в общем энергетическом, или метаболическом, гомеостазе.
- Издание адресовано врачам, обучающимся в системе последипломного образования, а также врачам-специалистам, занимающимся диагностикой и лечением ожирения.

---

#### Где купить книгу

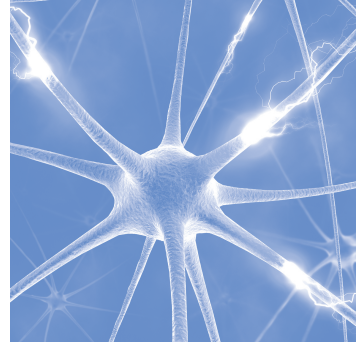
[medknigaservis.ru](http://medknigaservis.ru)

Интернет-магазин «Медкнигасервис»: бесплатный номер телефона 8-800-555-999-2

#### Магазин в Москве

м. «Новокузнецкая», м. «Третьяковская»  
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11  
тел. +7 (495) 921-39-07, доб. 602, 603

# Применение флеш-мониторинга глюкозы в диагностике инсулиномы



Моргунов Л.Ю.<sup>1, 2</sup>,  
Покровский К.А.<sup>3</sup>,  
Косимов О.У.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения города Москвы, 129327, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Департамент здравоохранения города Москвы, 127006, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Инсулинома – редкое нейроэндокринное новообразование поджелудочной железы, проявляющееся гиперсекрецией инсулина. Частота встречаемости не превышает 1–3 случая на 1 млн населения в год. Многие случаи остаются не диагностированными из-за невыраженных клинических проявлений. У большинства пациентов симптомы проявляются в течение 12–18 мес после появления новообразования, но могут медленно прогрессировать в течение десятилетий, прежде чем будет установлен правильный диагноз. В основном исходно устанавливаются ошибочные неврологические или психиатрические диагнозы. Непрерывный флеш-мониторинг глюкозы может существенно упростить этот процесс и повысить точность измерений, так как осуществляется непрерывный контроль уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, позволяющий автоматически измерять и контролировать в реальном времени ее уровень.

Актуальность флеш-мониторинга глюкозы для диагностики и лечения инсулиномы основывается на необходимости постоянного и точного контроля за уровнем гликемии. При инсулиноме у пациента отсутствует чувствительность к уровню гликемии, а автономная секреция инсулина продолжается вне зависимости от уровня глюкозы в крови. В таких случаях непрерывный флеш-мониторинг глюкозы помогает вовремя предупреждать гипогликемические состояния и принимать соответствующие меры. В работе представлен клинический случай длительного течения инсулиномы при отсутствии своевременной диагностики. В сомнительных ситуациях рекомендовано применение флеш-мониторинга глюкозы, который может стать приоритетным методом выявления гипогликемии при заболеваниях, ассоциированных с гиперинсулинизмом.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Моргунов Л.Ю., Покровский К.А., Косимов О.У. Применение флеш-мониторинга глюкозы в диагностике инсулиномы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 90–95. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-90-95>

**Статья поступила в редакцию** 17.01.2024. **Принята в печать** 26.02.2024.

**Ключевые слова:**  
инсулинома;  
флеш-мониторинг  
глюкозы

## Flash glucose monitoring in the diagnosis of insulinoma

Morgunov L.Yu.<sup>1, 2</sup>,  
Pokrovsky K.A.<sup>3</sup>,  
Kosimov O.U.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow Health Department, 129327, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow Health Department, 127006, Moscow, Russian Federation

## Abstract

Insulinoma is a rare pancreatic neuroendocrine tumor, manifested by hypersecretion of insulin. The frequency of occurrence does not exceed 1–3 cases per million per year. Many cases remain undiagnosed due to unexpressed clinical manifestations. In most patients, symptoms appear within

**Keywords:**  
insulinoma; flash  
glucose monitoring

12–18 months after the appearance of the neoplasm, but can slowly progress for decades before a correct diagnosis is made. Basically, erroneous neurological or psychiatric diagnoses are initially established. Continuous flash glucose monitoring can significantly simplify this process and increase the accuracy of measurements, since continuous monitoring of glucose levels in interstitial fluid is carried out, allowing automatic measurement and real-time monitoring of its level. The relevance of flash glucose monitoring for the diagnosis and treatment of insulinoma is based on the need for constant and accurate monitoring of glycemic levels. With insulinoma, the patient has no sensitivity to the level of glycemia, and the autonomous secretion of insulin continues regardless of blood glucose levels. In such cases, continuous flash glucose monitoring helps to prevent hypoglycemic conditions in time and take appropriate measures. The paper presents a clinical case of a long-term course of insulinoma in the absence of timely diagnosis. In questionable situations, the use of flash glucose monitoring is recommended, which may be a priority method for detecting hypoglycemia in diseases associated with hyperinsulinism.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Morgunov L.Yu., Pokrovsky K.A., Kosimov O.U. Flash glucose monitoring in the diagnosis of insulinoma. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 90–5. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-90-95> (in Russian)

**Received** 17.01.2024. **Accepted** 26.02.2024.

**И**нсулинома – редкое нейроэндокринное новообразование поджелудочной железы, проявляющееся гиперсекрецией инсулина. Частота встречаемости не превышает 1–3 случая на 1 млн населения в год. Большинство инсулином одиночные и не имеют признаков злокачественного распространения. В 4–7% случаев инсулиномы встречаются в составе множественных эндокринных неоплазий 1-го типа [1]. Инсулиномы – чаще всего доброкачественные высокодифференцированные новообразования, тогда как злокачественные составляют примерно 5–10% всех случаев [2].

Отличительным признаком диагноза инсулиномы считается триада Уиппла: 1) симптомы, которые могут быть вызваны гипогликемией, 2) низкий уровень глюкозы в плазме, измеренный во время появления симптомов, 3) облегчение симптомов после возвращения уровня глюкозы в крови к норме. Диагноз заболевания подтверждается неадекватно высокими уровнями инсулина, проинсулина или С-пептида при развитии гипогликемии в течение 72-часового голодания, более 95% случаев диагностируются на основе данного теста [3].

Данные проведенных аутопсий свидетельствуют о высокой распространенности инсулином, но многие случаи остаются не диагностированными из-за невыраженных клинических проявлений [4]. Патологические основы клинических проявлений опухолей из β-клеток островков Лангерганса обусловлены гормональной активностью новообразований, приводящих к развитию хронической гипогликемии [5]. Симптомы гипогликемии, вызванные неадекватной секрецией инсулина, делятся на адренергические и нейрогликопенические. Адренергические вызваны активацией симпатической нервной системы, высвобождением катехоламинов и включают усиленное потоотделение, тремор, учащенное сердцебиение, беспокойство, повышенный аппетит и нервозность. Нейрогликопенические включают нарушение психического статуса и когнитивных функций, нарушения зрения, дезориентацию, нарушение памяти, ступор, судороги и кому [6].

У большинства пациентов симптомы проявляются в течение 12–18 мес после появления новообразования, но могут медленно прогрессировать в течение десятилетий, прежде чем будет установлен диагноз [7]. В основном исходно устанавливаются ошибочные неврологические или психиатрические диагнозы [8]. После верификации инсулиномы следующим шагом будет выявление анатомической локализации новообразования, что имеет большое значение, поскольку до 30% образований имеют размер менее 1 см, а в 10% случаев заболевание носит мультилокулярный характер. Определение локализации опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ) – предпочтительный вариант, за которым следует эндоскопическая ультрасонография, магнитно-резонансная томография (МРТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). КТ с контрастированием выявляет 70–80% инсулином [9]. Лечение включает купирование гипогликемических эпизодов и энуклеацию инсулиномы [10]. Наиболее распространенным методом считается хирургический – лапароскопическая энуклеация инсулиномы, обеспечивающая короткий срок госпитализации и благоприятный исход [11].

Традиционными для определения уровня гликемии при инсулиноме стали методы, основанные на анализе капиллярной крови с помощью глюкометра. Непрерывный флеш-мониторинг глюкозы в крови (ФМГ) может существенно упростить этот процесс и повысить точность измерений, так как осуществляется непрерывный контроль уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, позволяющий автоматически измерять и контролировать в реальном времени ее уровень с последующей отправкой данных на смартфон или/и компьютер [12].

Актуальность ФМГ для диагностики и лечения инсулиномы основывается на необходимости постоянного и точного контроля за уровнем гликемии. При инсулиноме у пациента отсутствует чувствительность к уровню гликемии, а автономная секреция инсулина продолжается вне зависимости от уровня глюкозы в крови [13]. В таких случаях непрерывный ФМГ по-

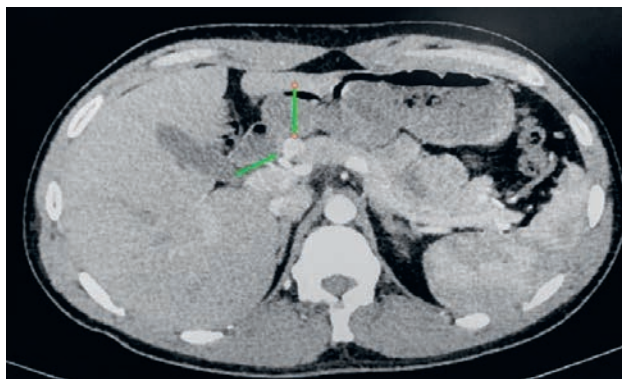
могает вовремя предупреждать гипогликемические состояния и принимать соответствующие меры. Приводим клинический пример пациента с инсулиномой.

**Пациент Г.**, 23 года, юрист, госпитализирован в эндокринологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ 23.12.2022 с жалобами на сонливость, слабость, резкое ухудшение самочувствия, «потемнение» в глазах, дрожь во всем теле, нарушение речи, чувство онемения в нижних конечностях, возникающие в основном после физической нагрузки, периодические эпизоды потери сознания. Впервые данные симптомы начали проявляться 3 года назад в виде головных болей, судорог, неврологических нарушений и неадекватного поведения. Отмечались редкие эпизоды потери сознания. Наблюдался у невролога и эпилептолога, принимал амитриптилин, Фенибут, Депакин, карbamазепин, назначенные психологом по поводу когнитивных расстройств в виде снижения памяти и интеллектуальной работоспособности. Последнее резкое ухудшение состояния отмечает в день госпитализации, когда развился судорожный синдром, эпизод утраты сознания. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, определен уровень гликемии – 1,9 ммоль/л, внутривенно введено 60 мл 40% глюкозы, после чего уровень глюкозы в крови поднялся до 3,3 ммоль/л.

В стационаре проконсультирован эндокринологом, установлен диагноз «гипогликемическое состояние. Инсулинома?». Для диагностического поиска и исключения множественных эндокринных неоплазий 1-го типа рекомендовано исследование крови на эндогенный инсулин, С-пептид, кальций, паратгормон, проведение КТ органов брюшной полости, МРТ гипофиза.

Результаты лабораторных исследований: С-пептид 8,830 нг/мл (норма 1,1–5,0 нг/мл), свободный инсулин 181,0 мкМЕ/мл (норма 3,0–29,1 мкМЕ/мл), паратгормон 20,2 пг/мл (норма 12–88 пг/мл). Исследования проведены при уровне гликемии, определенном глюкометрией, 2,7 ммоль/л. При проведении МРТ гипофиза патологии не выявлено.

КТ органов брюшной полости: исследование выполнено с контрастным усилением с толщиной срезов 0,3 мм. Размеры поджелудочной железы нормальные. По передней поверхности тела определяется объемное образование размерами 13×12×14 мм, активно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу до 130 ЕХ. В венозную и отсроченную фазы образование сливается с окружающей паренхимой поджелудочной железы. Вирсунгов проток не расширен. Паранкреатическая клетчатка не инфильтрирована (рис. 1).



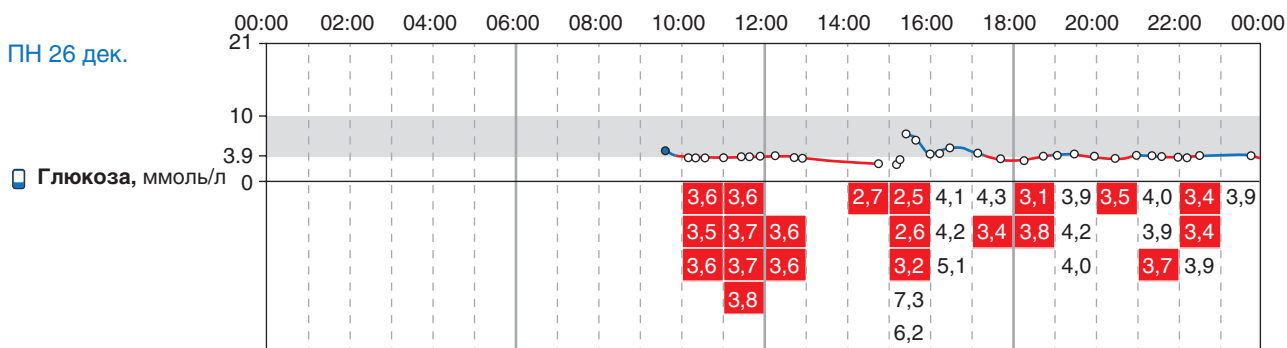
**Рис. 1.** Компьютерно-томографическая картина образования поджелудочной железы

С целью динамического наблюдения за уровнем гликемии пациенту был установлен флеш-монитор глюкозы в крови FreeStyle Libre (рис. 2). Параллельно проводилось измерение уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра.

В течение суток у пациента было зарегистрировано 3 гипогликемических явления общей продолжительностью 301 мин. Уровень гликемии при контрольном измерении глюкометром в целом соответствовал данным ФМГ (рис. 3).

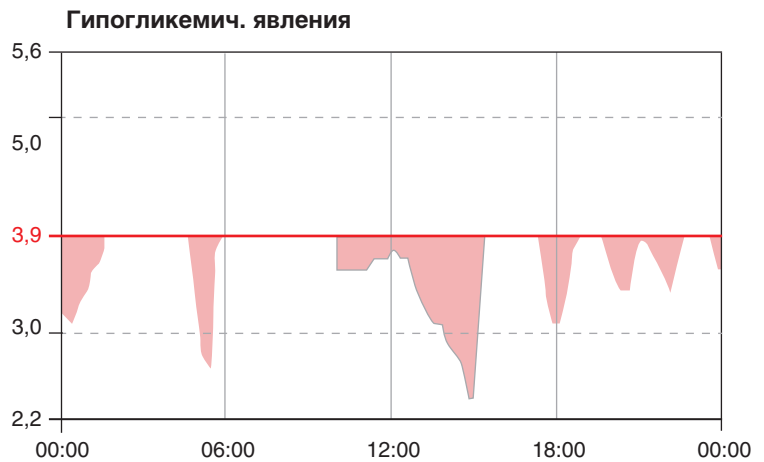
Оперативное вмешательство выполнено 27.12.2022 – лапароскопическое удаление инсулиномы. Под эндотрахеальным наркозом произведен прокол брюшной стенки по средней линии выше пупка иглой Вереща, создан пневмоперитонеум. В типичных точках в брюшную полость введены троакары, лапароскоп. С использованием электролигирующего инструмента LigaSure 5 мм выполнена мобилизация большой кривизны желудка, вскрыта сальниковая сумка, обнажено тело поджелудочной железы. Последняя в размерах не увеличена, мягкой консистенции. При дальнейшей ревизии по передневерхней поверхности обнаружено округлое опухолевидное образование 1,5×1,5 см, плотное, красновато-коричневого цвета, исходящее из ткани поджелудочной железы, других образований не выявлено. Учитывая расположение образования, соответствие интраоперационной картины данным КТ брюшной полости, принято решение ограничить объем операции энуклеацией новообразования. С использованием ультразвукового скальпеля HARMONIC (HARHD) выполнено иссечение опухоли (рис. 4).

Параллельно велось динамическое наблюдение за уровнем гликемии во время операции и после нее (рис. 5). Эпизодов гипогликемии во время оперативного вмешательства и в дальнейшем не отмечалось. Со слов пациента, находящегося после



**Рис. 2.** Суточный профиль глюкозы по данным флеш-мониторинга глюкозы в крови до операции

<b>Гипогликемич. явления</b>	<b>3</b>
<b>Средняя длит.</b>	<b>301 мин</b>



**Рис. 3.** Зарегистрированные гипогликемические явления до проведения оперативного лечения

операции в реанимационном отделении, «никогда не чувствовал себя так хорошо за последние 3 года». На следующие сутки после операции уровень свободного инсулина составил 18,23 мкМЕ/мл, С-пептида – 3,860 нг/мл.

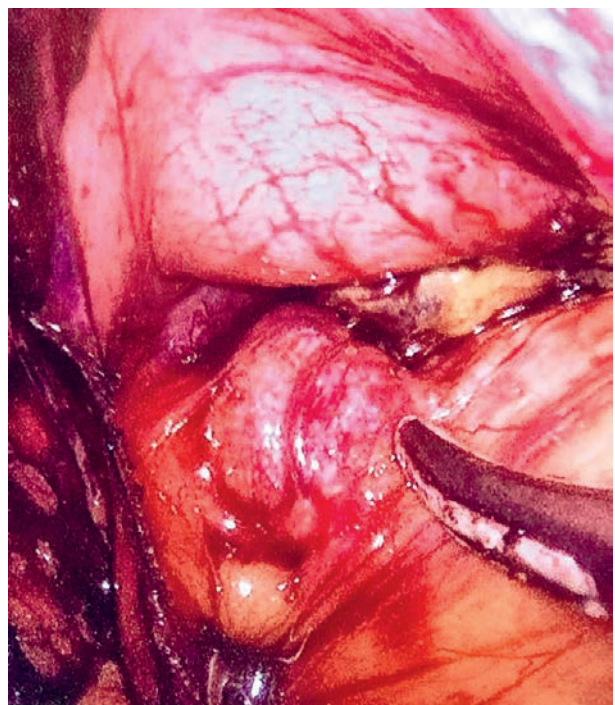
Прижизненное патологоанатомическое исследование биопсийного материала: доброкачественная инсулинома поджелудочной железы. Визуализируется инкапсулированная опухоль, состоящая из крупных клеток со светлой, зернистой цитоплазмой. Ядра округлые, мономорфные, гиперхромные. Опухолевые клетки формируют альвеолярные и трабекулярные структуры. Строма опухоли слабо выражена, в виде тонких прослоек. Заключение: доброкачественная инсулинома поджелудочной железы.

Выписан на 7-е сутки после поступления в стационар и на 4-е сутки после операции. Обследован спустя 6 мес, жалоб не предъявляет. Таким образом, своевременная диагностика редкого заболевания и вовремя проведенное оперативное лечение привели к полному излечению пациента.

Непрерывный флеш-мониторинг глюкозы в крови продемонстрировал неоспоримое преимущество в диагностике инсулиномы, так как давал возможность вести постоянный контроль уровня гликемии у пациента и своевременно оповещал о гипогликемических состояниях.

Таким образом, у пациента, имеющего клинические признаки гипогликемии, ошибочно расцененной как когнитивные расстройства, в итоге наблюдалась развернутая клиническая картина гипогликемической комы вследствие прогрессирования инсулиномы. Своевременная диагностика, выполненная в стационаре, и лапароскопическая энуклеация опухоли привели к полному выздоровлению.

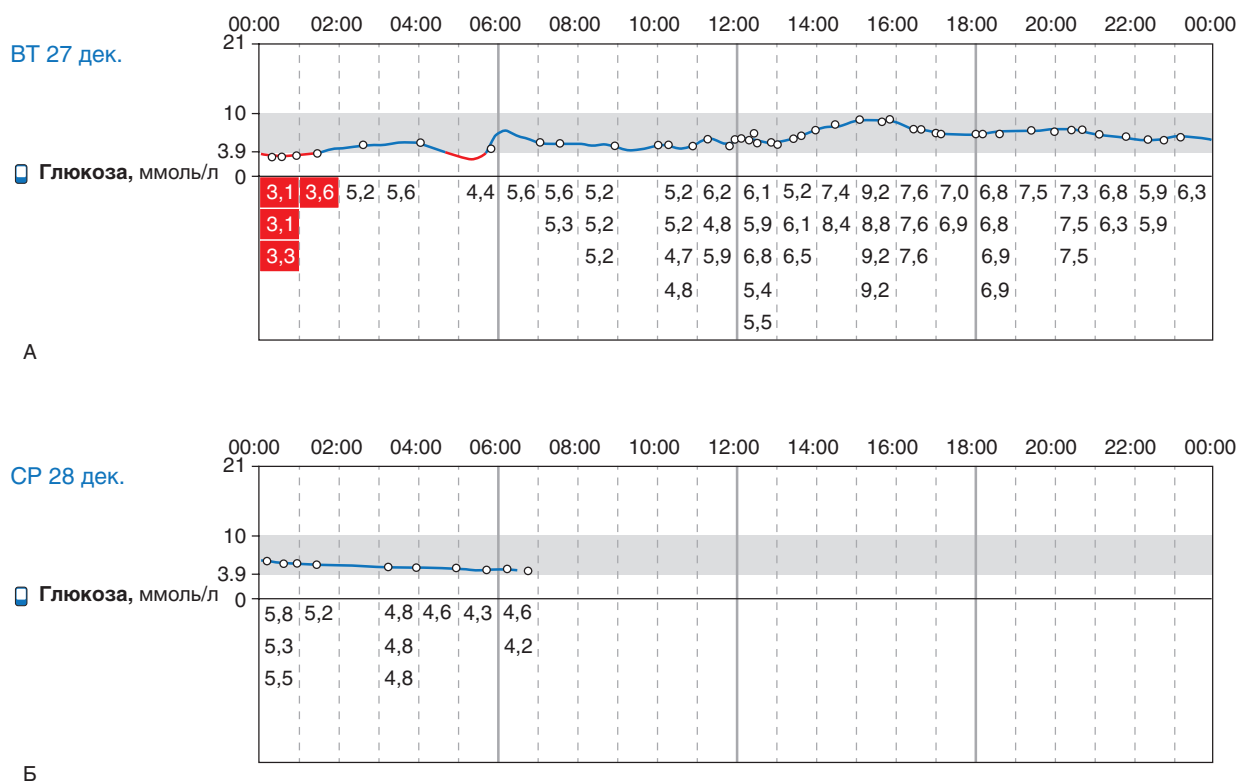
Количество описанных случаев инсулиномы при использовании непрерывного мониторинга глюкозы в крови пока невелико, но представляется чрезвычайно полезным для выявления спонтанной гипогликемии в случаях инсулиномы [14]. Так, у 25-летней женщины, внезапно потерявшей сознание, была диагностирована инсулинома; ФМГ облегчил диагностику благодаря постоянной регистрации гипогликемии. Чтобы оценить точность значений, было проведено сравнение данных ФМГ и глюкозы капиллярной крови, которые полностью соотносились друг с другом [15]. Также описан случай 53-летней пациентки, госпитализированной после эпизода потери



**Рис. 4.** Интраоперационная картина опухоли поджелудочной железы

сознания во время прогулки. В стационаре уровни сывороточного инсулина и С-пептида составили 7,2 мкг/мл и 2,2 нг/мл соответственно при уровне гликемии 2,3 ммоль/л. Пациентке был установлен ФМГ, с помощью которого диагностирована гипогликемия натощак и в дневное время, при КТ-исследовании выявлена инсулинома. Через 6 нед была проведена операция по ее удалению, после чего наблюдалось быстрое купирование гиперинсулинемии и не отмечалось симптомов гипогликемии даже при низком потреблении калорий и более интенсивных физических нагрузках, чем в предоперационный период. Использование ФМГ облегчило диагностику инсулиномы и помогло предотвратить тяжелую гипогликемию перед оперативным вмешательством [16].

Для определения потенциального вклада непрерывного мониторинга глюкозы в скрининге инсулиномы было проведено одноцентровое проспективное исследование 28 пациентов



**Рис. 5.** Динамика уровня гликемии по данным флеш-мониторинга в день операции (А) и на следующие сутки (Б)

с инсулиномой и 25 с функциональной гипогликемией. Анализ полученных результатов продемонстрировал, что данный метод можно использовать как ценный инструмент для диагностики инсулиномы, что представляется высокоэффективным для ее скрининга у амбулаторных пациентов, а сама процедура проста и экономически эффективна [17].

Таким образом, диагностика инсулиномы по-прежнему представляет трудности при стертом течении заболевания. В сомнительных ситуациях рекомендовано применение ФМГ, который может стать приоритетным методом выявления гипогликемии при заболеваниях, ассоциированных с гиперинсулинизмом.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Моргунов Леонид Юльевич (Leonid Yu. Morgunov)\*** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва, Российская Федерация  
E-mail: morgunov.l.y@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

**Покровский Константин Александрович (Konstantin A. Pokrovsky)** – доктор медицинских наук, заместитель руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация  
E-mail: 79859674633@yandex.ru

**Косимов Отабек Улугбек угли (Otabek U. Kosimov)** – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация  
E-mail: ven.1997.04@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sakurai A., Yamazaki M., Suzuki S., Fukushima T., Imai T., Kikumori T. et al. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan // *Endocr. J.* 2012. Vol. 59, N 10. P. 859–866. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj. ej12-0173>

2. de Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S., Kloppel G., Falconi M. et al.; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma // *Neuroendocrinology.* 2006. Vol. 84, N 3. P. 183–188. DOI: <https://doi.org/10.1159/000098010>

3. Giannis D., Moris D., Karachaliou G.S., Tsilimigras D.I., Karaolani G., Papalampros A. et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature // *J. BUON.* 2020. Vol. 25, N 3. P. 1302–1314.

4. Vaidakis D., Karoubalis J., Pappa T., Piaditis G., Zografos G.N. Pancreatic insulinoma: current issues and trends // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010. Vol. 9, N 3. P. 234–241. PMID: 20525548.

5. Манушарова Р.А., Черкезов Д.И. Инсулинома (клиника, диагностика и лечение) // *Медицинский совет.* 2011. № 1–2. С. 59–63. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/insulinoma-klinika-diagnostika-i-lechenie>

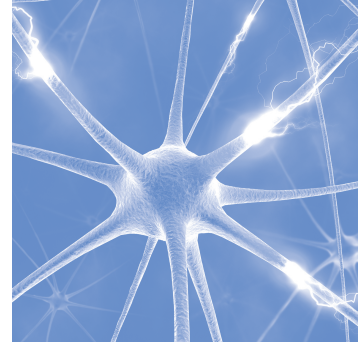
\* Автор для корреспонденции.

6. Nikfarjam M., Warshaw A.L., Axelrod L., Deshpande V., Thayer S.P., Ferrone C.R. et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247, N 1. P. 165–172. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815792ed>
7. Service F.J., McMahon M.M., O'Brien P.C., Ballard D.J. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study // *Mayo Clin. Proc.* 1991. Vol. 66, N 7. P. 711–719. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62083-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62083-7)
8. Service F.J., Dale A.J., Elveback L.R., Jiang N.S. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases // *Mayo Clin. Proc.* 1976. Vol. 51, N 7. P. 417–429. PMID: 180358.
9. ASGE Standards of Practice Committee; Eloubeidi M.A., Decker G.A., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Early D.S., Evans J.A. et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia // *Gastrointest. Endosc.* 2016. Vol. 83, N 1. P. 17–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.09.009>
10. Okabayashi T., Shima Y., Sumiyoshi T., Kozuki A., Ito S., Ogawa Y. et al. Diagnosis and management of insulinoma // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, N 6. P. 829–837. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
11. Su A.P., Ke N.W., Zhang Y., Liu X.B., Hu W.M., Tian B.L. et al. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis // *J. Surg. Res.* 2014. Vol. 186, N 1. P. 126–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.07.051>
12. Murakami T., Yamashita T., Yabe D., Masui T., Teramoto Y., Minamiguchi S. et al. Insulinoma with a history of epilepsy: still a possible misleading factor in the early diagnosis of insulinoma // *Intern. Med.* 2017. Vol. 56, N 23. P. 3199–3204. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8932-17>
13. Hayashida R., Tsuchiya K., Sekine T., Momose T., Sato F., Sakurada M. et al. A clinical case of insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia in a patient with a history of gastric bypass surgery // *Intern. Med.* 2022. Vol. 61, N 8. P. 1189–1195. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7428-21>
14. Nakajima R., Idesawa H., Sato D., Ito J., Ito K., Fujii M. et al. Continuous glucose monitoring in a patient with insulinoma presenting with unawareness of postprandial hypoglycemia // *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2023. Vol. 2023, N 3. Article ID 23-0056. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0056>
15. Suminaga K., Murakami T., Yabe D., Sone M., Sugawa T., Masui T. et al. Factory-calibrated continuous glucose monitoring and capillary blood glucose monitoring in a case with insulinoma: usefulness and possible pitfall under chronic hyperinsulinemic hypoglycemia // *Endocr. J.* 2020. Vol. 67, N 3. P. 361–366. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0339>
16. Sugawa T., Murakami T., Yabe D., Kashima R., Tatsumi M., Ooshima S. et al. Hypoglycemia unawareness in insulinoma revealed with flash glucose monitoring systems // *Intern. Med.* 2018. Vol. 57, N 23. P. 3407–3412. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1173-18>
17. Ma J., Huang X., Zhao J., Lu J., Lu W., Bao Y. et al. CGM for insulinoma screening: a prospective and observational case-control study // *Endocr. Relat. Cancer.* 2021. Vol. 28, N 5. P. 291–300. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0447>

## REFERENCES

1. Sakurai A., Yamazaki M., Suzuki S., Fukushima T., Imai T., Kikumori T., et al. Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. *Endocr J.* 2012; 59 (10): 859–66. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0173>
2. de Herder W.W., Niederle B., Scoazec J.Y., Pauwels S., Kloppel G., Falconi M., et al.; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006; 84 (3): 183–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000098010>
3. Giannis D., Moris D., Karachaliou G.S., Tsilimigras D.I., Karaolanis G., Papalampros A., et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON.* 2020; 25 (3): 1302–14.
4. Vaidakis D., Karoubalis J., Pappa T., Piaditis G., Zografos G.N. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010; 9 (3): 234–41. PMID: 20525548.
5. Manusharova R.A., Cherkeзов D.I. Insulinoma (clinical picture, diagnosis, treatment). *Meditinskii sovet [Medical Council].* 2011; (1–2): 59–63. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/insulinoma-klinika-diagnostika-i-lechenie> (in Russian)
6. Nikfarjam M., Warshaw A.L., Axelrod L., Deshpande V., Thayer S.P., Ferrone C.R., et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* 2008; 247 (1): 165–72. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31815792ed>
7. Service F.J., McMahon M.M., O'Brien P.C., Ballard D.J. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66 (7): 711–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62083-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62083-7)
8. Service F.J., Dale A.J., Elveback L.R., Jiang N.S. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc.* 1976; 51 (7): 417–29. PMID: 180358.
9. ASGE Standards of Practice Committee; Eloubeidi M.A., Decker G.A., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Early D.S., Evans J.A., et al. The role of endoscopy in the evaluation and management of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2016; 83 (1): 17–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.09.009>
10. Okabayashi T., Shima Y., Sumiyoshi T., Kozuki A., Ito S., Ogawa Y., et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (6): 829–37. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
11. Su A.P., Ke N.W., Zhang Y., Liu X.B., Hu W.M., Tian B.L., et al. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res.* 2014; 186 (1): 126–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.07.051>
12. Murakami T., Yamashita T., Yabe D., Masui T., Teramoto Y., Minamiguchi S., et al. Insulinoma with a history of epilepsy: still a possible misleading factor in the early diagnosis of insulinoma. *Intern Med.* 2017; 56 (23): 3199–204. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8932-17>
13. Hayashida R., Tsuchiya K., Sekine T., Momose T., Sato F., Sakurada M., et al. A clinical case of insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia in a patient with a history of gastric bypass surgery. *Intern Med.* 2022; 61 (8): 1189–95. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7428-21>
14. Nakajima R., Idesawa H., Sato D., Ito J., Ito K., Fujii M., et al. Continuous glucose monitoring in a patient with insulinoma presenting with unawareness of postprandial hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023; 2023 (3): 23-0056. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0056>
15. Suminaga K., Murakami T., Yabe D., Sone M., Sugawa T., Masui T., et al. Factory-calibrated continuous glucose monitoring and capillary blood glucose monitoring in a case with insulinoma: usefulness and possible pitfall under chronic hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocr J.* 2020; 67 (3): 361–6. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0339>
16. Sugawa T., Murakami T., Yabe D., Kashima R., Tatsumi M., Ooshima S., et al. Hypoglycemia unawareness in insulinoma revealed with flash glucose monitoring systems. *Intern Med.* 2018; 57 (23): 3407–12. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1173-18>
17. Ma J., Huang X., Zhao J., Lu J., Lu W., Bao Y., et al. CGM for insulinoma screening: a prospective and observational case-control study. *Endocr Relat Cancer.* 2021; 28 (5): 291–300. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0447>

# Полиневропатия при сахарном диабете: теория и практика



Супонева Н.А.<sup>1, 2</sup>,  
Бэдэнэу Н.В.<sup>1</sup>,  
Мойсак Г.И.<sup>3</sup>,  
Асадумаева П.М.<sup>4</sup>,  
Ненашова Ю.Н.<sup>5</sup>,  
Попрядухина К.В.<sup>6</sup>,  
Егоренкова Е.В.<sup>7</sup>,  
Куралев Д.В.<sup>8</sup>,  
Аль Джаюси Т.В.<sup>9</sup>,  
Ойцев А.В.<sup>10</sup>,  
Козодерова Е.В.<sup>11</sup>,  
Хыбыртова А.Д.<sup>12</sup>,  
Крячков А.В.<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630087, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Клиника Мастерская здоровья», 191124, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 3 г. Копейск», 456654, г. Копейск, Российская Федерация

<sup>6</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Центр новых медицинских технологий», 630108, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>7</sup> Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 20», 196135, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 13», 630066, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>9</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская поликлиника № 2», 355035, г. Ставрополь, Российская Федерация

<sup>10</sup> Общество с ограниченной ответственностью «ДНК Клиника», 454016, г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>11</sup> Автономная некоммерческая медицинская организация «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация

<sup>12</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Венеция», 355029, г. Ставрополь, Российская Федерация

<sup>13</sup> Акционерное общество «Группа компаний МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

## Резюме

Диабетическая полиневропатия – частое осложнение сахарного диабета 2-го типа, которое становится причиной снижения качества жизни, инвалидизации и самостоятельным фактором риска смерти. В настоящее время определены методы скрининга и объективной оценки неврологических симптомов диабетической полиневропатии, а также верифицированы подходы к лечению. Патогенетическая терапия препаратами тиоктовой кислоты многократно доказала свою эффективность, при этом утверждены дозы и продолжительность такого лечения. Важный аспект в ведении больных сахарным диабетом – оценка риска развития у них недостатка или дефицита витамина В<sub>12</sub>, поскольку это состояние также вносит свой вклад в неврологический симптомокомплекс. Как диабетическая, так и В<sub>12</sub>-дефицитная полиневропатия считаются курабельными состояниями, что означает высокую вероятность получения хорошего клинического результата на фоне адекватной по дозам и длительности терапии. В статье представлены 3 клинических наблюдения, подтверждающих эти тезисы.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Ключевые слова:

диабетическая полиневропатия; лечение; тиоктовая кислота; клинические случаи; В<sub>12</sub>-дефицит



**Для цитирования:** Супонева Н.А., Бэдэнэу Н.В., Мойсак Г.И., Асадуллаева П.М., Ненашова Ю.Н., Попрядухина К.В., Егоренкова Е.В., Куралев Д.В., Аль Джаюси Т.В., Ойцев А.В., Козодерова Е.В., Хыбыртова А.Д., Крячков А.В. Полиневропатия при сахарном диабете: теория и практика // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 96–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-96-103>

**Статья поступила в редакцию** 26.12.2023. **Принята в печать** 19.02.2024.

## Polyneuropathy in diabetes mellitus: theory and practice

Suponeva N.A.<sup>1,2</sup>,

Bedeneu N.V.<sup>1</sup>,

Moysak G.I.<sup>3</sup>,

Asadullaeva P.M.<sup>4</sup>,

Nenashova Yu.N.<sup>5</sup>,

Popryadukhina K.V.<sup>6</sup>,

Egorenkova E.V.<sup>7</sup>,

Kuralev D.V.<sup>8</sup>,

Al' Dzhayusi T.V.<sup>9</sup>,

Oytsev A.V.<sup>10</sup>,

Kozoderova E.V.<sup>11</sup>,

Khybyrtova A.D.<sup>12</sup>,

Kryachkov A.V.<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Center of Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, 630087, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>4</sup> LLC Health Workshop Clinic, 191124, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> City Hospital No. 3 Kopeysk, 456654, Kopeysk, Russian Federation

<sup>6</sup> LLC Center for New Medical Technologies, 630108, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>7</sup> City Hospital No. 20, 196135, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> City Clinical Polyclinic No. 13, 630066, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>9</sup> City Clinic No. 2, 355035, Stavropol, Russian Federation

<sup>10</sup> 10 LLC «DNA Clinic», 454016, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>11</sup> Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, 355017, Stavropol, Russian Federation

<sup>12</sup> LLC Venice, 355029, Stavropol, Russian Federation

<sup>13</sup> JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Diabetic polyneuropathy is a common complication of type 2 diabetes mellitus. It is a cause of decreasing of patient's quality of life and a cause of their disability. Polyneuropathy is an independent mortality risk factor in diabetes mellitus. Currently, methods of screening and objective assessment of neurological symptoms in diabetic polyneuropathy have been identified, as well as treatment approaches. Pathogenetic therapy with thioctic acid has repeatedly proven its effectiveness, while the doses and duration of such treatment have been approved. An important aspect in the management of patients with diabetes mellitus is to assess the risk of developing a deficiency or insufficiency of vitamin B<sub>12</sub>, since this condition also contributes to the neurological symptom complex. Both diabetic and B<sub>12</sub>-deficient polyneuropathy are curable conditions, which means a high probability of obtaining a good clinical result against the background of adequate doses and duration of therapy. The article presents 3 clinical examples confirming these theses.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Suponeva N.A., Bedeneu N.V., Moysak G.I., Asadullaeva P.M., Nenashova Yu.N., Popryadukhina K.V., Egorenkova E.V., Kuralev D.V., Al' Dzhayusi T.V., Oytsev A.V., Kozoderova E.V., Khybyrtova A.D., Kryachkov A.V. Polyneuropathy in diabetes mellitus: theory and practice. *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 96–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-96-103> (in Russian)

**Received** 26.12.2023. **Accepted** 19.02.2024.

### Keywords:

diabetic polyneuropathy; therapy; thioctic acid; clinic cases; vitamin B<sub>12</sub> deficiency

Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете (СД) – одно из наиболее инвалидизирующих осложнений, и самое частое из них – диабетическая дистальная полиневропатия [1, 2]. Несмотря на высокую распространенность СД, эпидемиологические данные о частоте полиневропатии в нашей стране достаточно ограничены. В международное исследование INTERPRET-DD включены данные из России, основанные на результатах клинической оценки пациентов. Из 199 человек, взятых

в исследование, у 109 (54,77%) была верифицирована полиневропатия [3]. При этом на практике специалисты регулярно встречаются с полиневропатией при СД. На сегодняшний день определены подходы к скринингу, диагностике и понятны подходы к ведению таких больных. Рутинная клиническая практика показывает, что выполнение рекомендованных подходов дает свои результаты, в том числе в части улучшения неврологического статуса и повышения качества жизни пациентов.

Внимание к данной патологии обусловлено также тем, что она стала самостоятельным фактором повышения риска смертности пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [4].

В статье приведены сведения о диабетической дистальной полиневропатии и представлены клинические примеры успешного лечения данной категории пациентов.

## Клинические проявления дистальной диабетической полиневропатии

Проявления дистальной диабетической полиневропатии складываются из чувствительных мультимодальных нарушений, болевого невропатического синдрома (у четверти больных) и двигательных нарушений. Чувствительные нарушения проявляются позитивными и негативными симптомами. К так называемым позитивным симптомам относят чувство онемения, покалывания, «ползание мурашек». Невропатические боли имеют свои характерные проявления и описываются пациентом как жжение (жгучая боль), пронзающая, стреляющая (как удар электрическим током) или ноющая боль. Боли могут протекать по типу аллодинии (вызываются стимулами, обычно не стимулирующими боль) или гипералгезии и дизестезии. Характерно усиление боли в вечерние и ночные часы, но могут появляться или усиливаться при ходьбе (статическая гипералгезия). Боли считаются хроническими при длительности 3 мес и более. Помимо позитивных симптомов и болей, отрицательная неврологическая симптоматика или неврологический дефицит проявляется в виде снижения температурного, тактильного (прикосновения и давления), вибрационного и проприоцептивного чувства.

Неврологические симптомы дебютируют с нижних конечностей, вовлекая вначале дистальные участки (пальцы ног, подошвы, стопы), затем постепенно распространяются на голени.

Проприоцептивные чувствительные и двигательные нарушения присоединяются по мере прогрессирования заболевания и проявляются в виде неустойчивости, неуверенности при ходьбе, мышечной слабости.

В задачи врача, наблюдающего пациента с СД, входит как можно более ранняя верификация осложнений, в том числе полиневропатии. Врачи общей практики, терапевты и эндокринологи несут за это ответственность.

Настораживающими бывают прежде всего жалобы пациента. Невропатический болевой синдром удобно оценивать с применением опросников по невропатической боли, например DN-4 [5] либо PainDETECT [6], а степень выраженности болевых ощущений определяют по визуальной или числовой аналоговой шкале Лайкерта.

Клинический осмотр пациента представляет важнейший этап верификации диабетической невропатии. Неврологический специализированный осмотр может включать оценку всех доступных модальностей чувствительности в ногах, в том числе с применением неврологических инструментов (градуированный камертон, неврологическая игла, нити-монофиламенты и др.).

Большую помощь может оказать применение теста Ipswich, выявляющего нарушения глубокой (тактильной) чувствительности. Он выполняется следующим образом. Вначале пациенту демонстрируют, какие прикосновения будут использоваться. Затем пациент закрывает глаза, а исследователь указательным

пальцем поочередно легко касается вершечек I, III и V пальцев сначала одной, затем другой стопы (всего 6 прикосновений). Пациент должен назвать количество прикосновений, которые он почувствовал. Если он назвал 4 касания и меньше, это свидетельствует о нарушениях тактильной чувствительности в пальцах стоп. Согласно метаанализу [7], данный тест показывает высокую степень соответствия с другими часто используемыми в практике скрининговыми инструментами для выявления полиневропатии при СД, что позволяет его рекомендовать как врачам для использования в практике, так и самим пациентам для самостоятельного мониторинга.

Также для оптимизации работы с пациентом целесообразно использовать Мичиганский опросник скрининга невропатии (MNSI, от англ. Michigan Neuropath Screening Instrument) [8]. Он включает две части: опрос пациента о типичных проявлениях полиневропатии и результаты осмотра стоп (внешние изменения, сохранность ахиллова рефлекса, тактильной и вибрационной чувствительности). Этот опросник используется во многих эпидемиологических исследованиях диабетической полиневропатии, что подтверждает его релевантность.

Количественно оценить неврологический статус в нижних конечностях помогает шкала невропатических нарушений NIS-LL (от англ. Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs). Она традиционно используется в качестве конечной точки в клинических исследованиях по диабетической невропатии и помогает объективно отразить динамику неврологических нарушений на фоне применяемых воздействий или по ходу течения заболевания [9].

Более детально и количественно оценить сенсорные нарушения можно, используя шкалу симптоматического счета (TSS, от англ. Total Symptoms Score), которая позволяет оценить спектр симптомов (жжение, боль, онемение, парестезии), а также их выраженность и частоту [10].

Существует также ряд других шкал и опросников, рекомендованных к применению [11], которые специалист может самостоятельно выбирать под индивидуальные задачи.

Важно обратить внимание на наличие у пациента выраженной сенситивной атаксии и/или проводниковых расстройств чувствительности, таких как проявления возможной миелопатии. Ее причиной может быть недостаточность или дефицит витамина  $B_{12}$ . По данным метаанализа, у пациентов с СД, получающих длительно метформин, имеется высокий риск развития этих состояний [12]. Согласно экспертному мнению, недостаток или дефицит витамина  $B_{12}$  клинически часто дебютирует с неврологических нарушений, предшествуя отклонениям в общем анализе крови [13].

## Лечение диабетической полиневропатии

Лечение диабетической полиневропатии складывается из нескольких направлений. Первым и главным считается адекватный контроль гликемии, затем следуют модификация образа жизни, контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска (гиперлипидемия, артериальная гипертензия). Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии представляет воздействие на известные звенья патогенеза, что в первую очередь обеспечивается назначением тиокто-

вой кислоты. Симптоматическая обезболивающая терапия актуальна для болевой формы и также имеет свои алгоритмы. Сопутствующая нейрометаболическая терапия также имеет свою актуальность в тактике ведения пациентов, но не становится заменой патогенетической фармакотерапии.

Длительную историю применения и убедительную доказательную базу в качестве патогенетической терапии имеет тиоктовая (альфа-липоевая) кислота с уровнем рекомендаций класса А [14–21]. Ее действие связано с влиянием на гликогенез и липогенез, редукцией свободных радикалов, регенерацией эндогенных антиоксидантов, метаболическим эффектом, защитой эндотелия и противовоспалительным действием [22–24]. Клиническая эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии была продемонстрирована в метаанализах, включающих результаты таких международных исследований, как ALADIN I, II, III; ORPIL; QUALITY; SYDNEY; SYDNEY 2; NATHAN I, II и др. Результат применения тиоктовой кислоты выражался в уменьшении количественных показателей оценки неврологического статуса и подтверждался улучшением электрофизиологических показателей [25–27]. Продemonстрирована эффективность как внутривенной терапии с последующим пероральным приемом, так и монотерапия тиоктовой кислотой перорально. Определена оптимальная суточная доза – 600 мг. Продолжительность лечения – не менее 2 мес, но может быть и несколько лет. Среди представленных на российском рынке препаратов тиоктовой кислоты хорошо зарекомендовала себя Тиогама®. Препарат выпускается в виде раствора для инфузий 12 мг/мл во флаконах по 50 мл (меглуминовая соль тиоктовой кислоты) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой (600 мг). Важно соблюдение рекомендации принимать таблетированную форму за 30–40 мин до утреннего приема пищи.

В качестве обезболивающей терапии используются препараты первой линии из группы антиэпилептических (габапентин, прегабалин), антидепрессантов (дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин). Ко второй линии относятся трамадол, оксикодон, тапентадол. Для всех этих препаратов рекомендуется титрация дозы и подбор индивидуальной оптимально эффективной схемы лечения. Оценка обезболивающего эффекта целесообразна через 2–4 нед от начала лечения, клинически значимым результатом считается снижение выраженности боли на 30–49%, а если он составляет 50% и более – терапия считается успешной [11]. При недостаточной эффективности применяются комбинации препаратов первой и второй линии.

Немаловажное значение приобретают нефармакологические методы лечения: физическая активность, физиотерапия, психологическая и психотерапевтическая помощь [11]. При рефрактерном болевом синдроме рассматривается инвазивная стимуляция спинного мозга [28].

## Клинические примеры ведения пациентов с диабетической дистальной полиневропатией

### Клиническое наблюдение 1 (Копейск, Челябинская область)

Женщина, 60 лет, пенсионерка, обратилась к врачу с жалобами на снижение чувствительности в ногах, покалывания в стопах, судороги в мышцах ног.



Внешний вид стоп пациентки, клиническое наблюдение 1

Из анамнеза известно, что 5 лет назад ей был установлен диагноз СД2. С тех пор находится под наблюдением эндокринолога и терапевта. Через 1 год после установления диагноза была осмотрена неврологом: данных за полиневропатию не получено. Ранее лечение препаратами тиоктовой кислоты не получала.

При оценке неврологического статуса отмечено, что нарушений высших психических функций нет. Со стороны черепных нервов патологии не выявлено. Мышечный тонус не изменен. Парезов мышц конечностей нет. Сухожильные рефлексы симметричные, с рук – живые, коленные снижены, ахилловы рефлексы не вызываются. Болевая гипестезия по полиневропатическому типу до нижней трети голеней. Суставно-мышечное чувство сохранено. Снижена вибрационная и тактильная чувствительность в стопах. Легкие трофические изменения кожи стоп в виде сухости, легкая пастозность тыла стоп. Деформация свода стоп, вальгусная деформация больших пальцев обеих стоп (см. рисунок). В пробе Ромберга стоит уверенно. Пальце-носовую и пяточно-коленные пробы выполняет удовлетворительно. Болевого синдрома нет.

Оценка по шкалам: числовая аналоговая шкала Лайкерта – 0 баллов; шкала TSS – суммарный балл 4,33; Мичиганский опросник, часть А (опрос по жалобам) – 4 балла, часть Б (физикальное обследование) – 10 баллов.

Диагноз: «диабетическая дистальная сенсорная полиневропатия нижних конечностей, безболевого форма».

Пациентке рекомендована Тиогама® (таблетки) 600 мг 1 раз в день в течение 2 мес.

Динамику состояния оценивали через 10 дней от начала лечения и по окончании курса (2 мес). Уже через 10 дней отмечена положительная динамика: по шкале TSS общий балл снизился до 2. По окончании лечения оценка по шкале TSS составила

1 балл, при этом уровень нарушений болевой чувствительности, выявляемый при осмотре, снизился до голеностопных суставов.

За время наблюдения побочных эффектов и нежелательных реакций не выявлено.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении достигнут положительный эффект от лечения альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой (Тиогама®) 1 раз в день в дозе 600 мг. По окончании курса отмечено удовлетворение пациентки результатами лечения. Рекомендовано продолжить наблюдение у невролога и повторять курсы тиоктовой кислоты регулярно.

### Клиническое наблюдение 2 (Новосибирск)

На прием обратился *мужчина*, 58 лет, кладовщик.

Жаловался на жгучие боли, покалывания в стопах и голенях, усиление болевых ощущений при прикосновениях, слабость в ногах, неуверенную походку.

Из анамнеза известно, что вышеперечисленные жалобы стали беспокоить за 6 мес до обращения. Затем присоединилась слабость в стопах, неустойчивость при ходьбе.

Страдает СД2, принимает метформин 1000 мг/сут.

В неврологическом статусе при обращении: высшие психические функции не нарушены. Черепные нервы без нарушения функций. Периферический нижний парапарез: в проксимальных группах мышц ног их сила составила 4 балла, в стопах слева 3 балла в сгибателях и разгибателях, справа 3 балла в сгибателях, в разгибателях 0 баллов. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы с рук: *biceps*, *triceps*, *carporadialis* симметричные, с ног отсутствуют. Выраженная болевая гипестезия по полиневритическому типу с уровня верхней трети голени. Вибрационная чувствительность значительно нарушена в стопах. Тактильная чувствительность отсутствует в стопах. Стопы деформированы (вальгусные), кожа сухая; имеются мозоли и потертости, дистрофия ногтевых пластин, пастозность стоп и голени. В пробе Ромберга с закрытыми глазами выявляется сенситивная атаксия. Походка нарушена из-за слабости в стопах и неустойчивости, ходит без опоры. Функции тазовых органов не нарушены.

Оценка по шкалам: выраженность боли по числовой аналоговой шкале Лайкерта – 6–7 баллов; по шкале TSS – 11,98 балла; Мичиганский опросник скрининга невропатии, часть А (опрос по жалобам) – 12 баллов, часть Б (физикальный осмотр) – 12 баллов.

**Установлен предварительный диагноз:** «диабетическая дистальная сенсомоторная полиневропатия нижних конечностей, прогрессирующее течение. Нижний дистальный парапарез (справа выраженный, слева умеренный), сенситивная атаксия».

Учитывая, что дополнительно выявляется выраженная сенситивная атаксия, слабость в проксимальных группах мышц и асимметрия, а также принимая во внимание то, что пациент находится в группе риска, заподозрена  $V_{12}$ -дефицитарная миелополиневропатия как сопутствующее состояние.

Назначены обследования: стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) поясничного отдела позвоночника, анализ крови общий, биохимический и на витамин  $V_{12}$ .

**Результаты обследования.** ЭНМГ: выраженная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия моторных нервов нижних конечностей, сенсорные потенциалы не зарегистрированы.

МРТ поясничного отдела: протрузии межпозвоночных дисков. Общий анализ крови: без патологии, биохимия стандартная: без отклонений.

Витамин  $V_{12}$ : менее 125 пг/мл (рекомендуемые значения – свыше 450 пг/мл).

Гликированный гемоглобин: 9,0 ммоль/л.

Пациенту даны рекомендации: принимать тиоктовую кислоту (Тиогама) в дозе 600 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки, не менее 2 мес, а также препарат витамина  $V_{12}$  Анкерманн® по 1 таблетке в день в течение 3 мес.

За время наблюдения побочных эффектов, нежелательных реакций не выявлено.

Динамику состояния оценивали через 2–3 нед от начала терапии и спустя 2 мес.

Первые признаки улучшения наблюдались через 2 нед в виде уменьшения жгучих болей в стопах и голенях. Заметное улучшение пациент стал отмечать через 3 нед, когда исчезли парестезии в стопах. Через 6 нед существенно улучшилась поверхностная чувствительность в нижних конечностях, регрессировала слабость в проксимальных группах мышц ног и уменьшилась выраженность пареза в стопах, походка стала более уверенной.

При повторном лабораторном исследовании отмечено повышение витамина  $V_{12}$  до 256 пг/мл.

Оценка по шкалам в динамике: выраженность боли по числовой аналоговой шкале Лайкерта – 4–5 баллов, оценка по шкале TSS – 5,99 балла.

Таким образом, в представленном случае у пациента, страдающего СД2 с недостаточным уровнем компенсации гликемии, принимающего метформин, наблюдалась неврологическая симптоматика смешанного генеза – диабетического и  $V_{12}$ -дефицитарного. Это обусловило назначение не только тиоктовой кислоты (пероральной формы), но и витамина  $V_{12}$  (пероральной формы). Такая комбинированная терапия привела к заметному улучшению состояния пациента в виде уменьшения двигательных и чувствительных расстройств, улучшения ходьбы.

### Клиническое наблюдение 3 (Ставрополь)

На прием обратилась *пациентка*, 37 лет, укладчица на заводе по изготовлению стеклотары.

Предъявляла жалобы на ощущение онемения, болезненность и покалывания в пальцах ног, ощущение «ползания муравьев» в стопах. Дополнительно пациентка жаловалась на забывчивость, раздражительность и быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что вышеописанные жалобы отмечает в течение последнего года и связывает их с тяжелым трудом и стрессовыми ситуациями.

Страдает СД2, диагноз установлен 3 года назад, находится на терапии метформином 1500 мг/сут. Ранее к неврологу не обращалась.

При осмотре: черепные нервы без нарушения функций. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы: сгибательно-локтевые, карпорадиальные, коленные рефлексы симметричны, средней живости, ахиллов рефлекс симметрично снижен. Болевая гиперестезия по полиневритическому типу до голеностопных суставов («носочки»). Нарушений мышечно-суставной, тактильной чувствительности не выявлено. Координаторных нарушений нет.

Оценка по шкалам: по TSS – 6,99 балла, оценка нарушений при невропатии нижних конечностей NIS-LL – 2 балла, выраженность болевых ощущений по числовой аналоговой шкале Лайкерта – 5 баллов. Учитывая когнитивные жалобы, применяли краткую шкалу оценки психического статуса MMSE (англ. Mini-mental State Examination) – 29 баллов (норма).

По результатам лабораторного исследования: общий анализ крови – без патологии; глюкоза натощак – 5,1 ммоль/л; гликированный гемоглобин – 6,5 ммоль/л; витамин В<sub>12</sub> – 170 пг/мл.

Установлен диагноз: «диабетическая дистальная сенсорная полиневропатия нижних конечностей, безболевая форма. Дефицит витамина В<sub>12</sub>, энцефалопатия».

Рекомендовано лечение: тиоктовая кислота (Тиогама®) 600 мг 1 таблетка за 30 мин до еды утром, в течение 2 мес. Витамины группы В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> (Мильгамма®) по 2 мл внутримышечно 1 раз в день, в течение 10 дней, затем пероральный прием препарата В<sub>12</sub> Анкерманн® – 1 таблетка 1 раз в день в течение не менее 2 мес.

За время наблюдения побочных эффектов и нежелательных реакций не выявлено.

Динамику состояния оценивали через 2 мес от начала назначенной терапии.

У пациентки отмечалась положительная динамика в виде регресса онемения, покалывания в пальцах ног, отсутствия жалоб на «ползание муравьев». Кроме того, отмечается улучшение внимания, настроения, а также нормализация трудовой активности и качества жизни.

Оценка по шкалам в динамике: по шкале NIS-LL – 0 баллов; выраженность боли по числовой аналоговой шкале Лайкерта – 1 балл; TSS – 2,66 балла.

Таким образом, по данным представленного клинического случая, у молодой пациентки наблюдалось два конкурирующих

неврологических состояния: диабетическая полиневропатия и В<sub>12</sub>-дефицитная энцефалопатия. Не исключено, что в этиопатогенез полиневропатии дефицит витамина В<sub>12</sub> также вносил свой вклад.

После 2 мес терапии Тиогаммой (перорально) и витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>) (парентеральное введение с переходом на пероральный прием витамина В<sub>12</sub>) зарегистрирована положительная динамика в состоянии пациентки со стороны периферической нервной системы: значимое снижение болевых ощущений, а также значимое снижение баллов по шкалам NIS-LL и TSS. Кроме этого, регрессировали симптомы энцефалопатии на фоне В<sub>12</sub>-заместительной терапии, что привело в общем к повышению качества жизни и удовлетворенности проведенным лечением.

## Заключение

Диабетическая полиневропатия представляет собой курьезное состояние. На фоне длительной терапии (не менее 2 мес) тиоктовой кислотой (Тиогама®) в дозе 600 мг/сут за 30 мин до завтрака наблюдается регресс неврологической симптоматики (в первую очередь сенсорных и болевых симптомов), уменьшение инвалидизации и снижение риска смертности, что было показано в рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах, а также подтверждено представленными в статье клиническими наблюдениями.

Кроме этого, своевременное выявление признаков дефицита витамина В<sub>12</sub> у пациентов из групп риска (пожилой возраст, прием метформина) с последующей коррекцией позволяет достичь дополнительных результатов от проводимой терапии со стороны как периферической, так и центральной нервной системы.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Супонева Наталья Александровна (Natalya A. Suponeva)** \* – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», профессор кафедры неврологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: suponeva@neurology.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

**Бэдэнэу Наталья Вячеславовна (Natalya V. Bedeneu)** – студент V курса, медицинская сестра отделения медицинской нейрореабилитации и физиотерапии Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Российская Федерация

E-mail: natashabedeneu@mail.ru

**Мойсак Галина Ивановна (Galina I. Moysak)** – кандидат медицинских наук, врач-невролог, ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Новосибирск), Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: moysak\_galina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3885-3004>

**Асадуллаева Патимат Мурадовна (Patimat M. Asadullaeva)** – врач-невролог, клиника «Мастерская здоровья», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: docpatimat@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0005-5453-4934>

**Ненашова Юлия Николаевна (Yuliya N. Nenashova)** – врач-невролог, ГБУЗ ГБ № 3, Копейск, Российская Федерация

E-mail: yul-nenashova@yandex.ru

\* Автор для корреспонденции.

**Попрядухина Ксения Владимировна (Kseniya V. Popryadukhina)** – врач – невролог-алголог, рефлексотерапевт, ООО «ЦНМТ», Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: popryadyhina\_kv@cnmt.ru

**Егоренкова Елена Витальевна (Elena V. Egorenkova)** – кандидат медицинских наук, врач-невролог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 20», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: eev74@mail.ru

**Куралев Дмитрий Витальевич (Dmitriy V. Kuralev)** – врач-невролог, ГБУЗ НСО «ГКП № 13», Новосибирск, Российская Федерация

E-mail: sibirian95@mail.ru

**Аль Джаюси Татьяна Владимировна (Tatyana V. Al' Dzhayusi)** – врач-невролог, ГБУЗ СК «Городская поликлиника № 2», Ставрополь, Российская Федерация

E-mail: tatyana.aljayosi@mail.ru

**Ойцев Алексей Викторович (Aleksey V. Oytsev)** – врач-невролог высшей категории, ООО «ДНК Клиника», Челябинск, Российская Федерация

E-mail: aoicev@mail.ru

**Козодерова Евгения Викторовна (Evgeniya V. Kozoderova)** – врач-невролог, ООО «Венеция», Ставрополь, Российская Федерация

E-mail: fioletovo29@mail.ru

**Хыбыртова Аида Дахировна (Aida D. Khybyrtova)** – врач-невролог, АНМО СКККДЦ, Ставрополь, Российская Федерация

E-mail: aida.khibirtova.82@mail.ru

**Крячков Алексей Васильевич (Aleksey V. Kryachkov)** – врач-невролог, АО «ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация

E-mail: Kryachkov78@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

- Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // *ПМЖ*. 2016. № 1. С. 47–50.
- Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // *Neurology*. 1993. Vol. 43, N 4. P. 817–824. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817> PMID: 8469345.
- Lu Y., Xing P., Cai X., Luo D., Li R., Lloyd C. et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study // *Front. Public Health*. 2020. Vol. 8. Article ID 534372. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.534372> PMID: 33194943; PMCID: PMC 7606804.
- Hicks C.W., Wang D., Matsushita K., Windham B.G., Selvin E. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol. 174, N 2. P. 167–174. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1340> PMID: 33284680 PMCID: PMC 7932559.
- URL: [https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/DN\\_4.pdf](https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/DN_4.pdf)
- URL: <https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/PainDetect.pdf>
- Zhao N., Xu J., Zhou Q., Li X., Chen J., Zhou J. et al. Application of the Ipswich Touch Test for diabetic peripheral neuropathy screening: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, N 10. Article ID e046966. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046966> PMID: 34607858; PMCID: PMC 8491285.
- Moghtaderi A., Bakhshpour A., Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2006. Vol. 108, N 5. P. 477–481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.08.003> PMID: 16150538.
- Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy // *Eur. Neurol.* 1999. Vol. 41, suppl. 1. P. 8–13. DOI: <https://doi.org/10.1159/000052074> PMID: 10023123.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38, N 12. P. 1425–1433. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00400603> PMID: 8786016.
- Гурьева И.В. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия – холистический взгляд // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2022. Т. 11, № 4. С. 26–47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-26-47>
- Kakarlapudi Y., Kondabolu S., Tehseen Z. et al. Effect of metformin on vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and factors associated with it: a meta-analysis // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N 12. Article ID e32277. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.32277>
- Болиева Л.З., Болотина Л.В., Галстян Г.Р., Драпкина О.М., Екушева Е.В., Каприн А.Д. и др. Резолюция Совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина B12 в клинической практике» // *Терапия*. 2023. Т. 9, № 1. С. 116–121. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121>
- Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I. et al. Effect of alpha-lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy // *J. Int. Med. Res.* 2018. Vol. 46, N 5. P. 1779–1790. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060518756540>
- Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the Sydney trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26, N 3. P. 770–776. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>
- Garcia-Alcala H., Santos Vichido C.I., Islas Macedo S. et al. Treatment with alpha-lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading // *J. Diabetes Res.* 2015. Vol. 2015. Article ID 189857. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/189857>
- Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. Article ID 456279. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/456279>
- Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy // *Diabet. Med.* 1999. Vol. 16, N 12. P. 1040–1043. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x>
- Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29, N 11. P. 2365–2370. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>
- Ziegler D., Low P.A., Freeman R. et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial // *J. Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30, N 2. P. 350–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018>
- Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, N 9. P. 2054–2060. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc11-0503>
- Grasso S., Bramanti V., Tomassoni D. et al. Effect of lipoic acid and glycylphosphoryl-choline on astroglial cell proliferation and differentiation in primary culture // *J. Neurosci. Res.* 2014. Vol. 92, N 1. P. 86–94. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.23289>
- Lee W.Y., Orestes P., Latham J. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29, N 30. P. 9500–9509. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009>
- Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // *Neth. J. Med.* 2010. Vol. 68, N 4. P. 158–162.
- Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27, N 7. P. 620–628. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>
- Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167, N 4. P. 465–471. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0555>
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21, N 2. P. 114–121. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>

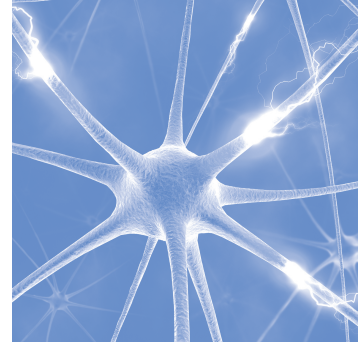
28. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I., Al Kaabi J., Mankovsky B. et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical

practice: international expert consensus recommendations // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022. Vol. 186. Article ID 109063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>

## REFERENCES

1. Sadyrin A.V., Karpova M.I., Dolganov M.V. Diabetic polyneuropathy: issues of pathogenesis and treatment options. *RMZh [Russian Medical Journal]*. 2016; (1): 47–50. (in Russian)
2. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L., Litchy W.J., Klein R., Pach J.M., et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43 (4): 817–24. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817> PMID: 8469345.
3. Lu Y., Xing P., Cai X., Luo D., Li R., Lloyd C., et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. *Front Public Health*. 2020; 8: 534372. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.534372> PMID: 33194943; PMCID: PMC 7606804.
4. Hicks C.W., Wang D., Matsushita K., Windham B.G., Selvin E. Peripheral neuropathy and all-cause and cardiovascular mortality in U.S. adults: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021; 174 (2): 167–74. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1340> PMID: 33284680; PMCID: PMC 7932559.
5. URL: [https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/DN\\_4.pdf](https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/DN_4.pdf)
6. URL: <https://painmed.ru/wp-content/uploads/2020/03/PainDetect.pdf>
7. Zhao N., Xu J., Zhou Q., Li X., Chen J., Zhou J., et al. Application of the Ipswich Touch Test for diabetic peripheral neuropathy screening: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11 (10): e046966. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046966> PMID: 34607858; PMCID: PMC 8491285.
8. Moghtaderi A., Bakhsipour A., Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108 (5): 477–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.08.003> PMID: 16150538.
9. Brill V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*. 1999; 41 (suppl 1): 8–13. DOI: <https://doi.org/10.1159/000052074> PMID: 10023123.
10. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995; 38 (12): 1425–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00400603> PMID: 8786016.
11. Gur'eva I.V. Diabetic sensorimotor polyneuropathy – a holistic approach. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2022; 11 (4): 26–47. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-4-26-47> (in Russian)
12. Kakarlapudi Y., Kondabolu S., Tehseen Z., et al. Effect of metformin on vitamin B 12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and factors associated with it: a meta-analysis. *Cureus*. 2022; 14 (12): e32277. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.32277>
13. Bolieva L.Z., Bolotina L.V., Galstyan G.R., Drapkina O.M., Ekusheva E.V., Kaprin A.D., et al. Resolution of the Expert Council «Insufficiency/deficiency of vitamin B 12 in clinical practice». *Therapy*. 2023; 9 (1): 116–21. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.116-121> (in Russian)
14. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I., et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018; 46 (5): 1779–90. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060518756540>
15. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid: the Sydney trial. *Diabetes Care*. 2003; 26 (3): 770–6. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.770>
16. Garcia-Alcala H., Santos Vichido C.I., Islas Macedo S., et al. Treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading. *J Diabetes Res*. 2015; 2015: 189857. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/189857>
17. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 456279. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/456279>
18. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R., et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999; 16 (12): 1040–3. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x>
19. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006; 29 (11): 2365–70. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc06-1216>
20. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with  $\alpha$ -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications*. 2016; 30 (2): 350–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018>
21. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9): 2054–60. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc11-0503>
22. Grasso S., Bramanti V., Tomassoni D., et al. Effect of lipoic acid and glycerolphosphoryl-choline on astroglial cell proliferation and differentiation in primary culture. *J Neurosci Res*. 2014; 92 (1): 86–94. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.23289>
23. Lee W.Y., Orestes P., Latham J., et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. *J Neurosci*. 2009; 29 (30): 9500–9. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5803-08.2009>
24. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? *Neth J Med*. 2010; 68 (4): 158–62.
25. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H., et al.; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27 (7): 620–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1226>
26. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167 (4): 465–71. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0555>
27. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004; 21 (2): 114–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x>
28. Ziegler D., Tesfaye S., Spallone V., Gurieva I., Al Kaabi J., Mankovsky B., et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: international expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 186: 109063. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109063>

# Ятрогенный синдром Кушинга у пациента с ВИЧ-инфекцией



Халилулин Т.Р.,  
Мазус А.И.,  
Жиленкова А.С.

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом  
Департамента здравоохранения города Москвы, 105275, г. Москва,  
Российская Федерация

## Резюме

В клиническом наблюдении представлены случай ятрогенного синдрома Кушинга у пациента, получающего антиретровирусную терапию на основе ингибиторов протеазы, и обсуждение этиологии, патогенеза, дифференциальной диагностики и принципов ведения пациентов с подобным состоянием.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Сбор и обработка материала – Халилулин Т.Р.; написание текста – Халилулин Т.Р., Мазус А.И., Жиленкова А.С.; редактирование – Халилулин Т.Р., Мазус А.И., Жиленкова А.С.; утверждение окончательного варианта статьи – Халилулин Т.Р., Мазус А.И.

**Для цитирования:** Халилулин Т.Р., Мазус А.И., Жиленкова А.С. Ятрогенный синдром Кушинга у пациента с ВИЧ-инфекцией // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 1. С. 104–108. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-104-108>

**Статья поступила в редакцию** 08.10.2023. **Принята в печать** 06.02.2024.

## Ключевые слова:

ВИЧ-инфекция;  
синдром Кушинга;  
ингибиторы  
протеазы;  
лекарственные  
взаимодействия

## Iatrogenic Cushing's syndrome in HIV-infected patient

Khalilulin T.R., Mazus A.I.,  
Zhilenkova A.S.

Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS,  
Moscow Health Department, 105275, Moscow, Russian Federation

## Abstract

The clinical observation presents a case of iatrogenic Cushing's syndrome in HIV-infected patient receiving antiretroviral therapy based on protease inhibitors and discusses the etiology, pathogenesis, differential diagnosis and principles of managing such patients.

**Funding.** The study had no sponsor support.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution.** Collection and processing of the material – Khalilulin T.R.; writing of the text – Khalilulin T.R., Mazus A.I., Zhilenkova A.S.; approval of the final version of the manuscript – Khalilulin T.R., Mazus A.I.

**For citation:** Khalilulin T.R., Mazus A.I., Zhilenkova A.S. Iatrogenic Cushing's syndrome in HIV-infected patient. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2024; 13 (1): 104–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2024-13-1-104-108> (in Russian)

**Received** 08.10.2023. **Accepted** 06.02.2024.

## Keywords:

HIV infection;  
Cushing's syndrome;  
protease inhibitors;  
drug interactions

**П**роблема межлекарственных взаимодействий считается важным аспектом клинической практики врачей самых разных специальностей. Благодаря современному развитию медицины все больше заболеваний при отсутствии полного излечения возможно перевести в разряд хронических и медикаментозно контролируемых. В настоящее время инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) относится именно к подобному типу хронических заболеваний, и при должной приверженности антиретровирусной терапии (АРТ)

продолжительность и качество жизни пациентов сопоставимы с аналогичными параметрами у неинфицированных.

Появление современных антиретровирусных препаратов с более низким потенциалом лекарственных взаимодействий изменило распространенность и характер фармакологических взаимодействий, однако данная проблема не теряет своей актуальности. Стандартные схемы лечения ВИЧ-инфекции по-прежнему требуют применения нескольких антиретровирусных препаратов, которые могут вызывать лекарственные взаимо-



действия или быть их мишенью. Кроме того, ВИЧ-инфицированные пациенты живут дольше и часто имеют сопутствующие возрастные заболевания, требующие назначения пожизненной медикаментозной терапии. Данный аспект становится особенно важным в свете разработки и внедрения пролонгированных форм антиретровирусной терапии.

Несмотря на то что большинство лекарственных взаимодействий хорошо изучены и информация о них представлена в специализированной медицинской литературе, в инструкциях по применению лекарственных препаратов и в интернет-ресурсах, в том числе в виде онлайн-калькуляторов (например, на сайте Ливерпульского университета, <https://www.hiv-druginteractions.org>), данная информация редко учитывается при составлении лечебного плана для пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей патологией врачами первичного звена и другими специалистами, оказывающими медицинскую помощь этим пациентам.

Потенциальные последствия лекарственных взаимодействий включают повышенную токсичность и/или снижение эффективности антиретровирусных препаратов либо сопутствующей терапии. В основе фармакологических взаимодействий лежат общие пути биотрансформации ксенобиотиков в организме человека. Наиболее распространенный механизм, посредством которого происходят клинически важные лекарственные взаимодействия, – ингибирование или индукция ферментов семейства цитохрома P450 в гепатоцитах.

В клинической практике часто используются комбинации препаратов с ритонавиром или кобицистатом, которые применяются в качестве бустерирующего агента для ингибиторов протеазы или ингибиторов интегразы. Эти препараты считаются сильными ингибиторами печеночного фермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), конкуренция за который с другими антиретровирусными препаратами позволяет достичь более высоких плазменных концентраций последних. Такой подход помогает снизить нагрузку препаратами, увеличить интервал между дозами и улучшить приверженность лечению. Однако это же приводит к многочисленным лекарственным взаимодействиям с препаратами из других классов, включая ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы, антиаритмические средства и глюкокортикоиды (ГК) [1].

ГК принадлежат к группе часто применяемых препаратов с широким спектром показаний. К наиболее частым из них относятся интраназальные и ингаляционные ГК, используемые при аллергических заболеваниях слизистых оболочек и бронхообструктивном синдроме. Кроме этого, топическое применение ГК возможно при различных кожных заболеваниях, внутрисуставно, паравертебрально и эпидурально. Осуществляют введение ГК при остром и хроническом болевом синдроме. ГК применяют системно при ревматологических заболеваниях и в качестве патогенетического лечения «цитокинного шторма» при коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19, от англ. COronaVIrus Disease 2019).

ГК метаболизируются через систему цитохрома P450, что приводит к невысоким концентрациям в плазме и относительной безопасностью их применения в терапевтических дозах. Однако при дополнительном ингибировании фермента CYP3A4, в частности ингибиторами протеазы или кобицистатом, может

наблюдаться синдром гиперкортицизма. По данным литературы, к проявлениям экзогенного синдрома Кушинга у пациентов с ВИЧ-инфекцией, помимо характерного фенотипа, относятся артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, остеопороз, аваскулярный некроз, иммунодефицитные состояния с манифестацией оппортунистических инфекций, а также подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA axis) с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности и атрофии коры надпочечников [2–9].

В приведенном ниже клиническом примере наглядно представлены последствия межлекарственных взаимодействий ингибиторов протеазы ВИЧ и ГК, а также проведен дифференциальный диагноз синдрома Кушинга с липодистрофией (липогипертрофией) в рамках приема АРТ.

## Клиническое наблюдение

*Пациент В., 44 года, без вредных привычек, с ВИЧ-инфекцией, последние 13 лет принимающий АРТ, содержащую ингибитор протеазы ВИЧ (лопинавир/ритонавир), абакавир и ламивудин, ранее в течение 6 лет получал зидовудин. В анамнезе хронический гепатит С, успешно пролеченный в 2017 г. препаратами прямого противовирусного действия. В течение последних 2 лет пациент отмечал онемение в области задней поверхности правого бедра, в связи с чем обратился к неврологу в частной организации. Проведена паравертебральная блокада препаратами: триамцинолон 40 мг и гиалуронидаза 64 УЕ, через 3 нед проведено повторное введение триамцинолона в дозе 40 мг.*

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения чувства онемения. Однако через 2–3 нед после последней инъекции пациент отметил отечность в области щек, невозможность полностью запрокинуть голову назад, появление отеков в поясничной области и над коленными суставами. В связи с этим обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства. В общем анализе крови выявлены повышение гемоглобина (174 г/л), гематокрита (51,8%) и абсолютного количества базофилов ( $0,65 \times 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе сыворотки крови отмечалось повышение холестерина до 7,4 ммоль/л за счет всех фракций (триглицериды 1,9 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 5,46 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,75 ммоль/л), лактатдегидрогеназы (511,3 МЕ/л),  $\alpha$ -амилазы (121,4 МЕ/л) и ревматоидного фактора (18,3 МЕ/мл). Электрокардиограмма (ЭКГ) в пределах нормы. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены эхопризнаки диффузных изменений поджелудочной железы, уплотнение стенок желчного пузыря, наличие взвеси в полости желчного пузыря. Пациенту было рекомендовано обратиться к ревматологу.

Пациент консультирован в Научно-исследовательском институте ревматологии имени В.А. Насоновой. Маркеры аутоиммунных заболеваний – антитела к антигену Scl-70, антитела к ядерным антигенам (ANA), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (anti-CCP), антистрептолизин О и мочевая кислота были в пределах референсных значений. Таким образом, на момент осмотра клинико-лабораторных признаков системного или ревматологического заболева-

ния не выявлено. Диагностирован спондилоартроз шейного и поясничного отделов позвоночника с протрузиями дисков, полиневропатия, гиперхолестеринемия, рекомендованы курсовое лечение хондропротекторами, консультации терапевта и невролога.

При осмотре в поликлиническом отделении МГЦ СПИД обращали на себя внимание яркий румянец в области щек, угревая сыпь в височной области, распределение подкожной жировой клетчатки по кушингоидному типу [лунообразное лицо, «бизоний горб», отложение жира в области талии (объем талии – 87 см), над коленными суставами], увеличение массы тела на 3 кг в течение 2 мес. Гемодинамические показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений) в пределах нормальных значений. При лабораторном исследовании в общем анализе крови отмечалось некоторое повышение гемоглобина (172 г/л), гематокрита (46,8%) и абсолютного значения базофилов ( $0,02 \times 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе сыворотки крови сохранялась гиперхолестеринемия (7,6 ммоль/л), отмечалась нормализация уровня сывороточной амилазы. Данных за нарушение углеводного обмена не получено, гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин) и уровень кортизола – в пределах нормы. Иммунный статус: CD4<sup>+</sup> – 473 клетки/мкл (20%), CD8<sup>+</sup> – 1225 клеток/мкл (51%), иммунорегуляторный индекс 0,39. При УЗИ почек и надпочечников патологических изменений не выявлено. Типичная клиническая картина, анамнез приема ГК пролонгированного действия на фоне ингибиторов протеазы ВИЧ заставили заподозрить ятрогенный синдром Кушинга.

Проведена замена схемы антиретровирусной терапии на битерапию (долутеграви́р, ламивудин), имеющую минимальный потенциал клинически значимых лекарственных взаимодействий. Рекомендована консультация эндокринолога. Пациент консультирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где перераспределение жировой ткани было расценено как результат приема ГК на фоне ингибиторов протеазы ВИЧ. Рекомендовано динамическое наблюдение эндокринологом. Через 3 мес после появления кушингоидного фенотипа пациент отметил положительную динамику в виде уменьшения перераспределения подкожного жира в области лица. Через 6 мес кушингоидный фенотип полностью регрессировал.

## Обсуждение

При обсуждении данного клинического случая проводилась дифференциальная диагностика между экзогенным кушингоидным синдромом и липогипертрофией на фоне совместного приема ГК и ритонавира в рамках липодистрофии у пациента с длительным анамнезом приема ингибитора протеазы и зидовудина. Эти два состояния имеют ряд общих проявлений, таких как увеличение массы тела, центральный тип ожирения, дорсоцервикальное перераспределение жировой ткани. Однако наличие таких характерных симптомов, как «лунообразное лицо», яркая гиперемия щек, угревая сыпь, в совокупности с лекарственным анамнезом и регрессом перераспределения жировой ткани после коррекции схемы АРТ и запрета повторного использования триамцинолона позволяют с высокой долей достоверности говорить об эффектах избыточной концентрации экзогенных ГК в плазме крови. Причиной выявленного

нормального значения сывороточного кортизола, вероятней всего, стал длительный период, прошедший после введения триамцинолона. Тест стимуляции адренокортикотропным гормоном не проводился. В таблице представлена сравнительная характеристика синдрома Кушинга и липогипертрофии [10, 11].

Диагностика ятрогенного синдрома Кушинга и вторичной надпочечниковой недостаточности у ВИЧ-инфицированных пациентов считается трудной задачей, так как клиническая картина может имитировать другие связанные с ВИЧ-инфекцией заболевания, такие как оппортунистические инфекции (цитомегаловирусная и микобактериальная инфекции), злокачественные новообразования (неходжкинская лимфома и саркома Капоши), липодистрофию и прогрессирование основного заболевания [12]. Важно отметить, что прием таких сопутствующих противомикробных препаратов, как макролиды и азолы, которые относятся к сильным ингибиторам фермента СYP3A4, может пролонгировать или усугублять клинические проявления синдрома Кушинга на фоне приема ГК. Поскольку пациенты часто не сообщают об использовании ГК, особенно если лечение проводилось в течение короткого периода времени и специалистами другого профиля, детальное выяснение лекарственного анамнеза играет ключевую роль при постановке правильного диагноза. Также рекомендовано определение уровня эндогенного кортизола и проведение теста стимуляции адренокортикотропного гормона для исключения угнетения функции надпочечников.

Риск развития ятрогенного синдрома Кушинга на фоне приема ритонавира зависит от многих факторов. Он выше при системном применении ГК и ниже при ингаляционном или топическом их использовании. Чаше побочные эффекты вызывают препараты длительного действия и выведения, такие как триамцинолон, бетаметазон и дексаметазон, а также повторное и длительное использование ГК. Однако надо помнить, что даже однократное применение ГК на фоне ингибиторов протеазы может привести к развитию нежелательных явлений [2, 5, 6, 9, 13].

Триамцинолона ацетонид обычно быстро метаболизируется с предполагаемым периодом полувыведения 2–3 ч, однако, по данным R. Ramanathan [14], период полувыведения триамцинолона после двух эпидуральных инъекций на фоне ритонавиросодержащей схемы может увеличиваться как минимум в 170 раз, что и приводит к клинической манифестации гиперкортицизма. Сообщалось, что время до развития симптомов после инъекции триамцинолона составляет от 1 нед до 5 мес [15]. При развитии индуцированного триамцинолоном синдрома Кушинга ведущими симптомами обычно бывают увеличение массы тела и кушингоидные изменения лица.

В настоящее время нет конкретных руководств по лечению ятрогенного синдрома Кушинга и вторичной недостаточности надпочечников по отношению к лекарственным взаимодействиям ритонавира и ГК. Наряду с симптоматическим лечением рекомендуют прекратить прием всех ГК, провести замену ритонавира на режим, не содержащий ингибиторы протеазы и кобицистат, провести тщательный обзор лекарств, принимаемых пациентом, чтобы исключить любые другие сильнодействующие ингибиторы фермента СYP3A4, которые могут конкурировать с метаболизмом синтетических ГК. При выявлении надпочечниковой недостаточности показана заместительная терапия ГК.

## Дифференциальная диагностика ятрогенного синдрома Кушинга и липогипертрофии на фоне антиретровирусной терапии

Показатель	Ятрогенный синдром Кушинга	Липогипертрофия в рамках липодистрофии
Общий осмотр	Гиперемия лица, элементы угревой сыпи, багровые стрии	Нехарактерно
Локализация жировой ткани	Лицо («лунообразное лицо»), шея («бизоний горб»), живот	Живот, шея («бизоний горб»), грудные/молочные железы
Этиология	Прием ГК, особенно фторированных форм с замедленным выведением (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон)	Возможно, прием ингибиторов протеазы (в рамках АРТ), особенно индинавир, атазанавир, дарунавир и некоторые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, но взаимосвязь не доказана
Специфическая диагностика	Снижение уровней кортизола и адренкортикотропного гормона непосредственно после введения ГК, в динамике возможна нормализация показателей, иногда развитие вторичной надпочечниковой недостаточности (даже после единичной инъекции)	Отсутствует
Обратимость симптоматики при отмене провоцирующего агента	Потенциально обратимо	Отсутствуют достоверные клинические доказательства обратимости липогипертрофии при смене схемы АРТ

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

У большинства пациентов, описанных в литературе, наблюдалось спонтанное исчезновение симптомов и восстановление НРА оси в течение нескольких месяцев (в диапазоне от 2 до 8 мес) в зависимости от тяжести начальных проявлений и дозы триамцинолона. Некоторым пациентам потребовалась заместительная терапия гидрокортизоном на этапе восстановления.

Стратегия снижения риска межлекарственных взаимодействий включает минимизацию количества назначаемых препаратов, регулярную переоценку текущей терапии, рассмотрение немедикаментозных вариантов лечения, мониторинг признаков и симптомов токсичности и эффективности, корректировку доз препаратов по показаниям и при необходимости коррекцию времени приема лекарственных средств. Также необходимо более широкое использование современных антиретровирусных препаратов, имеющих минимальный потенциал лекарственных взаимодействий, таких

как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы II поколения и ингибиторы интегразы.

Необходимо дополнительно информировать врачей, фармацевтов и других медицинских работников о рисках, связанных с таким взаимодействием лекарственных средств с предоставлением им альтернативных вариантов лечения и ресурсов для ведения пациентов.

## Заключение

Проблема межлекарственных взаимодействий сохраняет свою актуальность в клинической практике врачей разных специальностей. ВИЧ-инфицированные, получающие АРТ, относятся к особой группе пациентов, у которых выбор терапии сопутствующих заболеваний требует высокой осведомленности и осторожности.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Халилулин Тимур Ренатович (Timur R. Khalilulin)\*** – кандидат медицинских наук, врач-терапевт поликлинического отделения МГЦ СПИД, Москва, Российская Федерация

E-mail: doctrk@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1225-1507>

**Мазус Алексей Израилевич (Alexey I. Mazus)** – доктор медицинских наук, руководитель МГЦ СПИД, главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Минздрава России и Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

E-mail: aids@spid.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2581-1443>

**Жиленкова Александра Сергеевна (Aleksandra S. Zhilenkova)** – врач-инфекционист научно-клинического отдела МГЦ СПИД, Москва, Российская Федерация

E-mail: o.zhilenkova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8139-4061>

\* Автор для корреспонденции.

1. Hull M.W., Montaner J.S.G. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med.* 2011; 43 (5): 375–88. DOI: <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.572905>
2. Mahlab-Guri K., Asher I., Gradstein S., Zung A., Radian-Sade S., Elbirt D., et al. Inhaled fluticasone causes iatrogenic Cushing's syndrome in patients treated with ritonavir. *J Asthma.* 2011; 48 (8): 860–3. DOI: <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.606580>
3. Epperla N., McKiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *Springerplus.* 2015; 4 (1): 455. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1218-x>
4. Saberi P., Phengrasamy T., Nguyen D.P. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med.* 2013; 14 (9): 519–29. DOI: <https://doi.org/10.1111/hiv.12039>
5. Pollett S., Graves B., Richards B., MacLeod C. Avascular necrosis in a HIV patient receiving ritonavir and inhaled fluticasone. *Int J STD AIDS.* 2014; 25 (6): 458–60. DOI: <https://doi.org/10.1177/0956462413513747>
6. Alidoost M., Conte G.A., Agarwal K., Carson M.P., Lann D., Marchesani D. Iatrogenic Cushing's syndrome following intra-articular triamcinolone injection in an HIV-infected patient on cobicistat presenting as a pulmonary embolism: case report and literature review. *Int Med Case Rep J.* 2020; 13: 229–35. DOI: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S254461>
7. Dubrocq G., Estrada A., Kelly S., Rakhmanina N. Acute development of Cushing syndrome in an HIV-infected child on atazanavir/ritonavir based antiretroviral therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017: 17-0076. DOI: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0076>
8. Song Y., Schroeder J.R., Bush L.M. Iatrogenic Cushing syndrome and secondary adrenal insufficiency related to concomitant triamcinolone and ritonavir administration: a case report and review. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2014; 13 (6): 511–4. DOI: <https://doi.org/10.1177/2325957413488187>
9. Yombi J.C., Maiter D., Belkhir L., Nzeusseu A., Vandercam B. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetonide in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol.* 2008; 27 (suppl 2): 79–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-008-1022-x>
10. Alikhani A., Morin H., Matte S., Alikhani P., Tremblay C., Durand M. Association between lipodystrophy and length of exposure to ARTs in adult HIV-1 infected patients in Montreal. *BMC Infect Dis.* 2019; 19 (1): 820. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4446-9>
11. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services, 2019.
12. Bons J., Moreau L., Lefebvre H. Adrenal disorders in human immunodeficiency virus (HIV) infected patients. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013; 74 (5–6): 508–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.09.002>
13. Sukhumthamarat W., Putthapibin P., Sriphrapradang C. Local injection of triamcinolone acetonide: a forgotten aetiology of Cushing's syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11 (6): OR 01–2. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/27238.10091>
14. Ramanathan R., Pau A.K., Busse K.H., Zemska M., Nieman L., Kwan R., et al. Iatrogenic Cushing syndrome after epidural triamcinolone injections in an HIV type 1-infected patient receiving therapy with ritonavir-lopinavir. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (12): e97–9. DOI: <https://doi.org/10.1086/593314>
15. Jakeman B., Conklin J., Bouchonville M., Thornton K. Iatrogenic Cushing's syndrome after triamcinolone plus ritonavir-boosted atazanavir. *J Am Pharm Assoc.* (2003). 2015; 55 (2): 193–7. DOI: <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2015.14114>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, СОБРАННЫХ ИЗ ТКАНИ ПУПОВИНЫ, В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ОЦЕНИВАЕМАЯ С ПОМОЩЬЮ РЕТРОСПЕКТИВНОГО НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ

DOI: <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad060>

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), выделенные из пуповины, оказались многообещающей стратегией лечения диабета, а время в целевом диапазоне (time in range – TIR) – новый показатель гликемического контроля, связанный с осложнениями диабета. Для дальнейшей оценки терапевтического эффекта МСК пуповины на TIR было проведено исследование фазы II, изучающее эффективность МСК пуповины у взрослых в Китае с сахарным диабетом 2-го типа, оцениваемую с помощью ретроспективного непрерывного мониторинга глюкозы. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 73 пациента были рандомизированы для внутривенной инфузии МСК пуповины ( $n=37$ ) либо плацебо ( $n=36$ ) 3 раза с 4-недельными интервалами и находились под наблюдением в течение 48 нед. Первичной конечной точкой были изменения TIR и гликированного гемоглобина (HbA1c). Показатели TIR и HbA1c значительно улучшились в группах МСК и плацебо после 48 нед терапии по сравнению с исходным уровнем. По сравнению с группой плацебо в группе МСК наблюдались более выраженные изменения через 9 и 48 нед от исходного уровня в отношении TIR (26,54 против 15,84 и 21,36 против 6,32) и HbA1c (-1,79 против -0,96 и -1,36 против -0,51). В группе МСК больше пациентов достигли TIR  $\geq 70\%$  и HbA1c  $< 7\%$  через 9 и 48 нед, чем в группе плацебо (59,5 против 27,8% и 43,2 против 11,1%). Площадь под фармакокинетической кривой для С-пептида была независимым фактором риска, связанным с эффективностью лечения сахарного диабета 2-го типа при лечении МСК пуповины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что внутривенное введение МСК пуповины является эффективным подходом для улучшения TIR.

© Автор(-ы), 2023. Опубликовано Oxford University Press.

### Ключевые слова:

вариабельность гликемии; гликированный гемоглобин A1c; время в целевом диапазоне; сахарный диабет 2-го типа; мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из пуповины

### Источник:

Zang L., Li Y., Hao H., Liu J., Zhang Q., Gao F., et al. Efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of type 2 diabetes assessed by retrospective continuous glucose monitoring. *Stem Cells Transl Med.* 2023; 12 (12): 775–82.

PMID: 37738447.

PMCID: PMC10726406.

## ИНСУЛИН АСПАРТ СВЕРХБЫСТРОГО ДЕЙСТВИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ИНСУЛИНОМ АСПАРТ УЛЬТРАКОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ИЛИ 2 ТИПА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ (CopenFast): ОТКРЫТОЕ ОДНОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00236-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00236-X)

Инсулин аспарт сверхбыстрого действия считается безопасным препаратом для применения во время беременности и грудного вскармливания, однако его безопасность в рассматриваемой популяции ранее не оценивалась.

**Цель** исследования – оценить влияние сверхбыстрого инсулина аспарт по сравнению с инсулином аспарт на рост плода у женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го или 2-го типа во время беременности и после родов.

**Материал и методы.** Открытое одноцентровое исследование превосходства было проведено в государственной больнице Rigshospitalet (Копенгаген, Дания). Участницы в возрасте 18 лет и старше с СД 1-го или 2-го типа были стратифицированы по типу диабета и схеме инсулинотерапии (многократные ежедневные инъекции или инсулиновая помпа), рандомизированы 1:1 в группы назначения инсулинотерапии сверхбыстрым инсулином аспарт либо ультракоротким инсулином аспарт на сроке гестации от 8 нед и 0 дней (от 8<sup>00</sup>) до 13<sup>+6</sup> нед (наблюдались в дальнейшем до 3 мес после родов). Первичной конечной точкой был индекс стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) массы тела ребенка при рождении. Вторичные точки включали уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), а также исходы для матери и плода у всех участников исследования.

**Результаты.** С 11 ноября 2019 г. по 10 мая 2022 г. 109 участниц были включены в группу сверхбыстрого инсулина аспарт, и 107 – в группу ультракороткого инсулина аспарт. Данные о первичных конечных точках были доступны у 203 (94%) из 216 участниц. Ни одна из участниц не прекратила лечение в период проведения исследования. Средний показатель SDS массы тела

### Источник:

Nørgaard S.K., Sjøholm J.C., Mathiesen E.R., Nørgaard K., Clausen T.D., Holmager P., et al. Faster-acting insulin aspart versus insulin aspart in the treatment of type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and post-delivery (CopenFast): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023; 11 (11): 811–21.

PMID: 37804858.

при рождении составил 1,0 (стандартное отклонение, С0,– 1,4) в группе сверхбыстрого инсулина аспарт по сравнению с 1,2 (1,3) в группе ультракороткого инсулина аспарт; расчетная разница между группами лечения составила -0,22 (от -0,58 до 0,14);  $p=0,23$ . На 33-й неделе беременности среднее значение HbA1c составляло 42 ммоль/моль [С0 6 ммоль/моль; 6,0% (С0 0,9%)] против 43 ммоль/моль [С0 7 ммоль/моль; 6,1% (С0 1,2%)]; расчетная разница в лечении составила -1,01 (от -2,86 до 0,83),  $p=0,28$ . Никаких дополнительных проблем с безопасностью при использовании сверхбыстрого инсулина аспарт по сравнению с ультракоротким инсулином аспарт не выявлено.

**Заключение.** Лечение сверхбыстрым инсулином аспарт привело к схожим показателям роста плода и уровня HbA1c, как и на фоне лечения ультракоротким инсулином аспарт у женщин с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа. Сверхбыстрый инсулин аспарт можно использовать у женщин с СД 1-го или 2-го типа во время беременности и после родов без каких-либо дополнительных проблем с безопасностью.

Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, NCT03770767.

**Финансирование.** Ново Нордиск.

© Elsevier Ltd., 2023. Все права защищены.

## МЕТАБОЛОМНЫЙ АНАЛИЗ ОБРАЗЦОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИПРАГЛИФЛОЗИНОМ И МЕТФОРМИНОМ У ЯПОНСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗЬ С УМЕНЬШЕНИЕМ ВИСЦЕРАЛЬНОГО ЖИРА

DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2884>

### Ключевые слова:

ингибитор натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа; ипраглифлозин; метаболом; метформин; висцеральный жир

### Источник:

Tsukagoshi-Yamaguchi A., Koshizaka M., Ishibashi R., Ishikawa K., Ishikawa T., Shoji M., et al. Metabolomic analysis of serum samples from a clinical study on ipragliflozin and metformin treatment in Japanese patients with type 2 diabetes: Exploring human metabolites associated with visceral fat reduction. *Pharmacotherapy*. 2023; 43 (12): 1317–26.

PMID: 37772313.

**Цель** исследования – в предыдущем исследовании сравнивались эффекты метформина и ипраглифлозина, ингибитора натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа. Результаты исследования показали, что ипраглифлозин снижает содержание висцерального жира на 12%; однако основной механизм был неясен. Таким образом, данный субанализ направлен на сравнение метаболомических изменений, связанных с действием ипраглифлозина и метформина, которые могут способствовать их биологическим эффектам.

**Дизайн.** Проведен субанализ рандомизированного контролируемого исследования.

**Место проведения.** Больница Университета Тиба и 10 больниц в Японии.

**Пациенты.** 15 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в группе ипраглифлозина и 15 пациентов с СД 2-го типа в группе метформина со схожими характеристиками, такими как возраст, пол, исходный уровень гликированного гемоглобина (A1c), исходный уровень площади висцерально-жировой ткани, статус курения и сопутствующее лечение.

**Вмешательства.** Назначали ипраглифлозин 50 мг либо метформин 1000 мг в день.

**Измерения.** Клинические данные были повторно проанализированы; метаболомный анализ образцов сыворотки, собранных исходно и через 24 нед после терапии, проводился с использованием капиллярного электрофореза с времяпролетным масс-спектрометром.

**Основные результаты.** Уменьшение средней площади висцерально-жировой ткани после 24 нед лечения было значительно более выраженным ( $p=0,002$ ) в группе ипраглифлозина (-19,8%), чем в группе метформина (-2,5%), как и площадь подкожного жира и масса тела. Уровни A1c и глюкозы в крови снизились в обеих группах. Уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты и триглицеридов снизились в группе ипраглифлозина. Уровень липопротеинов низкой плотности снизился в группе метформина. После назначения ипраглифлозина уровни N 2-фенилацетилглутамин, инозина, гуанозина и 1-метиладенозина повышались, тогда как уровни галактозамина, глюкозамина, 11-аминоундекановой кислоты, морфолина и холина снижались. После терапии метформином уровни метформина, гипотаурина, метионина, метил-2-оксвалериановой кислоты, 3-нитротирозина и циклогексиламина повышались, тогда как уровни цитруллин, октановой кислоты, индол-3-ацетальдегида и гексановой кислоты снижались.

**Заключение.** В группе ипраглифлозина были выявлены метаболиты, которые могут влиять на снижение висцерального жира. Для дальнейшего выяснения основных механизмов необходимы дальнейшие исследования.

© 2023 Pharmacotherapy Publications, Inc.

## АНАЛОГИ ИНСУЛИНА В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНЕНИЯ К МЕТФОРМИНУ ПОСЛЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА УДЛИНЯЮТ ДИАСТОЛУ. ИССЛЕДОВАНИЕ INSUVASC («РЕЖИМЫ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА»)

DOI: <https://doi.org/10.23736/S 2724-5683.23.06139-2>

Известно, что аналоги инсулина ультракороткого действия снижают артериальную ригидность. Комбинация метформина с инсулином представляет собой широко используемую терапевтическую стратегию при диабете. Было сделано предположение о том, что лечение пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) инсулином длительного действия, ультракороткого действия или в режиме базально-болюсной терапии в качестве дополнения к метформину обеспечит дополнительное снижение артериальной ригидности.

**Материал и методы.** Исследование INSUVASC представляет собой пилотное рандомизированное открытое исследование с участием 3 групп, в котором приняли участие 42 пациента с СД2 после первичной неэффективной пероральной сахароснижающей терапии. Измерения артериальной ригидности проводили натощак и после стандартизированного завтрака. Во время первого визита (B1) предварительной рандомизации участники для выполнения исследования принимали только метформин. Те же исследования были проведены через 4 нед инсулинотерапии во время второго визита (B2).

**Результаты.** Для окончательного анализа были доступны данные по 40 пациентам со средним возрастом  $53,6 \pm 9,7$  года и средней продолжительностью диабета  $10,6 \pm 5,6$  года. Среди них данные 21 (52,5%) женщины, 18 (45%) пациентов с артериальной гипертензией и 17 (42,5%) пациентов с дислипидемией. После инсулинотерапии метаболический контроль сопровождался снижением окислительного стресса и улучшением функций эндотелия, увеличением постпрандиальной продолжительности диастолы и снижением жесткости периферических артерий, улучшением соотношения постпрандиального пульсового давления и увеличением периода изгнания. У пациентов с гипертонической болезнью инсулинотерапия показала положительный эффект за счет уменьшения скорости распространения пульсовой волны и улучшения времени распространения отраженной волны.

**Заключение.** Кратковременная инсулинотерапия, назначенная в дополнение к метформину, улучшила показатели перфузии миокарда. Более того, терапия инсулином у пациентов с гипертонической болезнью улучшает гемодинамику в крупных артериях.

### Источник:

Fysekidis M., Cosson E., Sabouret P., Takbou K., Sutton A., Charnaux N., et al. Insulin analogs as an add-on to metformin after failure to oral treatment in type 2 diabetic patients increase diastole duration. The INSULin Regimens and VASCular Functions (INSUVASC) study. *Minerva Cardiol Angiol.* 2023; 71 (6): 659–72.

PMID: 37405711.

## УЛУЧШЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЛЕШ-МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ПОВЫШЕНИЕМ УРОВНЯ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИН: POST-HOC АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2023.09.009>

**Цели.** В ранее опубликованном авторами рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не получавших инсулин, использование флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ) улучшило показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), и это улучшение сохранялось после прекращения мониторинга глюкозы. В данном post-hoc анализе авторы изучили данные исследования, чтобы определить факторы, влияющие на эффективность ФМГ.

**Материал и методы.** Были проанализированы данные 48 из 49 участников группы ФМГ, завершивших исследование, чтобы уточнить изменения различных параметров и факторов, связанных с улучшением уровня HbA1c при использовании ФМГ.

**Результаты.** Анализ данных ФМГ в течение 12-недельного периода его проведения показал, что средние уровни глюкозы в крови за 1 нед значительно снизились уже через 1 нед по сравнению с исходными значениями, и это снижение продолжалось в течение 12 нед. Улучшение

### Ключевые слова:

флеш-мониторинг глюкозы; сахарный диабет 2-го типа

### Источник:

Hayase A., Onoue T., Kobayashi T., Wada E., Handa T., Kinoshita T., et al. Improved glycemic control after the use of flash glucose monitoring accompanied by improved treatment satisfaction in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Prim Care Diabetes.* 2023; 17 (6): 575–80.

PMID: 37821263.

показателя «готовность продолжать текущее лечение» в опроснике уровня удовлетворенности лечением диабета было статистически значимо связано с улучшением уровня HbA1c через 12 нед ( $p=0,009$ ) и 24 нед ( $p=0,012$ ).

**Заключение.** Гликемический контроль улучшился вскоре после начала ФМГ, что сопровождалось повышением удовлетворенности лечением с продолжением текущего лечения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не получавших инсулин.

© 2023 Авторы. Опубликовано Elsevier Ltd. Все права защищены.

## РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОНИЧЕСКОГО УСТРОЙСТВА ПОДАЧИ ИНСУЛИНА iLET ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУКОВИСЦИДОЗ-ЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-1411>

### Источник:

Sherwood J.S., Castellanos L.E., O'Connor M.Y., Balliro C.A., Hillard M.A., Gaston S.G., et al. Randomized Trial of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas for the Treatment of Cystic Fibrosis- Related Diabetes. *Diabetes Care*. 2024; 47 (1): 101–8.

PMID: 37874987.

PMCID: PMC10733649.

**Цель.** Муковисцидоз-зависимый сахарный диабет (МЗСД) поражает до 50% взрослых с муковисцидозом и значительно увеличивает тяжесть заболевания и терапевтическую нагрузку. Авторы оценили безопасность и эффективность автоматизированной системы подачи инсулина с помощью бионической поджелудочной железы iLet у взрослых с МЗСД в одноцентровом открытом перекрестном исследовании случайного порядка.

**Дизайн и методы исследования.** 20 участников с МЗСД были в произвольном порядке распределены на 14 дней в группу терапии с помощью бионического устройства подачи инсулина либо в группу стандартной терапии. Никаких ограничений в диете и уровне активности не было. Первичной конечной точкой был процент времени в целевом диапазоне 70–180 мг/дл [время в целевом диапазоне (time in range, TIR)] на 3–14-й дни в каждой группе. Вторичные конечные точки включали средний уровень глюкозы по данным непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и процент времени нахождения уровня глюкозы <54 мг/дл.

**Результаты.** TIR было значительно выше в группе бионического устройства, чем в группе стандартной терапии ( $75\pm 11$  против  $62\pm 22\%$ ,  $p=0,001$ ). Средний уровень глюкозы по данным НМГ был ниже в группе бионического устройства, чем в группе стандартной терапии ( $150\pm 19$  против  $171\pm 45$  мг/дл,  $p=0,007$ ). Не выявлено значительной разницы в процентах времени нахождения уровня глюкозы <54 мг/дл (0,27 против 0,36%,  $p=1,0$ ), хотя эпизодов симптоматической гипогликемии, отмеченных со слов пациентов, было больше в группе бионического устройства, чем в группе стандартной терапии (0,7 против 0,4 медианного эпизода в день,  $p=0,01$ ). Ни в одной из групп не было зарегистрировано эпизодов диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии.

**Заключение.** При применении бионического устройства подачи инсулина у взрослых с МЗСД улучшился гликемический контроль без учащения гипогликемий по НМГ по сравнению с результатами стандартной терапии. Это позволяет сделать предположение о том, что применение данного устройства может быть важным терапевтическим вариантом для рассматриваемой группы пациентов.

© 2023 Американская диабетическая ассоциация.

### Ключевые слова:

базальный инсулин; функция  $\beta$ -клеток; гипогликемия; инсулинотерапия; рандомизированное исследование; сахарный диабет 2-го типа

## ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛЬНЫМ ИНСУЛИНОМ ГЛАРГИН В ДОЗЕ 300 И 100 ЕД/МЛ ПРИ НЕДАВНО ВЫДЕЛЕННЫХ ПОДТИПАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: POST-НОС АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ EDITION 3

DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15336>

**Цель** – сравнить эффекты лечения базальным инсулином гларгин в дозе 300 ЕД/мл (ИГлар-300) и 100 ЕД/мл (ИГлар-100) при недавно выделенных подтипах сахарного диабета 2-го типа.

**Материал и методы.** Участники исследования EDITION 3, которым ранее не назначалась инсулинотерапия ( $n=858$ ), были распределены по подтипам: «умеренный возрастной диабет» (Mild Age-Related Diabetes, MARD), «умеренный диабет, связанный с ожирением» (Mild Obesity Diabetes, MOD), «тяжелый инсулинорезистентный диабет» (Severe Insulin Resistant Diabetes, SIRD) и «тяжелый инсулиндефицитный диабет» (Severe Insulin Deficient Diabetes, SIDD). Ключевые параметры анализировались исходно и через 26 нед.



**Результаты.** Все участники были распределены в группы соответственно подтипам: MOD 56,1% ( $n=481$ ), SIDD 22,1% ( $n=190$ ), MARD 18,2% ( $n=156$ ) и SIRD 3,0% ( $n=26$ ). В группах MARD и MOD через 26 нед инсулинотерапии гликированный гемоглобин (HbA1c) и глюкоза в плазме натощак (ГПН) сопоставимо снизились на 16–19 и 1,4–1,7 ммоль/л соответственно. В группе SIDD наблюдались самые высокие уровни HbA1c и ГПН (80–83/11,1–11,4 ммоль/л), а снижение как HbA1c, так и ГПН было более выраженным при терапии ИГлар-100, чем при терапии ИГлар-300 (-18 против -15 ммоль/моль и -1,6 против -1,3 ммоль/л соответственно; в каждом случае  $p=0,03$ ). В группе SIDD, несмотря на получение самых высоких доз базального инсулина, снижение HbA1c (57–60 ммоль/моль/7,3–7,6%) на 26-й неделе было субоптимальным. В группах MOD и SIDD выявлена меньшая частота выявления легких ночных гипогликемий при применении ИГлар-300 [отношение шансов (ОШ) 0,59; 95% доверительные интервалы (ДИ) 0,36–0,97; ОШ 0,49; 95% ДИ 0,24–0,99]. Кроме того, в группе SIDD при применении ИГлар-300 возникало меньше эпизодов гипогликемий средней степени тяжести в любое время суток (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,13–0,77).

**Заключение.** Оба препарата инсулина дают сопоставимые результаты при лечении сахарного диабета 2-го типа разных подтипов, но в группе SIDD требуется добавление дополнительной терапии к базальному инсулину для достижения целевых показателей гликемии.

© 2023 Авторы. «Диабет, ожирение и метаболизм», опубликованное John Wiley & Sons Ltd.

**Источник:**

Landgraf W., Owens D.R., Frier B.M., Bolli G.B. Treatment responses to basal insulin glargine 300 U/ml and glargine 100 U/ml in newly defined subphenotypes of type 2 diabetes: A post hoc analysis of the EDITION 3 randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26 (2): 503–11.

**PMID:** 37860918.

## ВЛИЯНИЕ ПОДСЧЕТА КОЛИЧЕСТВА ШАГОВ НА КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ: ВТОРИЧНЫЙ АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: <https://doi.org/10.3233/SHTI231025>

Несмотря на то что ходьба доказала свою эффективность в отношении контроля гликемии, пациентам с трудом удается достичь ежедневных целей по количеству шагов. В данном вторичном анализе исследовалось влияние приверженности к измерению количества шагов на гликемический контроль. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа из 8 больниц Японии приняли участие в 12-месячном рандомизированном контролируемом исследовании. Группа вмешательства получила DialBetesPlus – систему самоконтроля, которая позволяла пациентам отслеживать количество шагов с помощью шагомера. Мы разделили группу вмешательства на 2 подгруппы в зависимости от того, увеличивалась или уменьшалась частота ежедневного подсчета шагов (процент дней с использованием шагомера) в течение последних 3 мес вмешательства (10–12-й месяцы) по сравнению с первыми 3 мес вмешательства (1–3-й месяцы). У пациентов со сниженной частотой измерений наблюдалось ухудшение контроля гликемии: межгрупповое различие по уровню изменения HbA1c составило 0,516% ( $p=0,012$ ). Авторы пришли к выводу о том, что подсчет количества шагов может привести к улучшению гликемического профиля.

**Ключевые слова:**

шагомер; диабет; контроль гликемии; мобильное здравоохранение; подсчет шагов

**Источник:**

Saito R., Sze W.T., Waki K., Enomoto S., Yamauchi T., Nangaku M., Ohe K. Effect of step count measurement on glycemic control: Secondary Analysis of a randomized controlled trial. *Stud Health Technol Inform.* 2024; 310: 549–53.

**PMID:** 38269869.

## ПРОДОЛЖЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ТИРЗЕПАТИДОМ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ДОСТИГНУТОЙ МАССЫ ТЕЛА У ВЗРОСЛЫХ С ОЖИРЕНИЕМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SURMOUNT-4

DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.24945>

Эффект от продолжения лечения тирзепатидом для поддержания сниженной массы тела неизвестен.

**Цель** – оценить влияние тирзепатида в сочетании с диетой и физической активностью на поддержание снижения массы тела.

**Дизайн, условия и участники.** Выполнено рандомизированное клиническое исследование фазы 3 с отменой препарата (в 70 центрах в 4 странах) с 36-недельным открытым вводным периодом терапии тирзепатидом, за которым следует 52-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В исследовании приняли участие взрослые с индексом массы тела  $\geq 30$  или  $\geq 27$  с осложнениями, связанными с избыточной массой тела либо ожирением, исключая диабет.

**Источник:**

Aronne L.J., Sattar N., Horn D.B., Bays H.E., Wharton S., Lin W.Y., et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: The SURMOUNT-4 randomized clinical trial. JAMA. 2024; 331 (1): 38–48.

**PMID:** 38078870.

**PMCID:** PMC10714284.

**Вмешательства.** Участники ( $n=783$ ), включенные в открытый вводный период, получали максимально переносимую дозу (10 или 15 мг) тирзепатида 1 раз в неделю подкожно в течение 36 нед. На 36-й неделе 670 участников были рандомизированы (1:1) для продолжения терапии тирзепатидом ( $n=335$ ) или перехода на плацебо ( $n=335$ ) в течение 52 нед.

**Основные результаты и показатели.** Первичной конечной точкой было среднее процентное изменение массы с 36-й недели (рандомизация) по 88-ю неделю. Вторичные конечные точки включали долю участников на 88-й неделе, которые сохранили по меньшей мере 80% достигнутой массы тела в течение вводного периода.

**Результаты.** У участников [ $n=670$ ; средний возраст 48 лет; 473 (71%) женщины; средняя масса тела 107,3 кг], завершивших 36-недельный вводный период, масса тела в среднем снизилась на 20,9%. Среднее процентное изменение массы тела с 36 по 88-ю неделю составило -5,5% в группе тирзепатида по сравнению с 14,0% в группе плацебо [разница -19,4% (95% доверительный интервал (ДИ) от -21,2 до -17,7%);  $p<0,001$ ]. В целом 300 (89,5%) участников, получавших тирзепатид в течение 88 нед, сохранили по меньшей мере 80% сниженной массы тела во время вводного периода по сравнению с 16,6% из группы плацебо ( $p<0,001$ ). Общее среднее снижение массы тела с 0-й по 88-ю неделю составило 25,3% для группы приема тирзепатида и 9,9% для группы плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были в основном легкие и умеренные желудочно-кишечные события, которые чаще возникали при приеме тирзепатида, чем при приеме плацебо.

**Заключение.** У участников с ожирением или избыточной массой тела отмена тирзепатида приводила к значительному восстановлению потерянной массы тела, тогда как продолжение лечения сохраняло и увеличивало первоначальное снижение массы тела.

**Регистрационные данные исследования:** ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT04660643.

**Ключевые слова:**

средиземноморская диета; расширенный липидный профиль; преципитация липопротеинов; метаболический синдром; липидный профиль с использованием ядерного магнитного резонанса; липопротеины низкой плотности

**Источник:**

Candás-Estébanez B., Fernández-Cidón B., Corbella E., Tebé C., Fanlo-Maresma M., Esteve-Luque V., et al. The impact of the mediterranean diet and lifestyle intervention on lipoprotein subclass profiles among metabolic syndrome patients: findings of a randomized controlled trial. Int J Mol Sci. 2024; 25 (2): 1338.

**PMID:** 38279337.

**PMCID:** PMC10817060.

## ВЛИЯНИЕ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЫ И ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ФРАКЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021338>

Метаболический синдром (МС) связан с изменениями структуры и функции липопротеинов, которые можно отследить с помощью тестирования расширенного липидного профиля (advanced lipoprotein testing – ADLT). Влияние средиземноморской диеты (СрД) и снижения массы тела на фракции липопротеинов мало изучено. В рамках рандомизированного контролируемого исследования PREDIMED-Plus проводилось дополнительное исследование в университетской больнице Белвидже: оценивались эффекты программы по снижению массы тела, основанной на физической активности (ФА) и СрД со сниженной калорийностью (скСрД) (группа вмешательства), по сравнению со СрД без ограничения калорийности (контрольная группа) по подклассам липопротеинов, оцениваемым по ADLT. В исследование были включены 202 пациента с МС: группа вмешательства ( $n=107$ ) и контрольная группа ( $n=95$ ). Был проведен анализ на липидные профили. ADLT проводился исходно, через 6 и 12 мес. Для оценки влияния на профиль липопротеинов использовались линейные смешанные модели. По сравнению с контрольной диетой через 12 мес скСрД+ФА привели к значительному дополнительному снижению массы тела на 4,2 кг, снижению индекса массы тела на 1,4 кг/м<sup>2</sup>, уменьшению окружности талии на 2,2 см, снижению уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и невысокой плотности, а также повышению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). У участников группы скСрД+ФА с помощью ADLT было выявлено снижение уровня холестерина ЛПНП малой плотности, липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов ЛПВП, а также увеличение количества крупных частиц ЛПНП и крупных частиц ЛПОНП.

**Заключение.** По сравнению со СрД без ограничений (контрольная группа), скСрД+ФА снижает уровень триглицеридов в плазме и содержание триглицеридов в частицах ЛПВП и ЛПОНП, снижает уровень холестерина ЛПНП и увеличивает количество крупных частиц ЛПНП, что указывает на благоприятные изменения в отношении сердечно-сосудистой системы.

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ВЛИЯНИЕ НА СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА ЭКСТРАКТА СЕЛИТРЯНКИ ПРИТУПЛЕННОЙ (*NITRARIA RETUSA*) У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16020317>

Данное исследование было направлено на оценку эффективности экстракта селитрянки притупленной (*Nitraria retusa*, NR) в снижении массы тела, индекса массы тела (ИМТ), жировой массы тела (ЖМТ) и антропометрических параметров среди женщин с избыточной массой тела/ожирением по сравнению с группой плацебо. Люди с избыточной массой тела/ожирением приняли участие в 12-недельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Оценивали массу тела, ИМТ, состав тела и антропометрические параметры. Кроме того, оценивались липидный профиль и параметры безопасности. По сравнению с группой плацебо в группе NR по завершении исследования средняя разница в снижении массы тела составила 2,27 кг ( $p < 0,001$ ). Интересно, что наиболее значительное снижение массы тела, составившее  $3,34 \pm 0,93$  кг, наблюдалось у более молодых участников с ИМТ  $> 30,0$  кг/м<sup>2</sup>. Аналогичным образом ИМТ и % ЖМТ значительно снизились в группе NR, в отличие от группы плацебо ( $p = 0,008$  и  $0,005$  соответственно). Процент воды в организме ( $p = 0,006$ ), а также соотношение безжировой массы тела (БМТ) к ЖМТ ( $p = 0,039$ ) показали значительное увеличение в группе NR по сравнению с плацебо. После корректировки по возрасту все переменные, за исключением БМТ/ЖМТ, сохранили статистическую значимость. Кроме того, все антропометрические параметры были значимо снижены только в группе NR. Самое главное, что было выявлено значительное снижение уровня триглицеридов в группе NR, в отличие от группы плацебо ( $p = 0,011$ ), причем статистическая значимость сохранялась и после корректировки по возрасту ( $p = 0,016$ ). Никаких побочных эффектов или неблагоприятных явлений со стороны почек и печени в обеих группах не наблюдалось. В заключение отметим, что NR продемонстрировала сильный эффект в отношении лечения ожирения; это позволяет предположить, что добавки с NR могут представлять эффективную альтернативу синтетическим препаратам для лечения ожирения.

### Ключевые слова:

липопротеины высокой плотности; *Nitraria retusa*; триглицериды; антропометрические параметры; состав тела; ожирение

### Источник:

Laouani A., Nasrallah H., Sassi A., Ferdousi F., Kalai F.Z., Hasni Y., et al. Antiobesity and hypolipidemic potential of nitraria retusa extract in overweight/obese women: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrients*. 2024; 16 (2): 317.

PMID: 38276555.

PMCID: PMC10818277.

# ДИАБЕТ

## ОБРАЗ ЖИЗНИ

ЖУРНАЛ



Медицинское издание для пациентов с сахарным диабетом и их родственников, для врачей-эндокринологов



ГОД  
ОСНОВАНИЯ



1991 г.



УЧРЕДИТЕЛЬ



Международная общественная организация «Международная программа Диабет»



ГЛАВНЫЙ  
РЕДАКТОР



Аметов Александр Сергеевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

ЦЕЛИ  
ЖУРНАЛА



Повышение качества жизни пациентов с сахарным диабетом, распространение современных знаний о заболевании, практические рекомендации по питанию, физической нагрузке, самоконтролю, лечению и профилактике осложнений диабета

РУБРИКИ



Азбука диабета  
Избыток массы тела – лишние проблемы  
Управление сахарным диабетом  
Дети и диабет  
Питание и здоровье

Учебный класс  
Взгляд изнутри  
Невыдуманные истории  
Рецепты со всего света  
Новости науки и технологий



ПЕРИОДИЧНОСТЬ  
ВЫХОДА



4 номера в год



### КАК ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ

Подписной индекс 43402, каталог «Пресса России»

### ГДЕ КУПИТЬ ЖУРНАЛ

Магазин в Москве: м. «Новокузнецкая», м. «Третьяковская»: г. Москва, ул. Садовническая, д. 13, стр. 11, телефон +7 (495) 921-39-07, доб. 602, 603

### ГДЕ ЗАКАЗАТЬ ЖУРНАЛ

Интернет-магазин «Медкнигасервис»: [www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru), телефон: 8-800-555-999-2