

ожирение и метаболизм

60

Научные
исследования

111

Научные
обзоры

134

Клинические
случаи



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова»
Минздрава России
Российская Ассоциация Эндокринологов

Год основания: 2004

ИНДЕКСАЦИЯ:

Scopus
Google Scholar
РИНЦ (RSCI)
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

CiteScore 2023	1.3
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 2022	1,849

РЕКОМЕНДОВАН ВАК: Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Адрес: 117292, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Редактор электронной версии: Сумина С.В.
E-mail: omet@endojournals.ru

Отпечатано в типографии:
ООО «Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Литературный редактор,
корректор: Н.П. Тарасова
Вёрстка и оформление: Тюрина А.И.
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 27.07.2025 г.
Подписано в печать 29.08.2025 г.
Формат 60х90/8
Печать офсетная
Усл. печ. л. 5,5
Тираж 4000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

При перепечатке ссылка на журнал
«Ожирение и Метаболизм» обязательна

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-59669 от 23.10.2014 г.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
Э18351 – подписной индекс

Возрастная категория 16+

На первой странице обложки:
Эмиль Вернон, «Летняя роза»

© ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика
И.И. Дедова» Минздрава России, 2025

ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Ожирение и метаболизм

Том 22, №2

Апрель-Июнь

2025

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

РОМАНЦОВА Т.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ДЗЕРАНОВА Л.К., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Андреева Е.Н., профессор, доктор мед. наук (Москва, Россия)
Бобров А.Е., профессор (Москва, Россия)
Бутрова С.А., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ветшев П.С., профессор (Москва, Россия)
Вознесенская Т.Г., профессор (Москва, Россия)
Голимбет В.Е., доктор биол. наук (Москва, Россия)
Григорьян О.Н., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Ивашкин В.Т., академик РАН (Москва, Россия)
Мкртумян А.М., профессор (Москва, Россия)
Мокрышева Н.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
Насонов Е.Л., академик РАН (Москва, Россия)
Петеркова В.А., академик РАН (Москва, Россия)
Пигарова Е.А., доктор мед. наук (Москва, Россия)
Полужков М.Г., канд. мед. наук (Москва, Россия)
Реброва О.Ю., профессор (Москва, Россия)
Симонова Г.И., профессор (Москва, Россия)
Сыркин А.Л., профессор (Москва, Россия)
Трошина Е.А., член-корр. РАН (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН (Москва, Россия)
Яшков Ю.И., доктор мед. наук (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С. (Москва, Россия)
Анциферов М.Б. (Москва, Россия)
Вербовой А.Ф. (Самара, Россия)
Воробьев С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воронцов А.В. (Москва, Россия)
Ворохобина Н.В. (С.-Петербург, Россия)
Догадин С.А. (Красноярск, Россия)
Залевская А.Г. (С.-Петербург, Россия)
Зубеев П.С. (Нижний Новгород, Россия)
Марова Е.И. (Москва, Россия)
Милич Д. (Белград, Сербия)
Никитин Ю.А. (Новосибирск, Россия)
Норкус А. (Каунас, Литва)
Смирнова Е.Н. (Пермь, Россия)

FOUNDERS & PUBLISHER

I.I. Dedov National Medical Research Center
of Endocrinology, Moscow, Russia

History: 2004–present

INDEXATION

Scopus
Google Scholar
RSCI
WorldCat
DOAJ
Dimensions
CyberLeninka
Ulrich's Periodicals Directory

SCOPUS metrics	CiteScore 2023	1.3
	SJR 2023	0,158 (Q4)
	SNIP 2023	0.342

Scopus coverage years: from 2016 to 2024

CONTACTS:

WEB: <https://www.omet-endojournals.ru/>
Address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia

Online version editorial manager: Sofia V. Sumina
E-mail: omet@endojournals.ru

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

Copyeditor, proofreader: Tarasova N.P.
Layout editor: Tyurina A.I.

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>
318351 - subscription index

DISTRIBUTION

Gold Open Access, under the Creative Commons Attribution-
NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License
(CC BY-NC-ND 4.0).

APC

The journal doesn't have any Article-processing charges
or article submission charges.

On the front cover page:
Emile Vernon, "A Summer Rose"

© I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology,
2025

ISSN-2071-8713 (Print)
ISSN-2306-5521 (Online)

Obesity and metabolism

Vol. 22, Issue 2

April-June

2025

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Ivan I. DEDOV, MD, PhD, Professor, academician of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Melnichenko G.A., MD, PhD, Professor, academician of RAS (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

Dzeranova L.K., MD, PhD (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Romantsova T.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Andreeva E.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Bobrov A.E., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Butrova S.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Chasova I.E., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Golimbet V.E., PhD in biology (Moscow, Russia)
Grigoryan O.N., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivashkin V.T., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Mkrumyan A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Mokrysheva N.G., MD, PhD, Professor, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Nasonov E.L., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Peterkova V.A., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Pigarova E.A., MD, PhD (Moscow, Russia)
Poluektov M.G., MD, PhD (Moscow, Russia)
Rebrova O.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., MD, PhD, academician of RAS (Moscow, Russia)
Simonova G.I., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Syrkin A.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Troshina E.A., MD, PhD, corresponding member of RAS (Moscow, Russia)
Vetshev P.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Voznesenskaya T.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)
Yashkov Yu.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL:

Ametov A.S. (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B. (Moscow, Russia)
Dogadin S.A. (Krasnoyarsk, Russia)
Marova E.I. (Moscow, Russia)
Mitsich D. (Belgrad, Serbia)
Nikitin Yu.A. (Novosibirsk, Russia)
Norkus A. (Kaunas, Lithuania)
Smirnova E.N. (Perm, Russia)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)
Vorobyev S.V. (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobobina N.V. (Saint-Petersburg, Russia)
Vorontsov A.V. (Moscow, Russia)
Zalevskaya A.G. (Saint-Petersburg, Russia)
Zubeev P.S. (Nizhniy Novgorod, Russia)

*Russian Academy of Sciences

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Х.Р. Фаргиева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, А.Ю. Григорьев	60	Fargieva K.R., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Przhiyalkovskaya E.G., Platonova N.M., Troshina E.A., Grigoriev A.Y.
РОЛЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НЕЙРОПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ ГИПОНАТРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ		ROLE OF HYPOTHALAMIC NEUROPEPTIDES IN THE DEVELOPMENT OF HYPONATREMIA IN PATIENTS AFTER TRANSNASAL ADENOMECTOMY
Т.В. Коротаева, Е.А. Трошина, А.М. Лиля, Т.С. Паневин, Е.Л. Насонов, Ю.Л. Корсакова, С.И. Глухова	70	Korotaeva T.V., Troshina E.A., Lila A.M., Panevin T.S., Nasonov E.L., Korsakova Y.L., Glukhova S.I.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИРАГЛУТИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ: МЕТААНАЛИЗ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ И КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		EFFICACY OF LIRAGLUTIDE IN COMBINATION THERAPY OF PATIENTS WITH PSORIASIS COMBINED WITH METABOLIC DISORDERS: A META-ANALYSIS OF OBSERVATIONAL AND CONTROLLED STUDIES
О.В. Васюкова, Д.А. Копытина, П.Л. Окорочков, Р.Р. Салахов, Р.И. Хусаинова, И.Р. Миннихметов, Е.В. Нагаева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева	77	Vasyukova O.V., Kopytina D.A., Okorokov P.L., Salakhov R.R., Khusainova R.I., Minniakhmetov I.R., Nagaeva E.V., Bezlepkin O.B., Peterkova V.A., Mokrysheva N.G.
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РАННЕГО МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ		GENETIC STRUCTURE OF EARLY MORBID OBESITY IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION: A PILOT STUDY
М.А. Перепелова, Е.Г. Пржиялковская, А.С. Луценко, М.С. Берлович, А.П. Першина-Милутина, Н.В. Тарбаева, Л.Д. Ковалевич, Т.С. Паневин, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова	86	Perepelova M.A., Przhiyalkovskaya E.G., Lutsenko A.S., Berlovich M.S., Pershina-Milyutina A.P., Tarbaeva N.V., Kovalevich L.D., Panevin T.S., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.
ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ ПОЗВОНОЧНИКА, ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ		ACROMEGALY AND OSTEOARTHRITIS: A RETROSPECTIVE STUDY OF JOINT INVOLVEMENT IN THE SPINE, THORAX, AND SHOULDER COMPLEX
Е.Г. Пржиялковская, Е.Е. Филькина, М.А. Перепелова, Е.В. Пронин, И.А. Иловайская, Ю.А. Кукушкина, Д.С. Михайлова, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, Ж.Е. Белая, М.Б. Анциферов, Т.М. Алексеева, Н.Г. Мокрышева	97	Przhiyalkovskaya E.G., Filkina E.E., Perepelova M.A., Pronin E.V., Ilovayskaya I.A., Kukushkina Y.A., Mikhailova D.S., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Belaya Z.E., Antsiferov M.B., Aleksheeva T.M., Mokrysheva N.G.
ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭГВИСОМАНТА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ (МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)		A RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY OF PEGVISOMANT USE IN ACROMEGALY WITHIN RUSSIAN FEDERATION
ОБЗОРЫ		REVIEWS
И.А. Кацобашвили, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, Е.Е. Бибик, Л.К. Дзеранова	111	Katsobashvili I.A., Pigarova E.A., Vorotnikova S.Y., Bibik E.E., Dzeranova L.K.
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ		FEATURES OF VITAMIN D METABOLISM DURING PREGNANCY
А.П. Першина-Милутина, М.А. Телегина, Е.В. Ершова, К.А. Комшилова, П.А. Ершова	118	Pershina-Miliutina A.P., Telegina M.A., Ershova E.V., Komshilova K.A., Ershova P.A.
ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ПРОРЫВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ		ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ENDOCRINOLOGY: BREAKTHROUGH TECHNOLOGIES AND PROSPECTS
И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, С. Рой	123	Yatskov I.A., Beloglazov V.A., Roy S.
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА		PROSPECTS FOR THE USE OF GRAPE POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ		CASE REPORTS
Ю.А. Алейникова, М.С. Берлович, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, М.С. Панкратова	134	Aleynikova Y.A., Berlovich M.S., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Pankratova M.S.
НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАНЕЕ НЕ ОПИСАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ AVPR2		NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS ASSOCIATED WITH A NEW MUTATION IN THE AVPR2 GENE
Л.Г. Эбаноидзе, И.А. Кацобашвили, М.С. Берлович, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, А.В. Хайриева, Н.В. Тарбаева	138	Ebanoidze L.G., Katsobashvili I.A., Berlovich M.S., Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y., Khairieva A.V., Tarbaeva N.V.
ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОМАЛАЦИИ И ОСТЕОПОРОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ЛАКТАЦИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CHALLENGES IN OSTEOMALACIA AND PREGNANCY AND LACTATION ASSOCIATED OSTEOPOROSIS: A CASE REPORT

РОЛЬ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ НЕЙРОПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ ГИПОНАТРИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСНАЗАЛЬНОЙ АДЕНОМЭКТОМИИ



© Х.Р. Фаргиева*, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, Е.Г. Пржиялковская, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, А.Ю. Григорьев

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. На сегодняшний день причины и предрасполагающие факторы для развития водно-электролитных нарушений после трансфеноидальной операции по поводу образований гипоталамо-гипофизарной области изучены недостаточно. Открытые в последние десятилетия нейропептиды, такие как апелин, копеппин и мозговой натрийуретический пептид, во многих исследованиях демонстрируют свое значимое влияние на регуляцию водно-электролитного обмена и делают их потенциальными гормональными маркерами тяжелых послеоперационных электролитных осложнений.

Цель. Изучить особенности секреции гипоталамических нейропептидов при нормальном водно-солевом обмене периоперационно и при наличии нарушений водно-электролитного обмена.

Материалы и методы. В исследование было включено 122 пациента старше 18 лет, которым планировалось проведение трансназальной аденомэктомии по поводу основного заболевания. Набор пациентов проводился с марта 2021 по март 2022 гг. Всем пациентам исходно и далее в послеоперационном периоде трансназальной аденомэктомии проводился контроль наличия или отсутствия водно-электролитных нарушений с помощью определения натрия крови, а также определение уровней апелина-12, копеппина, мозгового натрийуретического пептида и окситоцина в первые 12–24 часа, далее на 2–3, 4–5 и 6–7 сутки после операции. Пациенты заполняли дневник самочувствия и водного баланса.

Результаты. Установлено, что такое водно-электролитное осложнение, как гипонатриемия, отягощает послеоперационный период трансназальной аденомэктомии до 15% случаев. Проведенное нами исследование не выявило значимых изменений уровня апелина и мозгового натрийуретического пептида или их корреляции с уровнем натрия у пациентов в обеих группах, а также связи между нейропептидами. Наиболее интересные эффекты влияния на водно-электролитный обмен демонстрируют нейропептиды окситоцин и копеппин, секреция которых носит характер неадекватно повышенных уровней с потерей обратной отрицательной связи с концентрацией натрия крови.

Заключение. Наше исследование выявило высокую частоту гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии — порядка 15% случаев, в генезе которой, по-видимому, значимую роль играют гипоталамические нейропептиды копеппин и окситоцин. При этом окситоцин имеет потенциал быть гормональным маркером этого тяжелого осложнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: апелин; окситоцин; копеппин; вазопрессин; мозговой натрийуретический пептид; диурез; гипонатриемия; трансназальная трансфеноидальная хирургия.

ROLE OF HYPOTHALAMIC NEUROPEPTIDES IN THE DEVELOPMENT OF HYPONATREMIA IN PATIENTS AFTER TRANSNASAL ADENOMECTOMY

© Khava R. Fargieva*, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Elena G. Przhivalkovskaya, Natalya M. Platonova, Ekaterina A. Troshina, Andrey Yu. Grigoriev

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

BACKGROUND: To date, the causes and predisposing factors for the development of water-electrolyte disturbances after transsphenoidal surgery for hypothalamic-pituitary masses are poorly understood. Neuropeptides such as apelin, copeptin, and brain natriuretic peptide, discovered in recent decades, have been shown in many studies to have a significant effect on the regulation of water-electrolyte metabolism and make them potential hormonal markers of severe postoperative electrolyte complications.

AIM: to study the features of secretion of hypothalamic neuropeptides during normal water and salt metabolism in the perioperative period and in the presence of water and electrolyte metabolism disorders.

MATERIALS AND METHODS: Patients above 18 years of age who were scheduled to undergo transnasal adenomectomy for underlying disease were included in the study. Patient recruitment was conducted from March 2021 to March 2022. All patients were monitored initially and further in the postoperative period of transnasal adenomectomy for the presence of water-electrolyte disturbances by blood sodium determination, as well as determination of apelin-12, copeptin, brain natriuretic peptide, and oxytocin levels in the first 12–24 hours, then on days 2–3, 4–5 and 6–7 postoperatively. Patients also filled in a diary of well-being and water balance.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: It has been established that such a water-electrolyte complication as hyponatremia aggravates the postoperative period of transnasal adenectomy in up to 15% of cases. Our study revealed no significant changes in the levels of apelin and brain natriuretic peptide or their correlation with the level of sodium in patients in both groups, as well as the relationship between neuropeptides. The most interesting effects on water-electrolyte metabolism are demonstrated by the neuropeptides oxytocin and copeptin, the secretion of which has the character of inadequately elevated levels with loss of inverse negative correlation with blood sodium concentration.

CONCLUSION: Our study revealed a high incidence of hyponatremia after transnasal adenectomy — about 15% of cases, in the genesis of which hypothalamic neuropeptides copeptin and oxytocin seem to play a significant role. Oxytocin has the potential to be a hormonal marker of this severe complication.

KEYWORDS: *apelin; oxytocin; copeptin; vasopressin; brain natriuretic peptide; diuresis; hyponatremia; transnasal transsphenoidal surgery.*

ОБОСНОВАНИЕ

Гипоталамо-гипофизарная область является местом синтеза и секреции ряда гормонов, имеющих прямое влияние на водно-натриевый обмен, что обуславливает его частое нарушение с развитием центрального несахарного диабета и тяжелой транзиторной гипонатриемии в послеоперационном периоде трансназальной аденомэктомии [1]. Открытые в последние десятилетия нейропептиды, такие как апелин, копеппин (часть молекулы пре-про-вазопрессина) и мозговой натрий-уретический пептид [2–4], во многих исследованиях демонстрируют свое значимое влияние на регуляцию водно-электролитного обмена и делают их потенциальными гормональными маркерами этих тяжелых осложнений.

Водно-электролитные нарушения осложняют течение трансназальной аденомэктомии по поводу образований гипоталамо-гипофизарной области в 13–30% случаев [5], связаны с высоким риском неврологических осложнений и повышенной смертностью, в связи с чем являются второй по частоте причиной повторной госпитализации больных в нейрохирургические стационары [6, 7].

В настоящее время причины и факторы, предрасполагающие к развитию тяжелой транзиторной гипонатриемии или транзиторного/постоянного центрального несахарного диабета, не ясны. Предполагается, что в патогенез может быть вовлечена послеоперационная гиперактивация гипоталамо-гипофизарной системы с повышением выброса гормонов гипоталамуса/гипофиза в ответ на локальный стресс [8], или повреждение нейрогипофизарных путей с высвобождением избытка вазопрессина в центральный кровоток [9].

Таким образом, изучение патогенеза нарушений водно-электролитного баланса, факторов риска данных осложнений и разработка методов их ранней диагностики является важной и актуальной задачей современной медицины.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности секреции гипоталамических нейропептидов при нормальном водно-солевом обмене периоперационно и при наличии гипонатриемии вследствие послеоперационного синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе отделений нейроэндокринологии и нейрохирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время исследования. Исследование проходило с марта 2021 по март 2022 гг.

Исследуемые популяции

Популяция: всего в исследование включено 122 пациента (41 мужчина и 81 женщина) старше 18 лет, которым планировалось проведение хирургического вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области по поводу аденомы гипофиза. Средний возраст участников в исследовании составил $45,9 \pm 13,1$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $30,6 \pm 6,5$ кг/м². 28 (23%) пациентов имели клинически гормонально-неактивные опухоли (D35.3). Среди гормонально-активных аденом гипофиза было больше всего пациентов с акромегалией — 49% (60/122; E22.0), меньше с болезнью Иценко-Кушинга — 25% (30/122; E24.0) и пролактиномами — 4% (5/122; E22.1). Всем пациентам исходно и далее в послеоперационном периоде трансназальной аденомэктомии проводился контроль наличия или отсутствия водно-электролитных нарушений с помощью определения натрия крови в первые 12–24 часа, далее на 2–3, 4–5 и 6–7 сутки после операции. Пациенты также заполняли дневник самочувствия и водного баланса.

Дизайн исследования: проспективное сравнительное исследование.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: пациенты включались сплошным способом, выборка групп формировалась согласно критериям включения.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, плановое проведение трансназальной аденомэктомии по поводу основного заболевания, наличие информированного согласия на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

Критерии исключения: установленный диагноз центрального несахарного диабета, этиологически не связанного с образованиями гипофиза или развившегося в результате масс-эффекта/ранее проведенного хирургического лечения образований хиазмально-селлярной области; нефрогенный несахарный диабет; тяжелые

соматические заболевания (сердечная, печеночная или почечная недостаточность); декомпенсация нарушений углеводного обмена; выраженная гипокалиемия.

Группы исследования уровней нейропептидов были сформированы из числа пациентов, включенных в исследование: 10 пациентов с гипонатриемией в послеоперационном периоде трансназальной аденомэктомии и 12 пациентов группы-контроля были подобраны по полу, возрасту и ИМТ из 55 пациентов без водно-электролитных нарушений.

Методы

Все лабораторные исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Лабораторные биохимические исследования проводились электрохимическим методом на ионоселективном анализаторе Architect i2000 (Abbott, Эббот Парк, Иллинойс, США) с использованием коммерческих наборов фирмы Abbot (Швейцария). Уровни кортизола крови определялись с помощью системы Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США), тиреотропного гормона и свободного тироксина — системы Architect (Abbott, США), адренокортикотропного гормона — анализатора «Elecsys» (Roche, Швейцария). Уровни апелина-12, копейтина, окситоцина и натрийуретического пептида (proBNP) определялись в плазме крови методом неавтоматизированного твердофазного иммуноферментного анализа наборами Phoenix Pharmaceuticals (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA v. 13 (TIBCO Software Inc., США). Распределения количественных признаков представлены медианами и квартилями в формате Me [Q1; Q3] (для неправильно распределенных параметров) и средними и стандартными отклонениями (для правильно распределенных параметров),

качественных — абсолютными и относительными частотами. С помощью критерия Краскела-Уоллиса (KW ANOVA) выполнялось сравнение независимых групп по количественным признакам. Сравнение групп по качественным признакам выполнялось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Сравнение зависимых переменных проводилось с помощью теста Хи-квадрат (χ^2) ANOVA.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, при выполнении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Значения P в диапазоне от скорректированного поправкой порогового уровня значимости до 0,05 рассматривались как статистическая тенденция.

Этическая экспертиза

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (выписка из протокола №18 от 12.10.2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии

Нами была изучена частота водно-электролитных осложнений у пациентов после трансназальной аденомэктомии. За период наблюдения с 2021 по 2022 гг. проанализировано 122 пациента, им проводился регулярный контроль уровня натрия крови, по результатам которого водно-электролитные осложнения выявлены у 21 (17,2 %), из которых синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) диагностирован у 19 (15,6%), центральный несахарный диабет — у 2 (1,6%), что демонстрирует высокую распространенность гипонатриемии среди прооперированных пациентов (рис. 1).

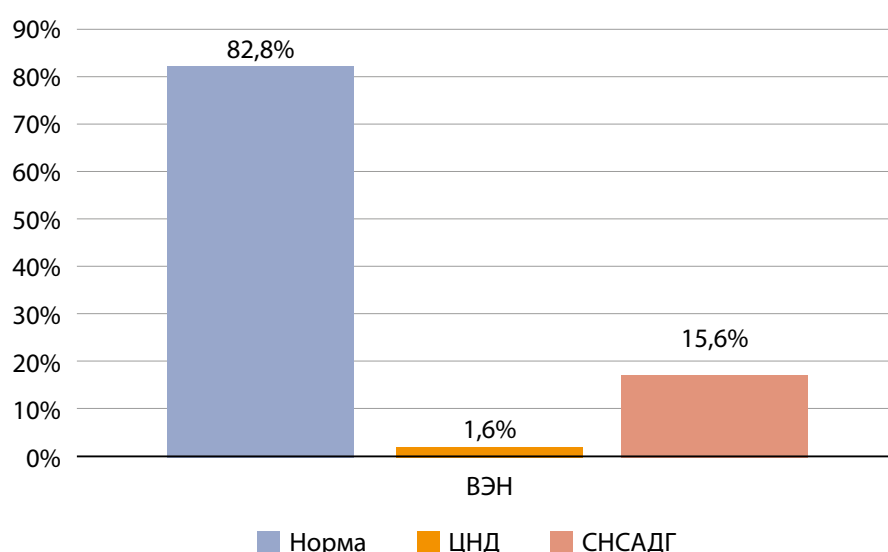


Рисунок 1. Частота гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии.

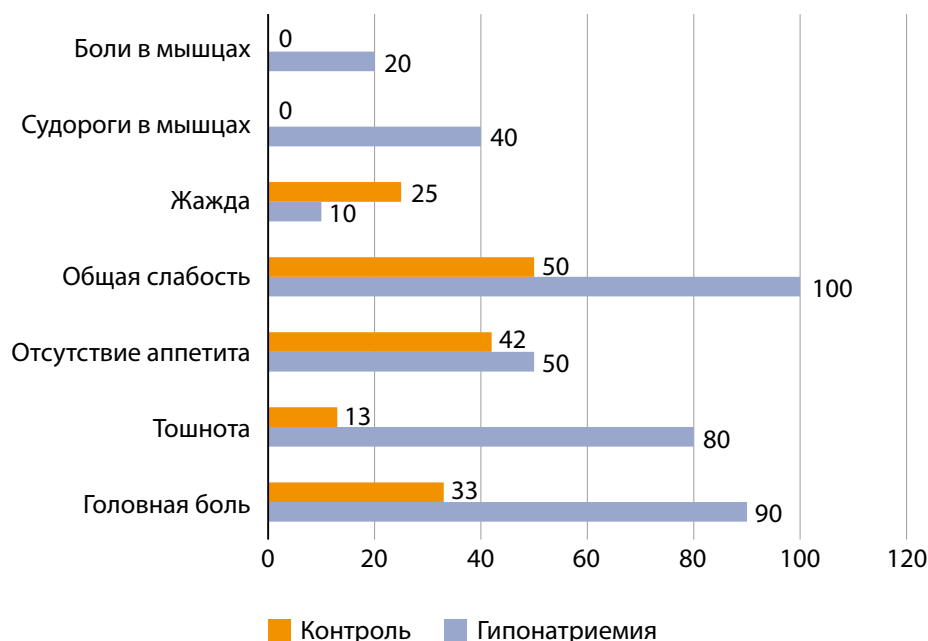


Рисунок 2. Клинические проявления у пациентов с послеоперационной гипонатриемией вследствие СНСАДГ (%).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Группа 1 Без нарушений (n=55)	Группа 1А Без нарушений (n = 12)	Группа 2 Гипонатриемия (n=10)	Значение р между группами 1 и 2	Значение р между группами 1А и 2
Возраст, годы	46,5 [33,5; 63,5]	46 [39; 57]	46 [39; 57]	>0,05	>0,05
Пол, м/ж	19/36	2/8	2/8	>0,05	>0,05
Рост, см	168 [162; 175]	163 [156; 168]	163 [157; 168]	>0,05	>0,05
Вес, кг	86 [74; 95]	77,0 [62; 84]	72,2 [63; 83]	0,01	>0,05
ИМТ, кг/м ²	29,8 [26,8; 33,3]	28,2 [23,2; 30,0]	28,2 [23,2; 30,0]	0,01	>0,05

Клинические проявления при послеоперационной гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии

В ходе исследования установлено, что гипонатриемия наблюдалась на 5–7 день после хирургического вмешательства с медианой снижения натрия крови $125,2 \pm 5,1$ ммоль/л. Клинические проявления у пациентов с послеоперационной гипонатриемией представлены на рисунке 2. Наиболее частыми симптомами были выраженная общая слабость (100% против контроля 50%), головная боль (90% против контроля 33%) и тошнота (80% против контроля 13%). Однако при сравнительном анализе после поправки Бонферрони выявленные симптомы не показали различий с группой контроля. Особый интерес представляло течение этих клинических проявлений. Так, в совокупности со снижением натрия в крови выраженная общая слабость сопровождала пациентов с исключенной надпочечниковой недостаточностью (кортизол сыворотки крови утром — более 550 нмоль/л), а головная боль проявлялась совместно с гипонатриемией на 5–7 день после операции.

При сравнении клинико-демографических характеристик пациентов с развившейся гипонатриемией вследствие послеоперационного СНСАДГ и без было

показано, что между группами имеется различие в весе и связанном с ним ИМТ, в связи с чем для нивелирования данного потенциального вмешивающегося фактора, подобрана группа сравнения случай-контроль. Клинико-демографические характеристики групп пациентов представлены в таблице 1.

Определение нейропептидов в дооперационном периоде

На дооперационном этапе между пациентами групп гипонатриемии и отсутствия водно-электролитных нарушений не было обнаружено различий в уровнях копептина, окситоцина, аполиина и proBNP, а также в уровне натрия сыворотки крови (табл. 2, рис. 3). В исследованных группах также отсутствовала корреляционная связь уровней изучаемых нейропептидов и концентрации натрия крови (табл. 3). При этом анализ корреляций по Спирмену показал, что на исходном этапе исследования отмечались положительные ассоциации между копептином и аполином ($R=0,39$, $p=0,03$), копептином и proBNP ($R=0,39$, $p=0,03$). Между изначальными уровнями копептина и окситоцина, аполиина и окситоцина, окситоцина и proBNP, аполиина и proBNP корреляционная связь отсутствовала.

Таблица 2. Исходные (предоперационные) гормонально-биохимические параметры пациентов

Параметр	Без нарушений (n=12)	Гипонатриемия (n=10)	Значение р*
Копептин, нг/мл	1,211 [1,033; 1,506]	1,079 [0,775; 1,311]	>0,05
Окситоцин, нг/мл	5,213 [4,297; 7,88]	7,109 [6,093; 8,901]	>0,05
Апелин, нг/мл	1,227 [0,912; 1,502]	1,168 [0,997; 1,966]	>0,05
ProBNP, пг/мл	1386,3 [1099,7; 1499,8]	1299,1 [1026,8; 1894,9]	>0,05
Натрий, ммоль/л	141 [139; 142]	141 [140; 141]	>0,05

* — значение р для U-теста Манна-Уитни.

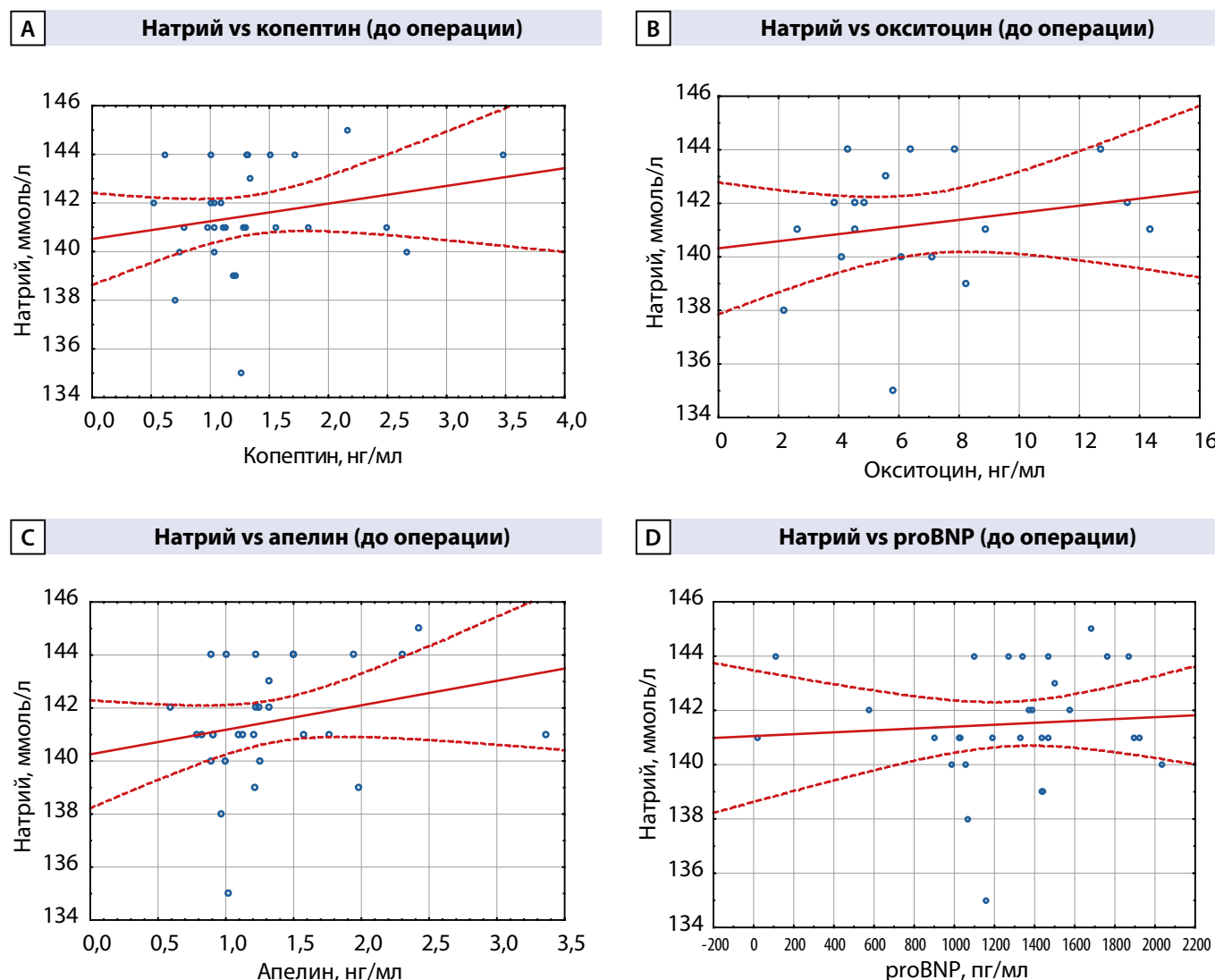


Рисунок 3. Предоперационные уровни копептина (А), окситоцина (В), апелина (С) и proBNP (D) в группах гипонатриемии и без водно-электролитных нарушений.

Таблица 3. Корреляционный анализ по Спирмену изучаемых нейропептидов и уровня натрия крови до оперативного лечения

Параметры	R	t(N-2)	Значение р
Копептин vs натрий до операции	0,20	1,10	0,28
Окситоцин vs натрий до операции	0,15	0,62	0,54
Апелин vs натрий до операции	0,30	1,63	0,11
ProBNP vs натрий до операции	0,17	0,93	0,36

Определение нейропептидов в послеоперационном периоде

Проведен анализ послеоперационной динамики концентраций копептина, окситоцина, апелина и proBNP в группах гипонатриемии и контроля, который показал значимые изменения уровней окситоцина без существенного изменения концентраций других нейропептидов (табл. 4, рис. 4).

Согласно корреляционному анализу по Спирмену между окситоцином и натрием в крови на 2–3 сутки после операции была показана положительная корреляционная связь ($R=0,53$, $p=0,04$), в то время как на 4–5 ($R=-0,44$, $p=0,048$) и 6–7 дни ($R=-0,50$, $p=0,036$) связь была отрицательной. Статистически значимые результаты были получены при сравнении этих параметров в группе гипонатриемии и группе контроля: медиана концентрации окситоцина в группе гипонатриемии на 6–7 день после операции была в 2,1 раза выше при ЧСАДГ послеоперационного периода (6,781 нг/мл против 3,199 нг/мл в группе контроля, $p=0,002$ для U-теста Манна-Уитни) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Несмотря на малый объем выборки, обусловленный редкостью патологии, одноцентровой характер исследования, репрезентативность выборок представляется достаточной ввиду сплошного метода формирования выборки и проспективного дизайна исследования.

Сопоставление с другими публикациями

Трансфеноидальная хирургия является лечением первой линии для многих клинически значимых опухолей гипофиза и других объемных образований области турецкого седла. Учитывая то, что частота осложнений данного оперативного лечения невелика при выполнении его в центрах с большим объемом вмешательств, нарушения водно-солевого баланса в послеоперационном периоде встречаются довольно часто, и являются второй по распространенности причиной повторной госпитализации, в том числе вследствие различных неврологических осложнений этого электролитного отклонения [5, 6].

Таблица 4. Послеоперационные концентрации копептина, окситоцина, апелина и proBNP у пациентов и натрия крови в группах гипонатриемии и без водно-электролитных нарушений

Параметр	-1–0 дней	12–24 часа п/о	2–3 дня п/о	4–5 дней п/о	6–7 дней п/о	Значение p*
Без нарушений (n=12)						
Копептин, нг/мл	1,211 [1,033; 1,506]	1,065 [0,851; 1,269]	1,188 [1,052; 1,552]	1,164 [0,918; 1,377]	1,211 [0,960; 1,413]	>0,05
Окситоцин, нг/мл	5,213 [4,297; 7,880]	3,319 [1,420; 4,092]	6,610 [3,983; 5,000]	1,164 [0,918; 1,377]	3,199 [3,060; 4,226]	<0,014
Апелин, нг/мл	1,227 [0,912; 1,502]	1,024 [0,898; 1,244]	1,090 [0,961; 1,263]	1,091 [1,040; 1,290]	1,036 [0,981; 1,127]	>0,05
ProBNP, пг/мл	1386,3 [1099,7; 1499,8]	1168,7 [878,2; 1516,8]	1215,1 [1107,1; 1520,2]	1316,5 [1074,0; 1465,8]	1215,5 [971,4; 1446,8]	>0,05
Натрий, ммоль/л	141,0 [139; 142]	141,3 [140; 143]	142,5 [141; 145]	142,9 [141; 144]	140,8 [139; 143]	<0,0003
Гипонатриемия (n=10)						
Копептин, нг/мл	1,211,5 [1,033; 1,506]	1,113 [0,944; 1,273]	1,165 [1,012; 1,282]	1,655 [1,600; 1,742]	1,259 [1,019; 1,803]	>0,05
Окситоцин, нг/мл	5,213 [4,297; 7,88]	4,464 [1,868; 7,966]	7,017 [6,071; 9,580]	1,655 [1,600; 1,742]	6,781 [6,337; 8,409]	<0,04
Апелин, нг/мл	1,227 [0,912; 1,502]	0,887 [0,788; 1,194]	1,210 [1,055; 1,301]	1,150 [0,994; 1,747]	1,109 [1,007; 1,346]	>0,05
ProBNP, пг/мл	1386,3 [1099,7; 1499,8]	1112,4 [897,2; 1421,0]	1150,3 [1050,1; 1241,7]	1523,6 [1516,8; 1533,9]	1122,2 [1050,1; 1222,3]	>0,05
Натрий, ммоль/л	141 [140; 141]	140 [138; 141]	141 [139; 143]	140,5 [129,5; 142]	133 [129; 135]	<0,02

* — Хи-квадрат ANOVA.

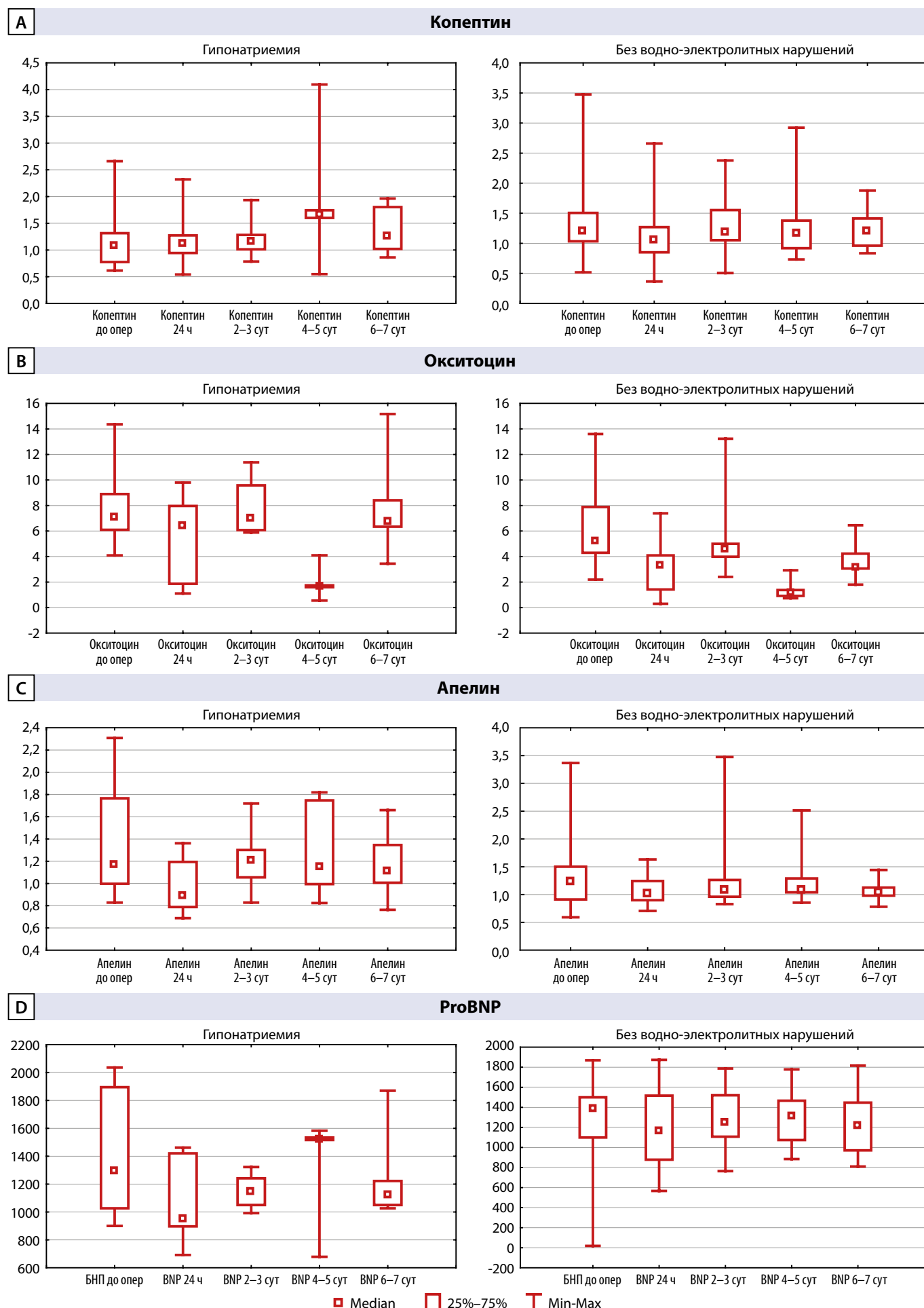


Рисунок 4. Послеоперационные концентрации копептина (А), окситоцина (В), апелина (С) и proBNP (D) у пациентов в группах гипонатриемии и без водно-электролитных нарушений.

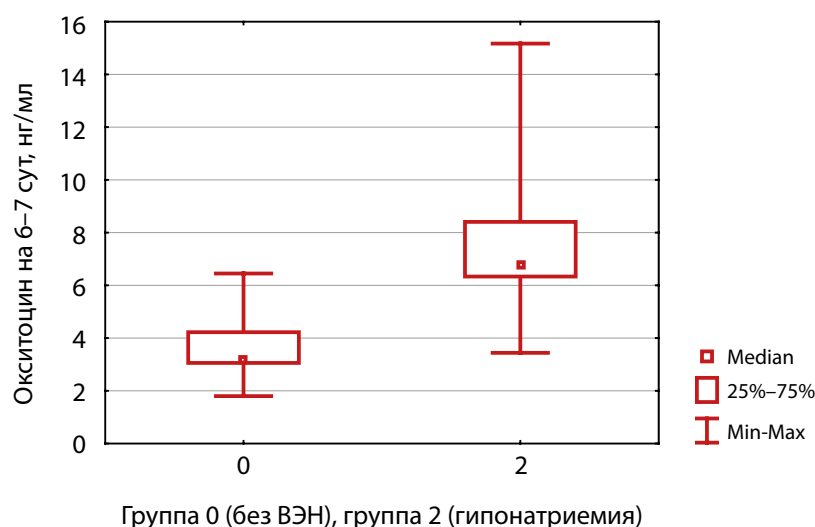


Рисунок 5. Сравнительный анализ уровней окситоцина на 6–7 сутки после трансназальной аденомэктомии у пациентов из групп гипонатриемии и без водно-электролитных нарушений (U-тест Манна-Уитни; $p=0,002$).

Неврологические эффекты низкой концентрации натрия в плазме связаны с тяжестью гипонатриемии и скоростью снижения уровня натрия в плазме. Легкая гипонатриемия (130–135 ммоль/л) традиционно рассматривается как бессимптомная, при этом тошнота, головные боли и анорексия, являющиеся следствием отека головного мозга, могут возникать уже при умеренной гипонатриемии (125–130 ммоль/л), а более тяжелая гипонатриемия (>125 ммоль/л) сопровождается спутанностью сознания, комой, судорогами или даже приводить к смертельному исходу [1, 9–11].

В ретроспективном исследовании Jahangiri A. и соавт., объединившим данные о 1045 операций на гипофизе, послеоперационная гипонатриемия возникла у 16% пациентов в среднем через 4 дня после операции [12]. Данные сопоставимы с результатами нашего исследования – порядка 15% случаев гипонатриемии и времени ее возникновения после операции на 5–7 дни. Тошнота также зарегистрирована в данном обзоре в качестве одного из наиболее распространенных послеоперационных симптомов гипонатриемии. Однако данные о характере этих клинических проявлений в литературе отсутствуют.

Послеоперационные нарушения водно-электролитного баланса могут сопровождаться вовлечением гормонов передней доли гипофиза, таких как адренокортикотропный и тиреотропный гормоны [1,9].

Кроме того, механическое повреждение гипоталамо-гипофизарной области может влиять на выведение натрия и реабсорбцию воды посредством регуляции секреции нейропептидов [4, 13]. Иногда субклинические или малосимптомные водно-электролитные нарушения могут возникать изолированно или, реже, как часть двухфазного или трехфазного ответа [13].

Несмотря на многочисленные исследования, в том числе нашей группы, по поиску потенциальных ранних предикторов развития послеоперационных водно-электролитных расстройств, прогноз развития СНСАДГ или центрального несахарного диабета все еще является сложной задачей, а вклад этих предикторов до конца не ясен.

Решению данной задачи может существенно помочь в первую очередь понимание патофизиологических механизмов данного водно-электролитного нарушения и измененного периоперационного состояния гормональной секреции гипоталамо-гипофизарной области. Так, Brooks E.K. и соавт. в своей работе предположили, что гипонатриемия после операции на гипофизе связана с антидиурезом вследствие избыточной (неадекватной) секреции вазопрессина, приводящей к гипоосмолярности и гипонатриемии [13]. Нарушения, в которых задействован вазопрессин, также можно обнаружить с помощью определения более стабильной части пре-про-гормона вазопрессина – копептина, который секретируется с самим гормоном в одинаковых молярных количествах. В исследовании Binu A. и соавт. уровни копептина в сыворотке крови оценивались после операции по удалению аденомы гипофиза у 50 пациентов. В результате у 100% пациентов, у которых развился транзиторный центральный несахарный диабет, наблюдалось относительное снижение копептина при экстубации после операции по сравнению с первоначальным значением, а у 88% пациентов, с развивающейся ранней гипонатриемией, наоборот, увеличение. У 75% пациентов, у которых развилась отсроченная гипонатриемия, наблюдалось относительное увеличение копептина на 4-й день по сравнению с уровнем до операции [14].

В последние десятилетия в научном сообществе активно обсуждается влияние гипоталамических нейропептидов: аполина, копептина, окситоцина и мозгового натрийуретического пептида на развитие послеоперационных водно-электролитных нарушений.

Роль аполина в патофизиологии гипонатриемии интенсивно изучается, но несмотря на немногочисленные исследования, проведенные на животных [15–17] и на здоровых добровольцах [18], свидетельствующие о значительном разнонаправленном влиянии аполина на диурез, в нашем исследовании существенного воздействия аполина на развитие гипонатриемии не выявлено.

Многие работы показали, что высвобождение окситоцина из гипофиза способствует секреции предсердного и мозгового натрийуретических пептидов [19]. Это могло

бы оказать влияние на возникновение гипонатриемии, однако результаты нашего исследования не подтверждают вовлеченность proBNP в процесс развития гипонатриемии после операций на гипофизе.

В исследовании Constanthin P.E. и соавт., проведенном на пациентах после транссфеноидальной аденомэктомии (n=21), окситоцин значительно повышался через 4 дня после операции у пациентов с гипонатриемией [11]. Аналогичный результат получен в нашем исследовании с пиком концентрации окситоцина на 3 день исследования. Это может быть свидетельством того, что аномальная секреция окситоцина предшествует появлению дисбаланса натрия у пациентов с гипонатриемией.

Таким образом, патогенез гипонатриемии, возникающей после трансназальной аденомэктомии по поводу аденом гипофиза, предполагает повышение концентрации окситоцина, который имеет потенциал быть гормональным маркером этого тяжелого осложнения.

Клиническая значимость результатов

Изучение патогенеза и диагностических маркеров послеоперационной гипонатриемии у пациентов после трансназальной аденомэктомии позволит разработать пути по профилактике и лечению этого жизненно опасного осложнения.

Ограничения исследования

Ограничения исследования обусловлены малым объемом выборки, связанным с редкостью изучаемой патологии.

Направления дальнейших исследований

В продолжении проведенного исследования планируется изучить динамику нейропептидов гипота-

ламуса (апелин, окситоцин, копейтин) до и динамически после трансназальной аденомэктомии по поводу аденом гипофиза с оценкой их диагностической значимости для прогноза послеоперационных водно-электролитных нарушений на большей выборке пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование выявило высокую частоту гипонатриемии после трансназальной аденомэктомии — порядка 15% случаев, в генезе которой, по-видимому, значимую роль играет неадекватная секреция гипоталамического нейропептида окситоцина, имеющего потенциал быть гормональным маркером этого тяжелого осложнения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Эндокринно-опосредованные нарушения осмотического гомеостаза: изучение этиологических и патогенетических факторов, разработка персонализированных подходов дифференциальной диагностики». Индекс УДК 616-008.9; 616.39. Рег. № НИОКТР АААА-А17-117012610108-6.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Дедов И.И. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств. Эндокринная хирургия. 2019;13(1):42-55 [Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Zhukov A.Yu., Grigoriev A.Yu., Azizyan V.N., Ivaschenko O.V., Dedov I.I. [Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions]. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):42-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg10205>.
2. Wong P.C.Y., Guo J., Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides // *Adv Physiol Educ*. 2017. Vol. 41, № 2. P. 179–185. doi: <https://doi.org/10.1152/advan.00177.2016>.
3. Dabla P.K., Dabla V., Arora S. Copeptin: Role as a novel biomarker in clinical practice. *Clin Chim Acta*. 2011;412(1-2):22-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.09.034>.
4. Girault-Sotias P.-E. et al. Apelin and Vasopressin: The Yin and Yang of Water Balance // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 735515. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735515>.
5. Бадмаева И.Н., Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Кутин М.А. Центральный несахарный диабет после удаления опухолей хиазмально-селлярной области: распространенность и предикторы манифестации. // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2021. — №6. — С.111-118. [Badmaeva I.N., Astafyeva L.I., Kalinin P.L., Kadashev B.A., Kutin M.A. Central diabetes insipidus after resection of sellar-suprasellar tumors: prevalence and predictors of manifestation. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2021;85(6):111-118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218505111>.
6. Adrogue H.J., Tucker B.M., Madias N.E. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review // *JAMA*. 2022. Vol. 328, № 3. P. 280–291. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11176>.
7. Patel K.S. et al. Prediction of post-operative delayed hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery // *Clin Neurol Neurosurg*. 2019. Vol. 182. P. 87–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.05.007>.
8. Finnerty C.C. et al. The Surgically Induced Stress Response // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013. Vol. 37, № 5. P. 215–295. doi: <https://doi.org/10.1177/0148607113496117>.
9. Chasseloup F., Tabarin A., Chanson P. Diabetes insipidus: Vasopressin deficiency... // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2024. Vol. 85, № 4. P. 294–299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jando.2023.11.006>.
10. Prete A., Corsello S.M., Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery // *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017. Vol. 8, № 3. P. 33–48. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018816687240>.
11. Constanthin P.E. et al. Increased oxytocin release precedes hyponatremia after pituitary surgery // *Pituitary*. 2021. Vol. 24, № 3. P. 420–428. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01121-4>.
12. Jahangiri A. et al. Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1000 pituitary operations // *J Neurosurg*. 2013. Vol. 119, № 6. P. 1478–1483. doi: <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13273>.
13. Brooks E.K., Inder W.J. Disorders of Salt and Water Balance After Pituitary Surgery // *J Clin Endocrinol Metab*. 2022. Vol. 108, № 1. P. 198–208. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac622>.

14. Binu A. et al. Role of Copeptin in Predicting Postoperative Hyponatremia and Hypernatremia in Patients Undergoing Endoscopic Pituitary Adenoma Surgery // *Neurosurgery*. 2024. Vol. 95, № 3. P. 641–650. doi: <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002927>.
15. Flahault A. et al. Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. P. 120. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00120>.
16. Roberts E.M. et al. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice // *J Endocrinol*. 2009. Vol. 202, № 3. P. 453–462. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0134>.
17. Hus-Citharel A. et al. Apelin Counteracts Vasopressin-Induced Water Reabsorption via Cross Talk Between Apelin and Vasopressin Receptor Signaling Pathways in the Rat Collecting Duct // *Endocrinology*. 2014. Vol. 155, № 11. P. 4483–4493. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1257>.
18. Azizi M. et al. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli // *J Am Soc Nephrol*. 2008. Vol. 19, № 5. P. 1015–1024. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070816>.
19. Gutkowska J. et al. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997. Vol. 94, № 21. P. 11704–11709. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11704>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Фаргиева Хава Романовна [Khava R. Fargieva, MD, postgraduate student];** адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7566-8214>; e-mail: Fhr1995@mail.ru; Khavafar95@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500;
Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

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

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhiyalkovskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhiyalkovskaya.elena@gmail.com

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., профессор [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Yu. Grigoriev, PhD, MD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; SPIN-код: 8910-8130; Scopus ID 57190411198; e-mail: medway@list.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Фаргиева Х.Р., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Пржиялковская Е.Г., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Григорьев А.Ю. Роль гипоталамических нейропептидов в развитии гипонатриемии у пациентов после трансназальной аденомэктомии // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 60-69. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13209>

TO CITE THIS ARTICLE:

Fargieva KhR, Pigarova EA, Dzeranova LK, Przhiyalkovskaya EG, Platonova NM, Troshina EA, Grigoriev AYU. Role of hypothalamic neuropeptides in the development of hyponatremia in patients after transnasal adenomectomy. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):60-69. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13209>

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИРАГЛУТИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ: МЕТААНАЛИЗ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ И КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ



© Т.В. Коротаева¹, Е.А. Трошина², А.М. Лила^{1,3}, Т.С. Паневин^{1,4*}, Е.Л. Насонов¹, Ю.Л. Корсакова¹, С.И. Глухова¹

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

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск, Россия

Обоснование. Псориаз характеризуется высокой частотой сопутствующих метаболических нарушений, включая ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2). Имеются ограниченные данные об эффективности агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 для лечения метаболических нарушений у пациентов с псориазом.

Цель. Анализ эффективности лираглутида в комплексной терапии больных псориазом в сочетании с метаболическими нарушениями.

Материалы и методы. В базе PubMed проведен поиск исследований по ключевым словам: «psoriasis» и «liraglutide». Найдено 23 публикации, в окончательный анализ вошли 5 исследований с общим размером выборки 52 пациента с псориазом в сочетании с метаболическими нарушениями (СД2 и ожирение). Оценивали влияние лираглутида на распространенность и тяжесть псориаза по динамике индекса площади поражения и тяжести псориаза (PASI), качество жизни по опроснику DLQI и уровень глюкозы плазмы крови натощак, гликированного гемоглобина, индекса массы тела (ИМТ). Результаты представлены в виде средневзвешенной разницы (WMD) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Длительность терапии лираглутидом составила от 8 до 16 нед. Доза лираглутида титровалась от 0,6 мг/сут до 3,0 мг/сут. Показана значимая динамика WMD индексов PASI (-6,95 [95% ДИ -11,59; -2,32]) и DLQI (-6,95 [95% ДИ -11,59; -2,32]), а также ИМТ (-2,97 [95% ДИ -3,58; -2,37]) на фоне терапии лираглутидом. Значимой разницы в уровне глюкозы и гликированного гемоглобина выявлено не было.

Заключение. Результаты метаанализа демонстрируют, что использование лираглутида в комплексной терапии псориаза способствует снижению ИМТ, распространенности и тяжести псориаза, а также улучшению качества жизни больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз; лираглутид; ожирение; метаанализ.

EFFICACY OF LIRAGLUTIDE IN COMBINATION THERAPY OF PATIENTS WITH PSORIASIS COMBINED WITH METABOLIC DISORDERS: A META-ANALYSIS OF OBSERVATIONAL AND CONTROLLED STUDIES

© Tatiana V. Korotaeva¹, Ekaterina A. Troshina², Alexander M. Lila^{1,3}, Taras S. Panevin^{1,4*}, Evgeny L. Nasonov¹, Yulia L. Korsakova¹, Svetlana I. Glukhova¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

BACKGROUND: Psoriasis is characterized by a high frequency of comorbid metabolic disorders, including obesity and type 2 diabetes mellitus. There are limited data on the efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonist for the treatment of metabolic disorders in patients with psoriasis.

AIM: Analysis of the effectiveness of liraglutide in the complex therapy of patients with psoriasis in combination with metabolic disorders.

MATERIALS AND METHODS: The PubMed database was searched for studies using the keywords "psoriasis" and "liraglutide". 23 publications were found, the final analysis included 5 studies with a total sample size of 52 patients with psoriasis combined with metabolic disorders (type 2 diabetes mellitus and obesity). The effect of liraglutide on the prevalence and severity of psoriasis was assessed by the dynamics of the lesion area and psoriasis severity index (PASI), quality of life according to the DLQI questionnaire and the level of fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, and body mass index. The results are presented as the weighted mean difference (WMD) and 95% confidence interval (CI).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



RESULTS: The duration of liraglutide therapy ranged from 8 to 16 weeks. The liraglutide dose was titrated from 0.6 mg/day to 3.0 mg/day. Significant dynamics of the WMD indices PASI (-6.95 [95% CI -11.59; -2.32]) and DLQI (-6.95 [95% CI -11.59; -2.32]), as well as the body mass index (-2.97 [95% CI -3.58; -2.37]) were demonstrated during liraglutide therapy. No significant difference in glucose and glycated hemoglobin levels was found.

CONCLUSION: The results of the meta-analysis demonstrate that the use of liraglutide in combination therapy for psoriasis helps to reduce BMI, the prevalence and severity of psoriasis, and improve the quality of life of patients.

KEYWORDS: psoriasis; liraglutide; obesity; metaanalysis.

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз и псориатический артрит характеризуются высокой частотой сопутствующих метаболических нарушений. В частности, риск развития ожирения у пациентов с псориазом увеличен на 50% [1]. Кроме того, тяжелое течение псориаза ассоциировано с более высоким шансом развития ожирения [2]. И наоборот, у пациентов с ожирением риск развития псориаза почти в 2 раза выше в сравнении с больными, имеющими нормальную массу тела. Более того, сам по себе процесс набора веса может увеличивать риск псориаза [3]. Отмечено, что сахарный диабет 2 типа (СД2), важным фактором развития которого является ожирение, также встречается значимо чаще при псориатической болезни в сравнении с пациентами без него, в среднем у 6–20% пациентов [4]. Предрасполагающими факторами, способствующими развитию СД2 при псориатической болезни, могут быть большее число болезненных суставов и показатель СОЭ [5].

Негативное влияние ожирения на течение псориатической болезни может быть обусловлено изменением уровня адипокинов в условиях избытка жировой ткани, в частности снижения уровня адипонектина, ингибирующего выработку ИЛ-6 и ФНО- α , а также «воспалительную» поляризацию макрофагов и Th1- и Th17-опосредованный иммунный ответ [6]. Уровень других цитокинов (химерина, лептина, резистина и висфатина), в отличие от адипонектина оказывающих провоспалительный эффект, при ожирении, наоборот, увеличивается [7].

Ожирение может ухудшать эффективность генно-инженерной биологической терапии [8], а также является фактором, увеличивающим дозу вводимого генно-инженерного препарата [9]. Кроме того, ожирение — фактор риска развития неблагоприятных эффектов базисной противовоспалительной терапии, а в частности, гепатотоксичности метотрексата, что связано с высокой частотой неалкогольной жировой болезни печени при ожирении [10].

Снижение массы тела может приводить к улучшению течения псориатической болезни. Потеря массы тела более чем на 5% от исходной за 6 мес на фоне диеты с ограничением калорийности может сопровождаться более выраженным ответом на применение ингибиторов ФНО- α , а также значимо увеличивает вероятность достижения минимальной активности псориатического артрита [11, 12]. Данные исследований влияния бариатрической хирургии у пациентов с морбидным ожирением на течение псориатической болезни также показали положительные результаты [13, 14].

Актуальность изучения влияния медикаментозной терапии ожирения в последнее десятилетие возросла, что связано с появлением новой группы препаратов для лечения СД2 и ожирения — агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АргПП-1), которые, с одной стороны, имеют высокую эффективность снижения массы тела, а с другой — могут иметь потенциальные экстрапанкреатические механизмы влияния на воспаление [15]. В настоящий момент основные исследования по влиянию АргПП-1 на псориатическую болезнь опубликованы по дираглутиду и только в отношении псориаза [16].



Рисунок 1. Критерии отбора публикаций.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности лираглутида в комплексной терапии больных псориазом в сочетании с метаболическими нарушениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В метаанализ были включены исследования оценки эффективности лираглутида у пациентов с псориазом как с наличием, так и с отсутствием сопутствующего СД2. Систематический поиск исследований проводился в базе данных PubMed. В поиске использовались термины «psoriasis» и «liraglutide». Для улучшения чувствительности использовался оператор «AND». Поиск включал работы, опубликованные до 15 августа 2024 г. без нижнего предела даты (рис. 1).

Из каждого исследования были извлечены данные о дизайне исследования, размерах выборки, преобладании пола, среднем возрасте, наличии нарушений

углеводного обмена, продолжительности лечения и режиме дозирования лираглутида, индекса площади поражения и тяжести псориаза PASI и дерматологического индекса качества DLQI, показатели индекса массы тела (ИМТ), глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до назначения и через некоторое время после терапии лираглутидом (табл. 1). Во всех исследованиях, кроме работы М. Buyschaert и соавт. [18], указано отсутствие какой-либо локальной/системной терапии псориаза на протяжении как минимум 2 мес до включения и на всем протяжении исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы для проведения метаанализов MetaXL 5.3 (Австралия). Результаты представлены в виде средневзвешенной разницы (WMD) и 95% доверительного интервала (ДИ). Гетерогенность между различными публикациями оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и критерия I². При $p < 0,05$ и $I^2 > 40\%$ гетерогенность результатов считалась значительной.

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Ahern T. и соавт., 2013 [17]	Buyschaert M. и соавт., 2014 [18]	Faurschou A. и соавт., 2015 [19]	Xu X. и соавт., 2019 [20]	Nicolau J. и соавт., 2023 [21]
Тип исследования	Проспективное когортное	Проспективное (серия случаев)	Рандомизированное контролируемое	Проспективное когортное	Проспективное когортное
Число пациентов	7	7	11	7	20
Пол (М/Ж)	5/2	5/2	7/4	6/1	9/11
Средний возраст (лет)	45±11	56±8	54±14	60±8	45±10
Сахарный диабет	+	+	НТГ	+	-
Продолжительность наблюдения (нед.)	10	16	8	12	12
Дозирование лираглутида (подкожное введение)	0,6 мг/сут первые 2 недели, далее — 1,2 мг/сут	0,6 мг/сут первую неделю, далее — 1,2 мг/сут	0,6 мг/сут первую неделю, далее — 1,2 мг/сут вторую неделю, далее — 1,8 мг/сут	0,6 мг/сут первую неделю, далее — 1,2 мг/сут вторую неделю, далее — 1,8 мг/сут	0,6 мг/сут первую неделю, далее — повышение дозы +0,6 мг каждую неделю до 3,0 мг/сут
PASI (балл)	Исходно 8,74±9,22 После 4,88±4,25	Исходно 12,0±5,9 После 9,2±6,4	Исходно 14,5±7,2 После 11,9±4,65	Исходно 15,7±11,8 После 2,2±3,0	Исходно 10,0±8,4 После 5,1±6,0
DLQI (балл)	Исходно 5,7±3,9 После 3,3±3,0	- -	Исходно 8,7±6,1 После 6,2±5,25	Исходно 21,8±6,0 После 4,1±3,9	Исходно 12,7±7,0 После 6,4±5,6
ИМТ (кг/м ²)	Исходно 45,67±14,39 После 43,78±5,53	Исходно 32,0±10,1 После 30,6±9,1	Исходно 37,0±8,2 После 32,3±8,2	Исходно 23,0±4,0 После 21,0±3,0	Исходно 38,9±5,8 После 36,4±5,6
Гликированный гемоглобин (%)	- -	Исходно 7,5±1,2 После 6,5±0,8	Исходно 5,4±0,2 После 5,25±0,19	Исходно 8,1±2,3 После 6,4±0,8	Исходно 5,5±0,3 После 5,4±0,4
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	Исходно 6,1±0,74 После 5,8±0,82	- -	Исходно 5,9±0,5 После 5,58±0,43	Исходно 6,2±1,6 После 5,5±0,8	Исходно 5,14±0,67 После 5,06±0,78

РЕЗУЛЬТАТЫ

Индекс площади поражения и тяжести псориаза (PASI)

По результатам проведенного анализа на основе всех 5 исследований на фоне терапии лираглутидом показано значимое снижение средневзвешенной разницы по индексу PASI (-4,85 [95% ДИ -7,08; -2,62]) при незначительной гетерогенности ($I^2=25\%$, $p=0,26$) (рис. 2).

Индекс качества жизни в дерматологии (DLQI)

Из включенных 5 исследований динамика DLQI не была описана только в исследовании Buyschaert M. и соавт. [18]. По результатам анализа 4 остальных иссле-

дований на фоне терапии лираглутидом показано значимое снижение средневзвешенной разницы по индексу DLQI (-6,95 [95% ДИ -11,59; -2,32]) при значительной гетерогенности данных ($I^2=86\%$, $p<0,001$) (рис. 3).

Глюкоза плазмы натощак

Из включенных 5 исследований динамика уровня глюкозы плазмы натощак также не была описана только в исследовании Buyschaert M. и соавт. [18]. По результатам анализа 4 остальных исследований на фоне терапии лираглутидом не отмечено значимого снижения средневзвешенной разницы глюкозы плазмы натощак (-0,26 [95% ДИ -0,54; 0,03]) при незначительной гетерогенности данных ($I^2=32\%$, $p=0,21$) (рис. 4).

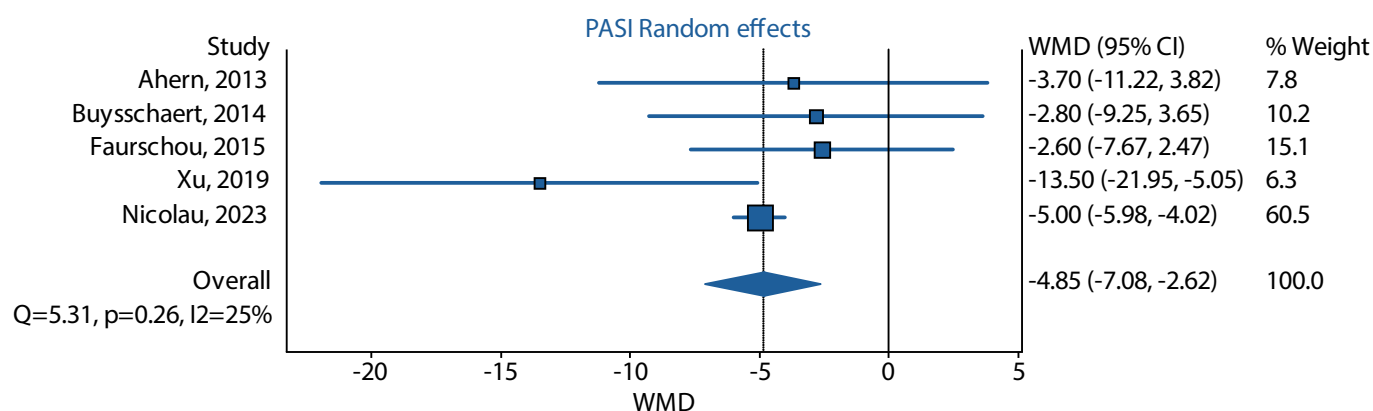


Рисунок 2. Динамика индекса PASI на фоне терапии лираглутидом.

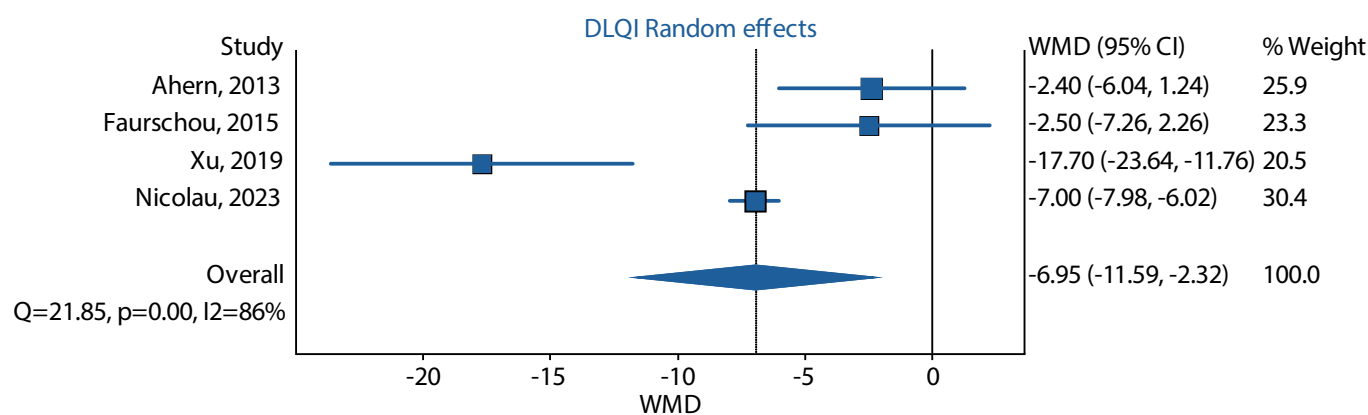


Рисунок 3. Динамика индекса DLQI на фоне терапии лираглутидом.

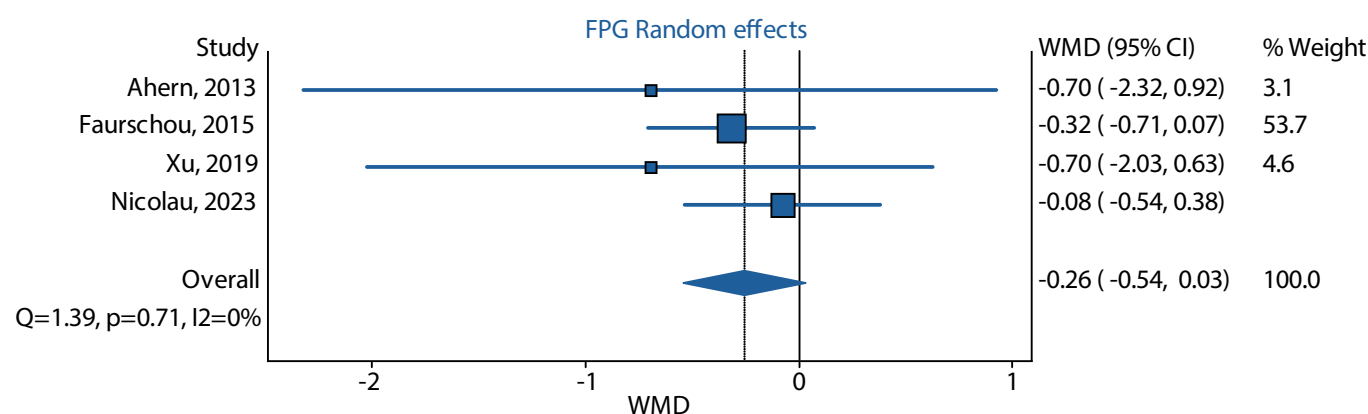


Рисунок 4. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак на фоне терапии лираглутидом.

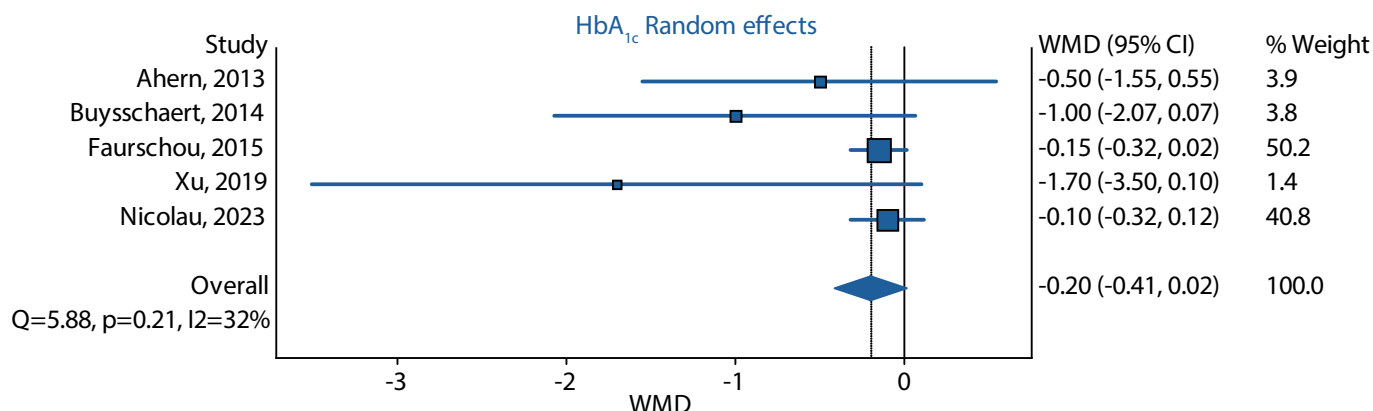


Рисунок 5. Динамика уровня гликированного гемоглобина на фоне терапии лираглутидом.

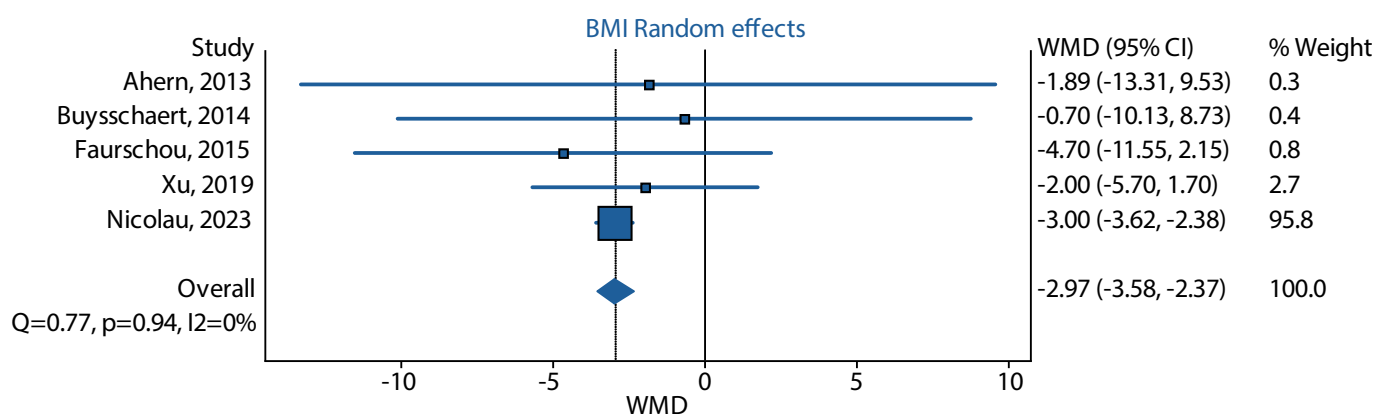


Рисунок 6. Динамика индекса массы тела на фоне терапии лираглутидом.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c})

По результатам проведенного анализа на основе всех 5 исследований на фоне терапии лираглутидом не отмечено значимого снижения средневзвешенной разницы уровня гликированного гемоглобина (-0,20 [95% ДИ -0,41; 0,02]) при незначительной гетерогенности (I2=32%, p=0,21) (рис. 5).

Индекс массы тела (ИМТ)

По результатам проведенного анализа на основе всех 5 исследований на фоне терапии лираглутидом показано значимое снижение средневзвешенной разницы по индексу массы тела (-2,97 [95% ДИ -3,58; -2,37]) при незначительной гетерогенности (I2=0%, p=0,94) (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) относится к гормонам желудочно-кишечного тракта инкретинам, состоит из 30–31 аминокислот и продуцируется L-клетками кишечника в ответ на пищевые и воспалительные стимулы. Кроме того, ГПП-1 вырабатывается в нейронах ядра одиночного тракта ствола мозга. Рецепторы к ГПП-1 экспрессируются в β-клетках островков поджелудочной железы, эпителиальных клетках легких, кардиомиоцитах предсердий, афферентных нейронах блуждающего нерва, нейронах ряда областей головного мозга, а также клетках, составляющих слизистые оболочки желудка

и тонкого кишечника. Эффекты ГПП-1 при взаимодействии с мембранным рецептором реализуются через систему G-белка с увеличением образования цАМФ, а также высвобождением кальция, что приводит к активации путей передачи сигналов PKA, Ерас-2, фосфолипазы C и ERK1/2 [22]. Гипогликемическая активность ГПП-1 связана со стимуляцией глюкозозависимой секреции инсулина, ингибированием продукции глюкагона и регуляцией пролиферации, дифференцировки и выживания островковых клеток поджелудочной железы [23].

Потенциальные экстрапанкреатические механизмы влияния АрГПП-1 на воспаление, как предполагается, могут быть связаны с активацией AMPK, NF-κB, влиянием на Т-клеточное звено, в частности инвариантных натуральных Т-киллеров, а также влиянием на продукцию ИЛ-17 [15].

В одном из включенных в метаанализ исследований (Buysschaert M. и соавт.) при применении лираглутида отмечено также снижение числа Т-клеток в коже и экспрессии ИЛ-17 в псориазных бляшках [18]. В исследовании Ahern T. и соавт., где помимо включенных в метаанализ показателей, оценивались иммунологические показатели, отмечено увеличение доли циркулирующих инвариантных натуральных Т-киллеров среди всей популяции Т-лимфоцитов с 0,13 до 0,4% (p=0,03) [17]. Интересно также, что экспрессия рецептора к ГПП-1 была выявлена в клетках псориазных бляшек у человека, но не в культуре здоровых кератиноцитов [24].

Ранее в 2022 г. уже проводился метаанализ 4 исследований, суммарно включавших 32 пациента, получавших лираглутид (от 8 до 16 недель), страдавших СД2 или нарушением толерантности к глюкозе. Было показано значимое снижение индекса PASI (-4,3, 95% ДИ от -7,6 до -1,05, $p=0,01$) и глюкозы натощак (-0,34, 95% ДИ от -0,68 до -0,01, $p=0,048$) после проведения лечения, однако не было получено значимых различий по ИМТ, индексу DLQI и уровню гликированного гемоглобина [16]. В наш метаанализ добавлено исследование Nicolau J. и соавт., опубликованное в 2023 г. [21]. Особенностью данного исследования является наибольшая выборка пациентов ($n=20$) в сравнении с другими работами, отсутствие нарушений углеводного обмена у них, а также более высокая максимальная доза применяемого лираглутида (до 3,0 мг/сут). Учитывая высокий вклад исследования Nicolau J. и соавт. [21] в результаты проведенного нами метаанализа, были получены отличные от предыдущего метаанализа результаты. Так, помимо значимого изменения индекса PASI, получена значимая разница по индексу DLQI и ИМТ, в то время как для показателей углеводного обмена значимой разницы не отмечалось, что может быть объяснено высокой долей лиц без нарушений углеводного обмена из исследования Nicolau J. и соавт. [21]. Различия в результатах двух метаанализов могут быть обусловлены изменением размеров выборки с включением значительной доли пациентов без нарушений углеводного обмена, что обуславливает отсутствие серьезных колебаний уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. С другой стороны, пациенты из исследования Nicolau J. и соавт. характеризовались высоким исходным ИМТ, а также значимой динамикой его снижения, что и внесло вклад в появление значимой динамики по данному показателю в нашем метаанализе.

Исследования влияния других АргПП-1 при псориазе к настоящему времени представлены лишь единичными описаниями клинических случаев, где отмечался положительный эффект [25, 26].

Ограничением настоящего исследования, как и ранее проведенного метаанализа, по-прежнему остается

небольшое количество исследований, общее число пациентов и длительность наблюдения. Однако результаты настоящего метаанализа учитывают и пациентов без СД2, а также применение лираглутида и в максимально зарегистрированной суточной дозе 3,0 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют говорить о возможности наличия влияния АргПП-1 на активность псориаза. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования с большим объемом выборок, а также отдельные исследования влияния данной группы препаратов для пациентов с псориазом и артритами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой №125020501435-8 «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клиничко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии».

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

Участие авторов. Коротаева Т.В. — концепция исследования, интерпретация результатов, внесение существенной правки; Трошина Е.А. — концепция исследования, внесение в рукопись существенной правки; Лиля А.М. — концепция исследования, внесение в рукопись существенной правки; Паневин Т.С. — концепция и дизайн исследования, написание статьи; Насонов Е.Л. — концепция исследования, внесение в рукопись существенной правки; Корсакова Ю.Л. — дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки; Глухова С.И. — дизайн исследования, получение, анализ данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2(12):e54. doi: <https://doi.org/10.1038/nutd.2012.26>
2. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829-835. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.040>
3. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TL, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol*. 2017;137(12):2484-2490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.822>
4. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):271-285. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00206-7>
5. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *J Rheumatol*. 2017;44(3):286-291. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160861>
6. Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Adiponectin and leptin modulate cell proliferation and cytokine secretion of normal human keratinocytes and T lymphocytes. *J Dermatol Sci*. 2010;59(2):143-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.06.004>
7. Xue K, Liu H, Jian Q, et al. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro—a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. *Exp Dermatol*. 2013;22(6):406-410. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.12162>
8. Dalamaga M, Papadavid E. Can we better strategize our choice of pharmacotherapy for patients with comorbid psoriasis and obesity?. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(11):1303-1308. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1603294>
9. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1124-1127. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12235>
10. Chiricozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(7):863-872. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1583207>
11. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1157-1162. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202812>

12. Klingberg E, Björkman S, Eliasson B, Larsson I, Bilberg A. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):254. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02350-5>
13. Maglio C, Peltonen M, Rudin A, Carlsson LMS. Bariatric surgery and the incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in the Swedish obese subjects study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(12):2068-2073. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21955>
14. Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, et al. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery [published correction appears in *JAMA Surg*. 2018;153(7):692]. *JAMA Surg*. 2017;152(4):344-349. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4610>
15. Насонов Е.Л., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. // *Научно-практическая ревматология*. — 2024. — Т.62. — №2. — С.135–144 [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135–144 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-135-144>
16. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1rA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1299-1305. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1882658>
17. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1440-1443. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x>
18. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):155-161. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12886>
19. Faurischou A, Gyldenløve M, Rohde U, et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients—a randomized placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(3):555-559. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.12629>
20. Xu X, Lin L, Chen P, et al. Treatment with liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, improves effectively the skin lesions of psoriasis patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:167-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.002>
21. Nicolau J, Nadal A, Sanchis P, Pujol A, Nadal C, Masmiel L. Effects of liraglutide among patients living with psoriasis and obesity. *Med Clin (Barc)*. 2023;161(7):293-296. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.05.021>
22. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, et al. Glucagon-like peptide-1: a multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol*. 2023;14:1148209. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1148209>
23. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*. 2008;60(4):470-512. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.108.000604>
24. Faurischou A, Pedersen J, Gyldenløve M, et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Exp Dermatol*. 2013;22(2):150-152. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.12081>
25. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case*. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0007>
26. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(3):23-0017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-23-0017>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н. [Taras S. Panevin, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А [address: 34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Коротаева Татьяна Викторовна, д.м.н. [Tatiana V. Korotaeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>; eLibrary SPIN: 9855-5954; e-mail: tatianakorotaeva@googlemail.com

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., чл.-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Лила Александр Михайлович, д.м.н., член-корр. РАН [Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; SPIN-код: 7287-8555; e-mail: sokrat@mail.ru

Насонов Евгений Львович, д.м.н., акад. РАН [Evgeny L. Nasonov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>; eLibrary SPIN: 5162-6484; e-mail: cancelar@iramn.ru

Юлия Леонидовна Корсакова, к.м.н. [Yulia L. Korsakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>; eLibrary SPIN: 6093-6060; e-mail: yulkorsakova@bk.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.-м.н. [Svetlana I. Gluhova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; SPIN-код: 3151-2282; e-mail: sveglukhova@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Коротаева Т.В., Трошина Е.А., Лила А.М., Паневин Т.С., Насонов Е.Л., Корсакова Ю.Л., Глухова С.И. Эффективность лираглутида в комплексной терапии больных псориазом в сочетании с метаболическими нарушениями: метаанализ наблюдательных и контролируемых исследований // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 70-76. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13204>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korotaeva TV, Troshina EA, Lila AM, Panevin TS, Nasonov EL, Korsakova YL, Glukhova SI. Efficacy of liraglutide in combination therapy of patients with psoriasis combined with metabolic disorders: a meta-analysis of observational and controlled studies. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):70-76. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13204>

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РАННЕГО МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© О.В. Васюкова, Д.А. Копытина*, П.Л. Окорок, Р.Р. Салахов, Р.И. Хусаинова, И.Р. Миннихметов, Е.В. Нагаева, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. В современном мире, где избыточная масса тела и ожирение становятся все более распространенными, особенно тревожным фактором можно назвать появление морбидных форм среди детей младшего возраста (до 7 лет), что считается наиболее нетипичным явлением и представляет особый интерес для поиска причин данной патологии. По данным литературы, около 7% случаев тяжелого детского ожирения связано с различными генетическими нарушениями. Вместе с тем распространенность моногенного и синдромального ожирения в российской популяции остается неизвестной.

Цель. Изучить клинические особенности и генетические характеристики пациентов с ожирением, возникшим в раннем детском возрасте.

Материалы и методы. Обследовано 115 пациентов (49 девочек (42,6% случаев, 95% ДИ [33,4; 52,1]), 66 мальчиков (57,4% случаев, 95% ДИ [47,8; 66,5]) с ожирением (SDS IMT > 3,0) и дебютом заболевания в раннем возрасте (до 7 лет). Всем пациентам проведено комплексное обследование. Генетическое исследование включало в себя полногеномное секвенирование методом NGS (next-generation sequencing) или генетический анализ методом метил-чувствительной мультиплексной лигазо-зависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA) (при выявлении анамнестических, фенотипических, клинических данных, позволяющих заподозрить болезни геномного импринтинга).

Результаты. В нашем исследовании у 48,7% детей выявлены изменения нуклеотидной последовательности в следующих генах: *SNRPN*, *GNAS*, *MC4R*, *POMC*, *ALMS1*, *MKKS*, *BBS10*, *SIM1*, *PCSK1*, *LEP*, *ADCY3*, *MAGEL2*, *BBS1*, *BBS7*, *NTRK2*, *SH2B1*, *SEMA3A*, *LEPR*, *NRP2*, *MC3R*, *ADRB2*, *DYRK1B*, *KSR2*, *ENPP1*, *KCNJ11*, *FFAR4*, *PACS1*, *NAA10*, *METTL5*, *ADNP*, *TRIP12*, *SPEN*, *FAT1*, *KCNJ15*, *BAP1*, *TNPO2*, *MKLC*, *SNRPN*, *GNAS*. По результатам генетического исследования пациенты распределены на 2 группы: группа 1 — «генетическое ожирение», группа 2 — «ожирение с неустановленной причиной». Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 8,2 года [5,5; 13,6], SDS IMT составила 4,0 [3,6; 4,4]. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, SDS IMT, SDS роста. У пациентов с ожирением с неустановленной причиной отягощенный наследственный анамнез по ожирению встречался статистически значимо чаще, чем у пациентов с генетическими нарушениями ($p < 0,001$). Полифагия у пациентов с генетическими нарушениями встречалась более чем в 79% случаев, тогда как у пациентов с «простым» ожирением данный симптом полностью отсутствовал ($p < 0,001$). Частота встречаемости метаболических осложнений ожирения, таких как нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия статистически значимо не различалась у пациентов обеих групп.

Заключение. Высокий процент выявленных генетических изменений в нашей когорте можно объяснить строгими критериями включения пациентов в исследование, что подчеркивает актуальность данной работы. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов ожирения будет способствовать созданию таргетной терапии, что позволит разрабатывать персонализированный подход к лечению и профилактике данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; генетика; дети; моногенное ожирение; полифагия.

GENETIC STRUCTURE OF EARLY MORBID OBESITY IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION: A PILOT STUDY

© Olga V. Vasyukova, Daria A. Kopytina*, Pavel L. Okorokov, Ramil R. Salakhov, Rita I. Khusainova, Ildar R. Minniakhmetov, Elena V. Nagaeva, Olga B. Bezlepkina, Valentina A. Peterkova, Natalia G. Mokrysheva

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

OBSERVATION. In the modern world, where overweight and obesity are becoming more and more widespread, a particularly alarming factor is the appearance of morbid forms among young children (up to 7 years old), which is the most atypical phenomenon and is of particular interest in the search for the causes of this pathology. According to the published data, about 7% of cases of severe pediatric obesity are associated with various genetic disorders. At the same time, the prevalence of monogenic and syndromal obesity in the Russian population remains unknown.

OBJECTIVE. To study the clinical features and genetic characteristics of patients with obesity occurring in early childhood.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS. We examined 115 patients (49 girls (42.6% of cases, 95% CI [33.4; 52.1]), 66 boys (57.4% of cases, 95% CI [47.8; 66.5]) with obesity (SDS BMI >3.0) and the disease debut at an early age (up to 7 years). All patients underwent a comprehensive examination. Genetic study included full-exome sequencing by NGS (next-generation sequencing) or genetic analysis by methyl-sensitive multiplex ligase-dependent probe amplification (MS-MLPA) (in case anamnestic, phenotypic, clinical data suggestive of genomic imprinting diseases are identified).

RESULTS. In our study, 48.7% of children showed nucleotide sequence changes in the following genes: *SNRPN*, *GNAS*, *MC4R*, *POMC*, *ALMS1*, *MKKS*, *BBS10*, *SIM1*, *PCSK1*, *LEP*, *ADCY3*, *MAGEL2*, *BBS1*, *BBS7*, *NTRK2*, *SH2B1*, *SEMA3A*, *LEPR*, *NRP2*, *MC3R*, *ADRB2*, *DYRK1B*, *KSR2*, *ENPP1*, *KCNJ11*, *FFAR4*, *PACS1*, *NAA10*, *METTL5*, *ADNP*, *TRIP12*, *SPEN*, *FAT1*, *KCNJ15*, *BAP1*, *TNPO2*, *MKLC1*, *SNRPN*, *GNAS*. As per the results of the genetic study, the patients divided into 2 groups: group 1 — “genetic obesity”, group 2 — “obesity with unidentified cause”. The median age of patients at the time of examination was 8.2 years [5.5; 13.6], and the SDS of BMI was 4.0 [3.6; 4.4]. Patients in both groups were comparable in age, SDS of BMI, and SDS of height. In obese patients with an unspecified cause, an aggravated hereditary history of obesity was statistically significantly more common than in patients with genetic disorders ($p < 0.001$). Polyphagia in patients with genetic disorders occurred in more than 79% of cases, whereas in patients with “simple” obesity this symptom was completely absent ($p < 0.001$). The incidence of metabolic complications of obesity, such as carbohydrate metabolism disorders, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease, and arterial hypertension did not differ statistically significantly between patients in both groups.

CONCLUSIONS. The high percentage of detected genetic alterations in our cohort might be explained by the strict criteria for inclusion of patients in the study, which emphasizes the relevance of this work. Further study of the pathogenetic mechanisms of obesity will contribute to the development of targeted therapy, which will allow the development of a personalized approach to the treatment and prevention of this disease.

KEYWORDS: obesity; genetics; children; monogenic obesity; polyphagia.

ОБОСНОВАНИЕ

В современном мире, где избыточная масса тела и ожирение становятся все более распространенными, особенно тревожит появление морбидных форм среди детей младшего возраста (до 7 лет), что считается наиболее нетипичным явлением и представляет особый интерес для поиска причин данной патологии. Эта тенденция становится серьезной проблемой для современного здравоохранения, так как раннее начало ожирения связано с более высоким риском развития хронических заболеваний, таких как нарушения углеводного обмена, включая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая патология, дислипидемии, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ сна и др. [1].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям в настоящее время выделяют следующие этиологические формы ожирения: простое (конституционально-экзогенное), гипоталамическое, ятрогенное, ожирение при эндокринных заболеваниях, а также моногенные и синдромальные формы [2].

В течение последних лет в разных странах ведется поиск причин развития морбидного ожирения у детей раннего возраста. Были открыты новые сигнальные молекулы, изменения в функциях которых могут приводить как к развитию выраженного ожирения, так выступать в качестве защитных факторов. По данным литературы, около 7% случаев тяжелого детского ожирения связано с различными генетическими нарушениями [3]. Вместе с тем распространенность моногенного и синдромального ожирения среди детей в мире остается недостаточной известной.

В российской популяции в настоящее время описаны единичные случаи пациентов с генетическими вариантами в генах *POMC* и *MC4R*. Однако количество пациентов раннего возраста с морбидным ожирением в нашей стране ежегодно увеличивается, а причины и генетическая структура данной патологии остаются неясными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические особенности и генетические характеристики пациентов с ожирением, возникшим в раннем детском возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Обследование пациентов проведено в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. В исследование включены пациенты, обследованные в Институте детской эндокринологии и Центре лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России с 2022 по 2024 гг.

Изучаемые популяции

Популяция: 115 пациентов женского и мужского пола с ожирением, возникшим в раннем детском возрасте (до 7 лет) из следующих регионов Российской Федерации: 32 ребенка из Москвы и Московской области, 7 — из Брянской области, 6 — из Липецкой области, 5 — из Рязанской области, 4 — из Республики Башкортостан, по 3 пациента из Республики Дагестан, Ростовской и Тюменской областей, по 2 ребенка из Чеченской Республики, Хабаровского, Краснодарского, Пермского и Ставропольского краев, а также из Иркутской, Калужской, Кировской, Ульяновской областей, по 1 пациенту из Архангельской, Астраханской, Волгоградской, Вологодской, Ивановской, Курганской, Курской, Магаданской, Мурманской, Нижегородской, Новосибирской, Омской, Орловской, Тамбовской, Тверской, Томской, Тульской, Саратовской, Свердловской, Челябинской, Ярославской областей, Ямало-Ненецкого АО, Ханты-Мансийского АО, Удмуртской Республики, Санкт-Петербурга, Республики Коми, Республики Крым, Республики Марий-Эл,

Республики Мордовии, Республики Хакасии, Луганской Народной Республики, Камчатского и Красноярского краев.

Критерии включения: девочки и мальчики с SDS IMT > 3,0, с дебютом ожирения в раннем возрасте (до 7 лет), а также наличие письменного информированного согласия родителей или законного представителя об участии в исследовании.

Критерии исключения: наличие органической патологии ЦНС в анамнезе или на момент обследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции: сплошной.

Дизайн исследования: данная работа представляет собой одномоментное одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование, включившее 115 пациентов с ожирением, возникшим в раннем возрасте. Набор проводился на основании соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включая лабораторно-инструментальные методы диагностики и полногеномное секвенирование методом NGS (next — generation sequencing).

Описание медицинского вмешательства

Протокол исследования включал в себя клиническое обследование пациентов с подробным сбором наследственного анамнеза и анамнеза заболевания, физикальным осмотром и оценкой фенотипических особенностей, антропометрических показателей: измерение роста, массы тела, расчет ИМТ. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями в качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей проводилось определение величины стандартных отклонений индекса массы тела (SDS IMT) и роста (SDS роста) [2].

Наличие полифагии было исследовано с помощью опросника, предложенного Dykens и соавт. (2007 г.) [4].

Лабораторные исследования проводили в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России. Биохимические исследования крови включали определение: глюкозы крови натощак, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), были выполнены с использованием стандартных наборов на анализаторе Architect 8000 (Abbott Diagnostics, США).

Для выявления нарушений углеводного обмена проводили стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с определением глюкозы и инсулина натощак, через 30, 60, 90 и 120 минут [2]. Для оценки инсулинорезистентности определяли индекс Matsuda [5, 6].

Инструментальные исследования. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России на аппаратах Hewlett Packard Image Point (США) с использованием линейного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц. При выявлении ультразвуковых признаков гепатомегалии, неоднородности паренхимы, ослабления ультразвукового сигнала в дистальных отделах печени и обеднения сосудистого рисунка диагностировалась НАЖБП в стадии жирового

гепатоза. При выявлении превышения верхней границы нормы уровней АСТ и АЛТ в сочетании с эхографическими признаками жирового гепатоза, при отсутствии других причин синдрома цитолиза диагностировалась НАЖБП в стадии стеатогепатита [2, 7, 8].

Всем пациентам ежедневно измеряли артериальное давление (АД), утром и вечером. Измерение и последующая оценка АД проводили согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков» (2020 г.) [9]. При выявлении показателей АД, отличных от целевых значений для конкретного возраста при ежедневном аускультативном измерении АД, пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) для подтверждения наличия артериальной гипертензии.

Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории геномной медицины ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России методом массового параллельного секвенирования (next-generation sequencing (NGS)) на платформе Illumina Novaseq 6000 методом парно-концевого чтения (2x100 п.о.). Взятие крови производили из локтевой вены вне зависимости от приема пищи в пробырки с ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводили на роботизированной станции Allsheng Autopure-96 (Hangzhou Allsheng Instruments Co., Ltd., China) из периферической крови с использованием набора NucleoMag Blood (Takara Bio, USA). Качество и количество выделенной ДНК оценивали с помощью спектрофотометра Eppendorf Biospectrometer Fluorescence (Eppendorf AG, Germany) и набора Qubit dsDNA HS Assay (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Подготовку полногеномной библиотеки проводили с помощью набора «KAPA HyperPlus» (Roche, Швейцария), обогащение матрицы ДНК проводили набором «KAPA HyperCapture» (Roche, Швейцария) и набором зондов «KAPA HyperExome» (Roche, Швейцария) в полном соответствии с протоколами производителя. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (HG38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением компьютерных алгоритмов предсказания патогенности вариантов (SIFT, PolyPhen-2 HDIV, Polyphen-2 HVAR, PROVEAN, CADD). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD Exomes для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга и прилежащих к сайту сплайсинга интронных участках использованы программы SpliceAI и AdaBoost. Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использованы база данных OMIM (<https://omim.org/>), HGMD (<http://www.hgmd.org/>), специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций American College

of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [10] и российского руководства по интерпретации данных NGS [11].

При проведении МЧ-MLPA выделение ДНК выполнялось с помощью фенол-хлороформной экстракции, предполагающей этапы лизиса клеток, депротеинизации протеиназой, фенолом и хлороформом, центрифугирования для удаления денатурированных белков и фрагментов клеточных органелл, осаждения ДНК из раствора этанолом и растворения осадка в буферном растворе [12].

Концентрацию ДНК измеряли на приборе Qubit 2.0 с использованием реактивов Qubit BR производителя по стандартному протоколу.

Анализ числа копий импринтированных регионов 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 и статуса их метилирования проводился методом метил-чувствительной мультиплексной лигазо-зависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA) с помощью реактивов "SALSA MLPA Probemix ME034 Multi-locus Imprinting" производителя MRC Holland по стандартному протоколу.

Этапы МЧ-MLPA включали денатурацию ДНК, добавление микса с зондами на участки 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 с последующей инкубацией длительностью 18 часов, разделение после инкубации смеси на 2 порции, в одну из которых добавляли микс с лигазой, в другую — с лигазой и метилчувствительной рестриктазой HhaI, далее добавляли микс для проведения амплификации зондов. Затем проводили фрагментный анализ числа копий и статуса метилирования, интерпретацию которого осуществляли с помощью программы Coffalyser.

Статистический анализ

Статистический анализ был выполнен в программе Statistica 13.0 (Tibco, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан и первых, третьих квартилей; категориальных признаков — в виде абсолютных и относительных частот. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественным признакам выполнен с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), категориальных — с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТФК₂). 95% доверительные интервалы (ДИ) посчитаны с помощью метода Клоппера-Пирсона с помощью онлайн-калькулятора (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval1/>). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. При множественных сравнениях уровень корректировался с помощью поправки Бонферрони (p_0).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России, протокол №18 от 12.10.2022. Информированное согласие получено от родителей и/или законных опекунов всех обследованных пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 115 пациентов (49 девочек (42,6% случаев, 95% ДИ [33,4; 52,1]), 66 мальчиков (57,4% случаев, 95% ДИ [47,8; 66,5]) с ожирением. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 8,2 года [5,5; 13,6]. Медиана SDS ИМТ составила 4,0 [3,6; 4,4]. Значимого ускорения роста у пациентов в нашей группе не отмечено: медиана SDS роста составляла 1,77 [0,73; 2,7]. Наследственный анамнез по ожирению отягощен у 85 пациентов (74% случаев, 95% ДИ [64,9; 81,6]), не отягощен у 30 пациентов (26% случаев, 95% ДИ [18,3; 35,1]). Возраст дебюта ожирения распределен следующим образом: набор веса с 1-го года жизни отмечен у 51 пациента (44,4% случаев, 95% ДИ [35,0; 53,9]), с 1 года 1 месяца до 5 лет у 35 пациентов (30,5% случаев, 95% ДИ [22,2; 39,7]); у 29 пациентов (25,1% случаев, 95% ДИ [17,5; 34,1]) избыточный набор массы тела отмечен после 5-летнего возраста.

По результатам генетического исследования пациенты распределены на 2 группы. К группе 1 отнесены пациенты, у которых были найдены варианты в генах, изменения в последовательности нуклеотидов которых могут быть ассоциированы с развитием ожирения — «генетическое ожирение», к группе 2 отнесены пациенты, у которых не обнаружено патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов — «ожирение с неустановленной причиной».

Клиническая характеристика пациентов

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, SDS ИМТ, SDS роста (таблица 1).

Возраст дебюта ожирения у пациентов в обеих группах статистически значимо не различался, однако стоит отметить, что в группе пациентов с генетическими нарушениями дебют ожирения у пациентов наиболее часто встречался в возрасте от 0 до 5 лет. У пациентов с «ожирением с неустановленной причиной» отягощенный наследственный анамнез по ожирению встречался статистически значимо чаще, чем у пациентов с генетическими

Таблица 1. Сравнительный анализ пациентов по возрастным и антропометрическим показателям

Параметр	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=60)	P, U-тест
	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Возраст на момент обследования, лет	8,25 [5,4; 13,25]	8,25 [5,9; 14,12]	0,650
Пол, м/ж (чел)	33 (60%)/22 (40%)	33 (55%)/27 (45%)	0,590
SDS ИМТ	4,0 [3,39; 4,53]	4,035 [3,64; 4,39]	0,650
SDS роста	1,38 [0,4; 2,57]	1,855 [0,98; 2,87]	0,100

Примечание: $P_0 = 0,05/11 = 0,0045$ (поправка Бонферрони). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала для всех параметров. Распределение по полу в каждой группе представлено в виде абсолютных и относительных частот.

Таблица 2. Сравнительный анализ пациентов по возрасту дебюта ожирения, наследственному анамнезу и наличию полифагии

Параметр	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=60)	P, ТКФ ₂
	n (%), 95% ДИ	n (%), 95% ДИ	
Возраст дебюта ожирения, лет	30 (54,5%) 95% ДИ [40,5; 68,0]	21 (35%) 95% ДИ [23,1; 48,4]	0,054
Дебют до 1 года	16 (29%) 95% ДИ [17,6; 24,9]	19 (31,6%) 95% ДИ [20,2; 44,9]	
Дебют от 1 года до 5 лет	9 (16,4%) 95% ДИ [7,7; 28,8]	20 (33,3%) 95% ДИ [21,6; 46,6]	
Дебют после 5 лет			
Отягощенный наследственный анамнез	29 (52,7%) 95% ДИ [38,3; 66,3]	56 (93,3%) 95% ДИ [83,8; 98,1]	<0,001
Полифагия	40 (72,7%) 95% ДИ [59,0; 83,8]	0 (0%) 95% ДИ [0; 5,9]	<0,001

Примечание: $P_0=0,05/11=0,0045$ (поправка Бонферрони). Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот с 95% ДИ.

Таблица 3. Метаболическая характеристика пациентов

Параметр		Группа 1 (n=55)		Группа 2 (n=60)		P
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%), 95% ДИ	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]/n (%), 95% ДИ	
Нарушение углеводного обмена	Нормогликемия	38	29 (76,3%) 95% ДИ [59,7; 88,5]	48	37 (77%) 95% ДИ [62,6; 87,9]	0,986 (ТКФ ₂)
	НТГ/НГН		6 (15,8%) 95% ДИ [6; 31,2]		7 (14,6%) 95% ДИ [6; 27,7]	
	СД		3 (7,9%) 95% ДИ [1,6; 21,3]		4 (8,3%) 95% ДИ [2,3; 19,9]	
Инсулинорезистентность (ISI Matsuda, норма >2,5)		34	1,89 [1,02; 4,04]	45	2,15 [1,6; 4,19]	0,036 (U-тест)
НАЖБП	Норма		18 (34,6%) 95% ДИ [21,9; 49,0]		16 (28%) 95% ДИ [16,9; 41,5]	0,637 (ТКФ ₂)
	Жировой гепатоз	52	23 (44,2%) 95% ДИ [30,4; 58,6]	57	25 (43,8%) 95% ДИ [30,7; 57,6]	
	Стеатогепатит		11 (21,1%) 95% ДИ [11,0; 34,7]		16 (28%) 95% ДИ [16,9; 41,5]	
Артериальная гипертензия		52	13 (25%) 95% ДИ [14,0; 38,9]	60	19 (31,6%) 95% ДИ [20,2; 44,9]	0,436 (ТКФ ₂)

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, НГН — нарушение гликемии натощак, СД — сахарный диабет, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

$P_0=0,05/11=0,0045$ (поправка Бонферрони). Результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот с 95% ДИ. Показатель инсулинорезистентности представлен в виде медианы и интерквартильного интервала.

нарушениями. Полифагия у пациентов с генетическими нарушениями встречалась более чем в 79% случаев, тогда как у пациентов с «ожирением с неустановленной причиной» данный симптом полностью отсутствовал (табл. 2).

Частота встречаемости метаболических осложнений ожирения, таких как нарушения углеводного обмена, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия статистически значимо не различалась у пациентов обеих групп (табл. 3).

Ниже представлена генетическая характеристика пациентов (рис. 1). Среди выявленных причин ожирения наиболее частыми были: моногенные формы (*POMC*; *NTRK2*; *SIM1*; *MC4R*; *PCSK1*; *SH2B1*; *LEP*; *SEMA3A*; *LEPR*; *NRP2*; *MC3R*; *ADCY3*; *KSR2*; *DYRK1B*), болезни геномного импринтинга (псевдогипопаратиреоз, синдром Прадера-Вилли, синдром Шааф-Янг, синдром Ангельмана, MLID — мно-

жественные болезни геномного импринтинга) [13], цитопатии (синдром Барде-Бидля, синдром Альстрема). Кроме того, были обнаружены варианты в генах, которые описаны при неврологических заболеваниях, одним из компонентов которых является ожирение (*PACS1*; *NAA10*; *METTL5*; *ADNP*; *TRIP12*; *SPEN*; *FAT1*; *KCNJ15*; *BAP1*; *TNPO2*; *MLC1*; *ADRB2*; *ENPP1*; *KCNJ11*; *FFAR4*) (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным зарубежных авторов, от 3 до 10% случаев развития раннего ожирения обусловлено изменениями в генах лептин-меланокортинового пути, в регионах с высокой частотой близкородственных браков до 13% случаев ожирения обусловлены генетическими нарушениями [14, 15, 16].

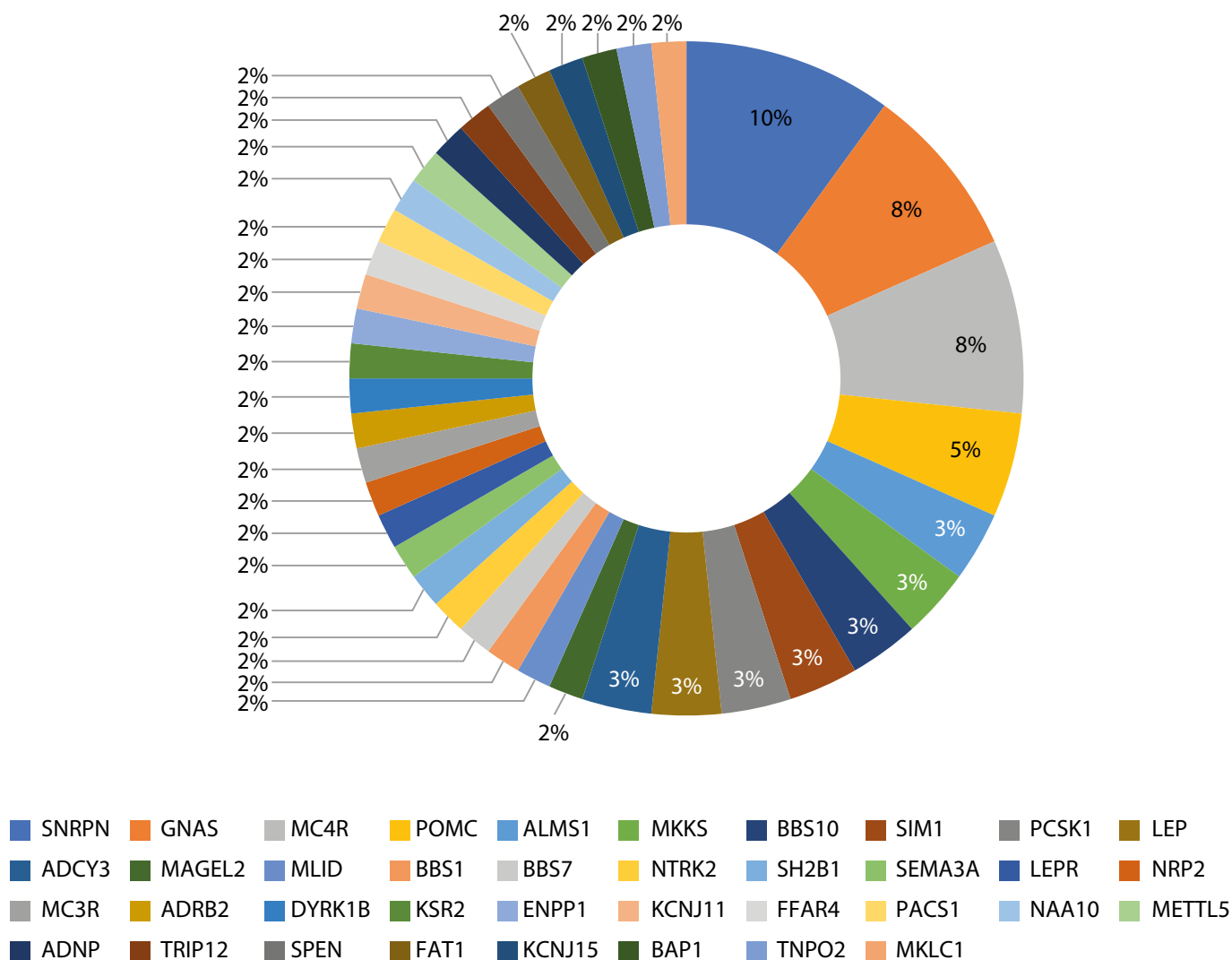


Рисунок 1. Генетическая структура раннего морбидного ожирения у детей в Российской Федерации.

R. Sket и соавт. в Словении провели генетическое исследование панели генов лептин-меланокортинового пути (*AGR*, *LEP*, *LEPR*, *MC3R*, *MC4R*, *NPY*, *NPY1R*, *NPY5R*, *PCSK1*, *PCSK2*, *POMC*) у 1508 детей и подростков (684 мальчика и 824 девочки) в возрасте от 2 до 19 лет. При этом 230 человек имели нормальную массу тела, у 31 человека отмечался дефицит массы тела, 186 человек имели избыточную массу тела и 1061 человек был с ожирением (SDS ИМТ $>2,0$). У 21 пациента (1,4%) с ожирением были обнаружены гетерозиготные варианты в перечисленных генах, описанные ранее как патогенные. У пациентов без ожирения патогенные варианты обнаружены не были. Генетические варианты, классифицируемые как условно-патогенные, были обнаружены еще у 62 (4,1%) участников исследования, из которых 56 (3,7%) человек имели избыточную массу тела и 6 (0,4%) нормальный вес [17].

P. Loid и соавт. в Финляндии проведено генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования панели 24 генов, связанных с лептин-меланокортиновым путем и развитием гипоталамуса (*ADCY3*, *BDNF*, *CPE*, *GRPR*, *LEP*, *LEPR*, *LRP2*, *MC3R*, *MC4R*, *MRAP2*, *MYT1L*, *NPY*, *NTRK2*, *PCSK1*, *POMC*, *SH2B1*, *SIM1*, *TUB*, *ARNT2*, *ISL1*, *NEUROG3*, *OTF*, *OXT*, *POU3F2*) среди 92 подростков (средний возраст 13,7 года [10,6; 16,8])

с выраженным ожирением SDS ИМТ $+4,0$ [3,4; 4,9]. У 7 (8%) человек были обнаружены изменения в 6 генах, связанных с развитием ожирения (*MC4R*, *ADCY3*, *MYT1L*, *ISL1*, *LRP2*, *GRPR*) [18].

В Турции Nalbantoğlu O. и соавт. было выполнено исследование всех экзонов генов *LEP*, *LEPR*, *MC4R* и *POMC* 154 детям и подросткам с ранним морбидным несиндромным ожирением. У 19 пациентов было выявлено 15 различных генетических вариантов, что составило 12,3% от общего числа вариантов. Наиболее часто определялись генетические варианты в гене *MC4R* (у 10 из 154 пациентов; 6,5%), в гене *POMC* было найдено 5 различных вариантов (6 из 154 пациентов, 3,9%) [19].

Mohammed I. и соавт. обследовали 243 пациента (138 лиц мужского пола и 106 лиц женского пола) с морбидным ожирением и ранним дебютом (возраст начала: от 3 месяцев до 10 лет) в Катаре на наличие моногенных форм ожирения методом массового параллельного секвенирования панели из 52 генов, которые играют роль в энергетическом гомеостазе и пролиферации жировой ткани (*ADCY3*, *ALMS1*, *ARL6*, *BBIP1*, *BBS1*, *BBS10*, *BBS12*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *BBS9*, *BDNF*, *CEP290*, *CFAP418*, *CPE*, *CUL4B*, *DYRK1B*, *GNAS*, *IFT172*, *IFT27*, *IFT74*, *KSR2*, *LEP*, *LEPR*, *LZTFL1*, *MAGEL2*, *MC3R*, *MC4R*, *MCHR1*, *MKKS*, *MKS1*, *MRAP2*, *NCOA1*, *HP052*, *NTRK2*, *PCSK1*, *PHF6*, *POMC*, *PPARG*, *RAB23*, *RAI1*,

SDCCAG8, SH2B1, SIM1, TMEM67, TRIM32, TTC8, TUB, UCP3, VPS13B, WDRCP). 30 генетических вариантов были идентифицированы у 36 (14,8%) пациентов в 15 генах-кандидатах (*LEP, LEPR, POMC, MC3R, MC4R, MRAP2, SH2B1, BDNF, NTRK2, DYRK1B, SIM1, GNAS, ADCY3, RAI1, и BBS2*), при этом 23 из выявленных вариантов были ранее не описанными, а остальные 7 вариантов упоминались в литературе. Варианты в *MC4R* были самой частой причиной ожирения в данной когорте (19%), а вариант с.485C>T p.T162I был наиболее распространенным вариантом *MC4R*, обнаруженным у 5 пациентов [20].

В Индийском исследовании George A. и соавт. среди 7 детей с ранним морбидным ожирением (ИМТ 24,09–37,7 кг/м²), возникшим в возрасте до 5 лет, при проведении полного секвенирования экзона у 6 пациентов выявлены изменения в генах, ассоциированных с лептин-меланокортиновым путем: 2 варианта в гене *LEPR* и по одному варианту в генах *MC4R, POMC, LEP* и *NTRK2*. Следует отметить, что средний возраст на момент обращения составил 18 [10,5–27] месяцев, из 7 пациентов 5 были мальчиками, у 3 в анамнезе был близкородственный брак между родителями, а у 4 в семейном анамнезе было тяжелое ожирение с ранним началом. Также у всех пациентов наблюдалась гиперфагия, а у 4 пациентов диагностирована дислипидемия и жировая дистрофия печени [21].

В Итальянском исследовании Morandi и соавт. 101 ребенок из Вероны (средний возраст 11,7 [7,3–13,7] года, SDS ИМТ 3,6 [3,3–4,0]) и 183 ребенка из Неаполя (средний возраст 11,3 [8,4–12,2] года, SDS ИМТ 3,2 [2,7–3,9]) были направлены на секвенирование панели генов (*LEPR, POMC, ADCY3, PCSK1, CARTPT, SIM1, MRAP2, LEP, NTRK2, BDNF, KSR2, MAGEL2, SH2B1, MC4R, MC3R*) из-за тяжелого раннего ожирения. По результатам генетического исследования моногенное ожирение было диагностировано у 7 (2,4 %) пациентов (3 пациента в Вероне и 4 в Неаполе) с вариантами в *MC4R* или *NTRK2* [22].

В нашей группе пациентов генетические варианты в различных генах обнаружены в 48,7% случаев, что можно объяснить строгими критериями включения пациентов в исследование: высокая степень ожирения (SDS ИМТ>3,0) и ранний дебют (до 7 лет).

Нельзя не отметить, что по результатам нашего исследования наряду с уже известными на протяжении 20 лет ключевыми генами (*MC4R, POMC, LEP, LEPR, PCSK1*) обнаружены генетические варианты в генах, связанных с кофакторами лептин-меланокортинового пути (*SEMA3A, KSR2, NTRK2, NRP2, ADCY3*).

В ходе исследования выявлен большой процент пациентов с генетическими вариантами, описанными при различных неврологических заболеваниях. Пациенты данной группы не отличались ранней задержкой психо-моторного развития, что не позволило заподозрить у них известные синдромальные формы ожирения. В последующем, при специализированном дообследовании у пациентов данной группы были выявлены различные расстройства аутистического спектра, неврозы, интеллектуальная недостаточность легкой и средней степени, эпилепсия. Изучение взаимосвязи между неврологическими заболеваниями и ожирением особенно актуально в современном мире в свете растущей распространенности данных патологий в современном обществе.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В дальнейшем планируется исследование биологического материала родителей для верификации выявленных вариантов у пробандов и уточнения носительства найденных вариантов у родителей.

Также запланировано расширение выборки и поиска взаимосвязи между клиническими данными и результатами молекулярно-генетического исследования в исследуемых группах (корреляция генотип — фенотип).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на выраженную генетическую гетерогенность, клинические проявления большинства «генетических» форм ожирения у детей ограничены ранним дебютом с полифагией и не имеют значимых фенотипических особенностей. Только для отдельных синдромальных и моногенных форм характерна яркая клиническая картина: бледная кожа, рыжий цвет волос, гипогликемия и гипокортицизм при дефиците проопиомеланокортина; мышечная гипотония с отсутствием сосательного рефлекса, акромикрия, дефицит веса в первый год жизни при синдроме Прадера-Вилли.

Согласно данным нашего исследования, отягощенный наследственный анамнез по ожирению чаще отмечался у пациентов с «ожирением с неустановленной причиной», что лишний раз подтверждает полигенную природу данной формы, в то время как полифагия являлась основным диагностическим критерием «генетического ожирения». Следует отметить, что полифагия часто недооценивается или переоценивается родителями и врачами, в связи с чем применение валидизированных опросников позволяет объективно оценивать наличие данного симптома у пациентов с ранним морбидным ожирением.

Исследование лептин-меланокортинового пути учеными по всему миру привело к разработке инновационных лекарственных средств. В 1997 г. Montague С. с соавт. описали первые клинические случаи врожденного дефицита лептина [23], а уже в 1999-м Farooqi I. с соавт. описали эффективность лечения рекомбинантным лептином (метрелептином) пациентов с данным состоянием [24]. Несмотря на высокую эффективность терапии рекомбинантным лептином у пациентов с ожирением вследствие врожденного дефицита лептина, терапия метрелептином не показала эффекта у пациентов с другими формами моногенного ожирения.

С тех пор усилия ученых в разработке препаратов для лечения моногенных форм ожирения привели к разработке агонистов рецептора меланокортина 4 типа (*MC4R*). На сегодняшний день успешно применяется в практике агонист *MC4R* — сетмеланотид, показавший свою эффективность в лечении моногенного ожирения вследствие дефицита проопиомеланокортина (*POMC*), рецептора лептина (*LEPR*), пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 1 (*PCSK1*), а также при синдроме Барде-Бидля [25, 26].

Высокий процент выявленных генетических изменений в нашей когорте подчеркивает актуальность данного исследования, особенно в контексте понимания причин раннего ожирения у детей в российской популяции.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов данного состояния будет способствовать созданию таргетной терапии, что позволит разрабатывать персонализированный подход к лечению и профилактике данного заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ», бюджетных средств лечебно-профилактического учреждения — участника исследования (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России).

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении генетического исследования.

Участие авторов: Васюкова О.В., Копытина Д.А., Окорочков П.Л. — клиническое обследование пациентов, поисково-аналитическая работа и подготовка финальной версии статьи; Салахов Р.Р. — проведение генетического исследования, интерпретация результатов, редактирование текста; Нагаева Е.В., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р. — редактирование текста, внесение ценных замечаний; Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. — финальная редакция статьи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Vajravelu ME, Tas E, Arslanian S. Pediatric Obesity: Complications and Current Day Management. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1591. doi: <https://doi.org/10.3390/life13071591>
- Васюкова О.В., Окорочков П.Л., Малиевский О.А., Неймарк А.Е., Зорин Е.А., Яшков Ю.И., Бурмицкая Ю.В., Копытина Д.А., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №4. — С. 439-453. [Vasyukova OV, Okorokov PL, Malievskiy OA, Neimark AE, Zorin EA, Yashkov YI, Burmitskaya YV, Kopytina DA, Peterkova VA, Bezlepina OB. Clinical guidelines «Obesity in children». *Obesity and metabolism*. 2024;21(4):439-453. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13194>
- Malhotra S, Sivasubramanian R, Srivastava G. Evaluation and Management of Early Onset Genetic Obesity in Childhood. *J Pediatr Genet*. 2021;10(3):194-204. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731035>
- Dykens EM, Maxwell MA, Pantino E, Kossler R, Roof E. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(7):1816-26. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.216>
- Vasyukova OV. Insulin, leptin, lipidy i perifericheskie rostovye faktory pri ozhireнии u detey [Dissertation]. — Moscow. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460213-19>
- Takahara M, Katakami N, Kaneto H, Noguchi M, Shimomura I. Distribution of the Matsuda Index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Invest*. 2013;4(4):369-371. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12056>
- Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-713. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318252a13f>
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekov Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
- Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. // *Системные гипертензии*. — 2020. — Т.17. — №2. — С.7-35. [Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7-35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Маслеников А.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т.18. — №2. — С.3-23. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics* 2019; 18(2): 3-24 [In Rus]] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Javadi A, Shamaei M, Mohammadi Ziati L, Pourabdollah M, Dorudinia A, et al. Qualification study of two genomic DNA extraction methods in different clinical samples. *Tanaffos*. 2014;13(4):41-7
- Панченко Е.Г., Васюкова О.В., Окорочков П.Л., Копытина Д.А., Сигин В.О., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Клинический случай многолокусного нарушения импринтинга: первое описание в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2024;69(4):90-96. [Panchenko E.G., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Kopytina D.A., Sigin V.O., Strelnikov V.V., Zaletaev D.V. A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2024;69(4):90-96. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-90-96>
- da Fonseca ACP, Mastroradi C, Johar A, Arcos-Burgos M, Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complicat*. 2017;31:1549-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026>
- Malhotra S, Sivasubramanian R, Srivastava G. Evaluation and Management of Early Onset Genetic Obesity in Childhood. *J Pediatr Genet*. 2021;10:194-204. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731035>
- Akinci A, Türkahraman D, Tekedereli I, et al. Novel Mutations in Obesity-related Genes in Turkish Children with Non-syndromic Early Onset Severe Obesity: A Multicentre Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11:341-349. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0021>
- Šket R, Kotnik P, Bizjan BJ, Kocen V, Mlinarič M, et al. Heterozygous Genetic Variants in Autosomal Recessive Genes of the Leptin-Melanocortin Signalling Pathway Are Associated With the Development of Childhood Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:832911. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.832911>
- Loid P, Mustila T, Mäkitie RE, Viljakainen H, Kämpe A, et al. Rare Variants in Genes Linked to Appetite Control and Hypothalamic Development in Early-Onset Severe Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:81. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00081>

19. Nalbantoğlu Ö, Hazan F, Acar S, Gürsoy S, Özkan B. Screening of non-syndromic early-onset child and adolescent obese patients in terms of LEPR, MC4R and POMC gene variants by next-generation sequencing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2022;35(8):1041-1050. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0027>
20. Mohammed I, Haris B, Al-Barazeni T, Vasudeva D, Tomei S, et al. Understanding the Genetics of Early-Onset Obesity in a Cohort of Children From Qatar. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3201-3213. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad366>
21. George A, Navi S, Nanda P, Daniel R, Anand K, et al. Clinical and molecular characterisation of children with monogenic obesity: a case series. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;30(2):104-109. doi: <https://doi.org/10.5114/pedm.2024.140934>
22. Morandi A, Fornari E, Corradi M, Umamo GR, et al. Variant reclassification over time decreases the level of diagnostic uncertainty in monogenic obesity: Experience from two centres. *Pediatr Obes*. 2024;19(12):e13183. doi: <https://doi.org/10.1111/jipo.13183>
23. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-908. doi: <https://doi.org/10.1038/43185>
24. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999;341:879-884. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411204>
25. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:960-970. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30364-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30364-8)
26. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:859-868. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00277-7)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Копытина Дарья Александровна [Daria A. Kopytina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2932-0399>; eLibrary SPIN-код: 3602-7270; Scopus Author ID: 58853779500; e-mail: Kopytina.Daria@endocrincentr.ru

Васюкова Ольга Владимировна, к.м.н. [Olga V. Vasyukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9299-1053>; Researcher ID: AAO-375 0-2020; Scopus Author ID: 57192194141; eLibrary SPIN-код: 6432-3934; e-mail: Vasukova.Olga@endocrincentr.ru

Окороков Павел Леонидович, к.м.н. [Pavel L. Okorokov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9834-727X>; eLibrary SPIN-код: 6989-2620; e-mail: pokorokov@gmail.com

Салахов Рамиль Ринатович, к.м.н. [Ramil R. Salakhov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9789-9555>; ResearcherID: AAG-3914-2020; Scopus AuthorID: 55821948700; AuthorID: 630315; e-mail: salakhov.ramil@endocrincentr.ru

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н. [Rita I. Khusainova, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>; Researcher ID: E-6061-2014; Scopus Author ID: 6602798130; eLibrary SPIN-код: 4091-9326; e-mail: khusainova.rita@endocrincentr.ru

Миннихметов Илдар Рамилович, к.б.н. [Ildar R. Minniakhmetov, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>; eLibrary SPIN-код: 8643-7056; e-mail: minniakhmetov@gmail.com

Нагаева Елена Витальевна, д.м.н. [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; eLibrary SPIN-код: 4878-7810; e-mail: nagaeva.elena@endocrincentr.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; ResearcherID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Васюкова О.В., Копытина Д.А., Окороков П.Л., Салахов Р.Р., Хусаинова Р.И., Миннихметов И.Р., Нагаева Е.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Генетическая структура раннего морбидного ожирения у детей в Российской Федерации: пилотное исследование // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 77-85. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13218>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vasyukova OV, Kopytina DA, Okorokov PL, Salakhov RR, Khusainova RI, Minniakhmetov IR, Nagaeva EV, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Genetic structure of early morbid obesity in children in the Russian Federation: a pilot study. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):77-85. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13218>

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ ПОЗВОНОЧНИКА, ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И ПЛЕЧЕВОГО ПОЯСА У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ



© М.А. Перепелова^{1*}, Е.Г. Пржиялковская¹, А.С. Луценко¹, М.С. Берлович¹, А.П. Першина-Милюткина¹, Н.В. Тарбаева¹, Л.Д. Ковалевич¹, Т.С. Паневин^{2,3}, Е.А. Пигарова¹, Л.К. Дзеранова¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск, Россия

Обоснование. Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное гиперсекрецией гормона роста (ГР). Это заболевание затрагивает все органы и ткани, приводя к различным осложнениям, в том числе к поражению суставов, значительно ухудшающему качество жизни пациентов. Рентгенологические признаки остеоартрита (ОА) часто выявляются еще до постановки диагноза акромегалии и прогрессируют со временем, независимо от достижения биохимической ремиссии. Эффективных методов профилактики и лечения артропатии при акромегалии пока не существует.

Цель. Выявить особенности поражения суставов позвоночника, грудной клетки и плечевого пояса у пациентов с акромегалией.

Материалы и методы. Одноцентровое наблюдательное одномоментное ретроспективное сравнительное исследование. В исследование включены пациенты с акромегалией, способ формирования выборки — сплошной. Период набора: октябрь 2022 — ноябрь 2024 гг. Проведено сравнение особенностей структуры суставов позвоночника, грудной клетки и плечевого пояса у пациентов с акромегалией и в контрольной группе.

Результаты. В исследование включены 98 пациентов с акромегалией, из них 55 — женщины (56,1%) и 43 мужчины (43,9%). Средний возраст на момент установки диагноза составил 36 [31; 45] лет, а на момент обследования — 39,5 [32; 46] года. В группу контроля включены 12 мужчин (48%) и 13 женщин (52%). Медиана возраста составила 45 [39; 54] лет.

Наше исследование показало статистически значимую связь между рентгенологическими признаками остеоартрита (ОА) реберно-позвоночных суставов и возрастом у пациентов с акромегалией ($p=0,001$). ОА реберно-позвоночных суставов чаще встречался у пациентов старше 39 лет (медиана возраста в группе с ОА — 44 года [39; 54]). Кроме того, ОА акромиально-ключичных суставов имел более высокую частоту встречаемости у мужчин ($p=0,006$). Наконец, сравнительный анализ подтвердил значительно более высокую распространенность ОА реберно-позвоночных суставов у пациентов с акромегалией по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$).

Заключение. ОА реберно-позвоночных суставов можно расценивать, как специфическое поражение опорно-двигательного аппарата (ОДА) у пациентов с акромегалией, а спондилоартроз, ОА грудино-реберных, плечевых, акромиально-ключичный сустав не являются таковыми. Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость комплексной оценки патологии ОДА у пациентов с акромегалией. Полученные данные могут послужить основой для усовершенствования алгоритмов реабилитации и дифференциальной диагностики сопутствующих заболеваний данной когорты пациентов, в том числе в мультидисциплинарном формате.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; периферические суставы; остеоартроз; компьютерная томография грудной клетки.

ACROMEGALY AND OSTEOARTHRITIS: A RETROSPECTIVE STUDY OF JOINT INVOLVEMENT IN THE SPINE, THORAX, AND SHOULDER COMPLEX

© Margarita A. Perepelova^{1*}, Elena G. Przhialkovskaya¹, Alexander S. Lutsenko¹, Maria S. Berlovich¹, Anastasia P. Pershina-Milyutina¹, Natalia V. Tarbaeva¹, Lilia D. Kovalevich¹, Taras S. Panevin^{2,3}, Ekaterina A. Pigarova¹, Larisa K. Dzeranova¹

¹I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

³Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk, Russia

BACKGROUND: Acromegaly is a severe neuroendocrine disorder caused by growth hormone hypersecretion, leading to various organ-system complications. In acromegaly, radiographic signs of osteoarthritis (OA) involving multiple joints develop even before the diagnosis of acromegaly is established and continue to progress over time, despite biochemical remission.

AIM: To identify the features of spinal, thoracic cage, and shoulder girdle joint involvement in patients with acromegaly.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



MATERIALS AND METHODS: A single-center, observational, cross-sectional, retrospective comparative study. The study included patients with acromegaly; the sample was formed using a consecutive sampling method. Recruitment period: October 2022 — November 2024. A comparison of the features of the spinal, thoracic cage, and shoulder girdle joints was conducted between patients with acromegaly and a control group.

RESULTS: The study included 98 patients with acromegaly, including 55 women (56.1%) and 43 men (43.9%). The mean age at diagnosis was 36 [31; 45] years, and at the time of examination, 39.5 [32; 46] years. The control group included 12 men (48%) and 13 women (52%). The median age was 45 [39; 54] years.

In patients with acromegaly, radiographic signs of costovertebral OA were associated with older age and were more frequent in 35 patients with a median age of 44 [39; 54] years ($p=0.001$), with a cutoff point of ≥ 39 years. OA of the acromioclavicular joints was more frequent in males ($p=0.006$). When comparing the two groups, costovertebral OA was more frequent in patients with acromegaly ($p=0.001$).

CONCLUSION: Costovertebral OA can be considered a specific musculoskeletal disorder in patients with acromegaly, while spondyloarthrosis, OA of the sternocostal, shoulder, and acromioclavicular joints are not. The results of our study demonstrate the need for a comprehensive assessment of MSK pathology in patients with acromegaly. The obtained data can serve as a basis for improving rehabilitation algorithms and differential diagnosis of comorbidities in this cohort of patients.

KEYWORDS: acromegaly; peripheral joints; osteoarthritis; chest computed tomography.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия — тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся персистирующим влиянием гормона роста на все органы и ткани. Известно, что у пациентов с акромегалией чаще встречается ОА крупных суставов (коленных, тазобедренных, плечевых) [1]. Эффективные методы профилактики и лечения акромегалической артропатии до сих пор не разработаны. На ранних стадиях ОА протекает бессимптомно, но затем проявляется болью при движении, отеками, деформациями суставов, ограничением подвижности. ОА и хроническая боль негативно сказываются на физическом и психическом здоровье. Silvestro O. и соавт. продемонстрировали, что болевой синдром, связанный с артропатией, приводит к повышенной тревожности и депрессии у пациентов с акромегалией [2]. Актуальность изучения особенностей патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА) у данной группы пациентов обусловлена прогрессирующим поражением даже на фоне ремиссии, необходимостью постоянного приема анальгетиков и эндопротезирования суставов [3].

Боль в спине — одна из наиболее распространенных проблем со здоровьем, затрагивающая значительную часть взрослого населения, варьируясь в пределах от 10 до 60%, приводит к выраженному дискомфорту, ограничению функциональных возможностей и существенному снижению уровня жизни [4]. Патология позвоночника включает поражение как костной ткани, так и хрящевой. Известно, что риск компрессионных переломов выше у пациентов с акромегалией, но в одном из последних многоцентровых исследований авторы выдвинули гипотезу, что в большей степени происходит деформация самих позвонков, отличная от компрессионных переломов [5]. Это указывает на необходимость комплексной оценки всех структурных изменений позвоночника у пациентов с акромегалией. Зафиксированы случаи серьезных поражений позвоночника у молодых пациентов с акромегалией, вплоть до инвалидизирующих состояний, таких как квадрипарез из-за шейного остеофитоза или миелопатия из-за оссификации задней продольной связки [5, 6]. Это подчеркивает необходимость комплексного изучения изменений в позвоночнике при акромегалии.

Данное пилотное исследование посвящено особенностям поражения суставов позвоночника, грудной клетки и плечевого пояса у пациентов с акромегалией на территории Российской Федерации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности поражения суставов позвоночника, грудной клетки и плечевого пояса у пациентов с акромегалией

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Время исследования. Период набора октябрь 2022 — ноябрь 2024 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В рамках исследования изучалась популяция пациентов с акромегалией и группа сравнения.

Для пациентов с акромегалией

Критерии включения: мужской и женский пол, возраст 18 лет и старше, активная стадия акромегалии (код МКБ-10 E22.0), подтвержденная характерными клиническими проявлениями, повышением уровня инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1) (согласно возрастному референсному диапазону).

Критерии исключения: возраст старше 60 лет; иммуновоспалительные ревматические заболевания в анамнезе.

Для группы сравнения

Критерии включения: мужской и женский пол, возраст 18 лет и старше, отсутствие акромегалии.

Критерии исключения: возраст старше 60 лет; иммуновоспалительные ревматические заболевания в анамнезе.

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

Способ формирования выборки — сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное одномоментное ретроспективное сравнительное исследование.

Методы

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) выполнялась на двухэнергетическом компьютерном томографе Revolution CT (540 срезов). Диагноз «ОА» устанавливался на основании характерных рентгенологических признаков: сужения суставной щели, склеротические изменения замыкательных пластинок суставных поверхностей с наличием костных разрастаний (остеофитов) и/или субхондральных кист.

Лабораторные исследования: ИФР-1 измеряли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Cobas 6000+ Cobas e 601, использован референсный диапазон по возрасту.

Степень ожирения оценивалась при помощи градации индекса массы тела (ИМТ) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, кг/м²: 16–18,5 — недостаточная (дефицит) масса тела; 18,5–25 — норма; 25,1–30 — избыточная масса тела (предожирение); 30,1–35 — ожирение первой степени; 35,1–40 — ожирение второй степени; 40,1 и более — ожирение третьей степени (морбидное).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием прикладной программы Statistica 13 (Tibco, США). Описательная статистика количественных данных представлена медианами и интерквартильными диапазонами (Me [Q1; Q3]), качественных данных — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применялся критерий Манна-Уитни, по качественным — точный двусторонний критерий Фишера. Для выявления статистически значимых различий между качественными признаками трех независимых групп — критерий

Фримена-Холтона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони, корректируя критический уровень значимости. Для оценки прогностической значимости возраста в отношении наличия рентгенологических признаков ОА реберно-позвоночных суставов выполнен ROC-анализ (использовалось программное обеспечение IBM SPSS Statistics) с определением точки Cut-off возраста с использованием критерия Юдена.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России: «Планируемая научная работа соответствует этическим стандартам добросовестной клинической практики и может быть проведена на базе отделения нейроэндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России» (протокол заседания №18 от 12 октября 2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В наше исследование включено 98 пациентов с акромегалией, из них 55 женщин (56,1%) и 43 мужчины (43,9%). Средний возраст на момент подтверждения диагноза составил 36 [31; 45] лет, а на момент обследования — 39,5 [32; 46] года. Медиана длительности заболевания до выявления акромегалии составила один год [0; 4], максимально — 10 лет. Количество пациентов в активной стадии акромегалии без какого-либо предшествующего лечения — 36 (36,7%), также у 3 (3,1%) пациентов отмечался медикаментозный контроль заболевания, у остальных наблюдалось отсутствие контроля заболевания, несмотря на проводимое лечение.

Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с акромегалией

Table 1. Main characteristics of patients with acromegaly

Признак		N	Me [Q1; Q3]/n (%)
Пол	Мужской	98	43 (43,9%)
	Женский		55 (56,1%)
Возраст в дебюте симптомов акромегалии, лет		98	32 [26; 39]
Возраст диагностирования акромегалии, лет		98	36 [31; 45]
Возраст при проведении МСКТ ОГК, лет		98	39,5 [32; 46]
Длительность заболевания на момент проведения исследования, лет		98	5 [2; 8]
ИФР-1 в дебюте акромегалии, нг/мл		88	625,995 [480,45; 859,5]
ИФР-1 во время обследования, нг/мл		98	661,6 [475,8; 833,9]
Предшествующее оперативное лечение		98	22 (22,4%)
Предшествующая лучевая терапия		98	2 (2%)
Терапия октреотидом		98	31 (31,6%)
Терапия ланреотидом		98	5 (5,1%)
Терапия пэгвисомантом		98	4 (4,1%)
Терапия каберголином		98	26 (26,5%)
Активная стадия без лечения		98	36 (36,7%)

Таблица 2. ИМТ пациентов с акромегалией на момент проведения исследования**Table 2.** BMI of patients with acromegaly at the time of the study

	Признак	N	Me [Q1; Q3]/n (%)
ИМТ	Дефицит массы тела	98	0 (0%)
	Норма		18 (18,4%)
	Избыточная масса тела		40 (40,8%)
	Ожирение		28 (28,6%)
	Ожирение II		8 (8,2%)
	Ожирение III		4 (4,1%)

**Рисунок 1.** Основные жалобы у пациентов с акромегалией, % от общего количества пациентов.**Figure 1.** Main complaints in patients with acromegaly, % of the total number of patients**Таблица 3.** Патология суставов у пациентов с акромегалией**Table 3.** Joint pathology in patients with acromegaly

Признак	N	Me [Q1; Q3]/n (%)
Спондилоартроз	98	94 (95,9%)
ОА реберно-позвоночных суставов	98	88 (89,8%)
ОА грудино-реберных суставов	79	60 (75,9%)
ОА плечевых суставов	98	35 (35,7%)
ОА акромиально-ключичных суставов (АКС)	98	16 (16,3%)

У большинства пациентов регистрировалась либо избыточная масса тела, либо ожирение различной степени (табл. 2).

При первичном осмотре у пациентов собран анамнез по активно предъявляемым жалобам. Лидирующие позиции заняли изменения внешности, такие как огрубение черт лица в 79,6% и увеличение конечностей в 83,7%. Пациентов также беспокоили головная боль (73,5%), общая слабость (67,3%) и потливость (55,1%). Основные жалобы представлены на рисунке 1.

В нашем исследовании проведен анализ патологии позвоночника и суставов у пациентов с акро-

мегалией. Спондилоартроз выявлен почти у всех пациентов — 95,9%, чуть реже визуализирован ОА реберно-позвоночных суставов 89,8% и ОА грудино-реберных суставов в 75,9% случаев (табл. 3, рис. 2–5).

В группу сравнения включены 12 мужчин (48%) и 13 женщин (52%). У всех пациентов исключена акромегалия — ИФР-1 в пределах референсных значений. Медиана возраста составила 45 [39; 54]. Спондилоартроз так же часто встречался и в группе сравнения — 96%, а ОА реберно-позвоночных суставов — в 68% случаев (табл. 4).

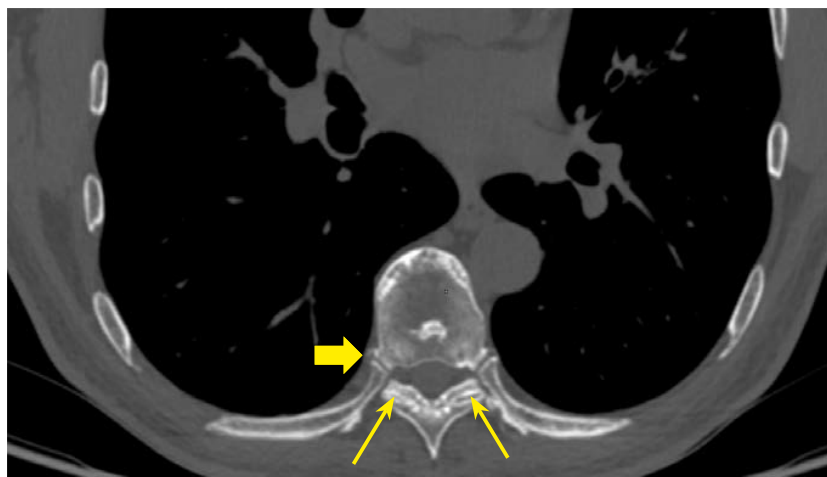


Рисунок 2. МСКТ пациента А. с акромегалией 37 лет, аксиальная проекция (склероз субхондральных отделов с сужением суставной щели, тонкие стрелки), ОА реберно-позвоночных суставов (склероз субхондральных отделов с наличием остеофитов, толстая стрелка).

Figure 2. MSCT of patient A. with acromegaly, 37 years old, axial view (sclerosis of subchondral regions with joint space narrowing, thin arrows), OA of costovertebral joints (sclerosis of subchondral regions with osteophytes, thick arrow).

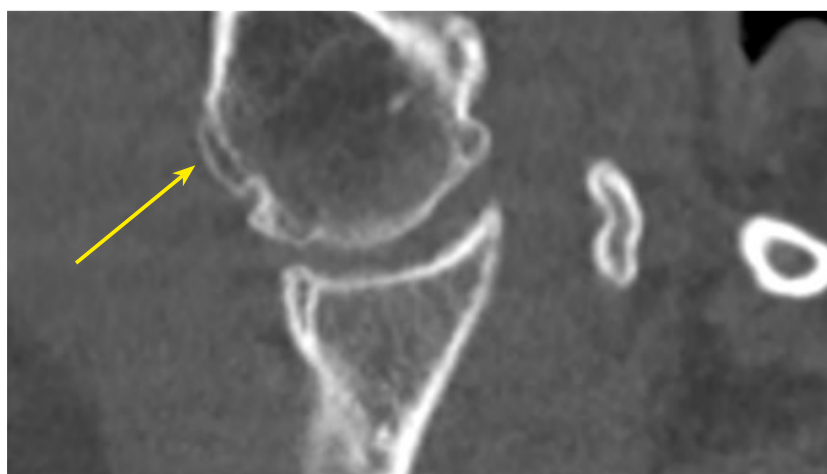


Рисунок 3. МСКТ пациента А. с акромегалией 37 лет, коронарная проекция. ОА плечевого сустава, грубые костные разрастания по контурам головки плечевой кости (стрелка).

Figure 3. MSCT of patient A. with acromegaly, 37 years old, coronal view. OA of the shoulder joint, rough bone growths along the contours of the humeral head (arrow).

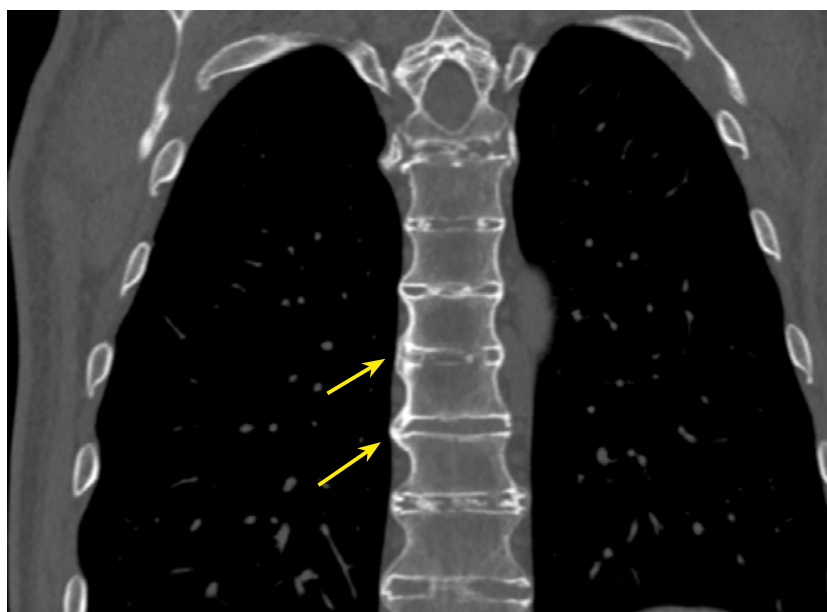


Рисунок 4. МСКТ пациента А. с акромегалией 37 лет, коронарная проекция. Остеофиты по контурам тел позвонков, формирующие «костные мостики» (стрелки).

Figure 4. MSCT of patient A. with acromegaly, 37 years old, coronal view. Osteophytes along the contours of the vertebral bodies, forming "bony bridges" (arrows).



Рисунок 5. МСКТ пациента А. с акромегалией 37 лет, сагиттальная проекция. Остеохондроз грудного отдела позвоночника. Остеофиты по контурам тел позвонков, формирующие «костные мостики» (стрелки), клиновидная деформация тел позвонков, снижение высоты межпозвонковых дисков, участки обызвествления в межпозвонковых дисках (толстые стрелки).

Figure 5. MSCT of patient A. with acromegaly, 37 years old, sagittal view. Osteochondrosis of the thoracic spine. Osteophytes along the contours of the vertebral bodies, forming "bony bridges" (arrows), wedge-shaped deformity of vertebral bodies, decreased height of intervertebral discs, areas of calcification in intervertebral discs (thick arrows).

Таблица 4. Группа сравнения

Table 4. Control group

Признак		N	Me [Q1; Q3]/n (%)
Пол	Мужской	25	12 (48%)
	Женский		13 (52%)
Возраст во время проведения исследования		25	45 [39; 54]
ОА грудинно-реберных суставов		25	22 (88%)
Спондилоартроз		25	24 (96%)
ОА реберно-позвоночных суставов		25	17 (68%)
ОА АКС		25	6 (24%)
ОА плечевых суставов		25	5 (20%)

При сравнении двух групп статически значимо ОА реберно-позвоночных суставов встречался чаще у пациентов с акромегалией ($p=0,001$) (табл. 5).

У пациентов с акромегалией ОА реберно-позвоночных и плечевых суставов имел четкую корреляцию с возрастом ($p=0,014$ и $p=0,001$) и встречался у лиц более старшего возраста вне зависимости от гендерной принадлежности. ОА АКС зависел от пола ($p=0,006$) и чаще встречался у мужчин, также отмечена тенденция к различию у пациентов

с ОА грудинно-реберных суставов. Выявлена тенденция возникновения ОА плечевых суставов у пациентов с акромегалией в зависимости от показателя ИМТ ($p=0,013$). Взаимосвязь потенциальных факторов риска ОА у пациентов с акромегалией представлена в таблице 6.

В группе сравнения ОА плечевых суставов чаще встречался у мужчин ($p=0,015^2$), а ОА реберно-позвоночных и ОА АКС встречался у лиц более старшего возраста (табл. 7).

Таблица 5. Сравнение групп

Table 5. Comparison of groups

Признак	p
ОА грудинно-реберных суставов	0,266 ²
Грыжа межпозвонковых дисков	1,000 ²
Спондилоартроз	1,000 ²
ОА реберно-позвоночных суставов	<0,001 ²
ОА АКС	0,387 ²
ОА плечевых суставов	0,158 ²

Примечание: 1 — критерий Манна-Уитни; 2 — точный двусторонний критерий Фишера. Поправка Бонферрони: $0,05/6 = 0,008$.

Таблица 6. Взаимосвязь потенциальных факторов риска ОА у пациентов с акромегалией

Table 6. Correlation of potential risk factors for OA in patients with acromegaly

Признак		Патология есть		Патология отсутствует		p
		N	Me [Q1; Q3]/n(%)	N	Me [Q1; Q3]/n(%)	
ОА грудинно-реберных суставов						
Возраст		60	38 [32; 44]	19	33 [30; 41]	0,035 ¹
ОА реберно-позвоночных суставов						
Возраст		88	40 [32,5; 47]	10	34 [31; 36]	0,014¹
ОА АКС						
Пол		16	2 (12,5%)	82	41 (50%)	0,006²
ОА плечевых суставов						
Возраст		35	44 [39; 54]	63	36 [31; 44]	<0,001¹
ИМТ	Дефицит	35	0 (0%)	63	0 (0%)	0,013²
	Норма		1 (2,9%)		17 (27%)	
	Избыточная		16 (45,7%)		24 (38,1%)	
	Ожирение I		14 (40%)		14 (22,2%)	
	Ожирение II		2 (5,7%)		6 (9,5%)	
	Ожирение III		2 (5,7%)		2 (3,2%)	

Примечание:

1 — критерий Манна-Уитни;

2 — точный двусторонний критерий Фишера.

Поправка Бонферрони: 0,05/3=0,017.

Таблица 7. Взаимосвязь потенциальных факторов риска ОА у здоровых добровольцев

Table 7. Correlation of potential risk factors for OA in healthy volunteers

Признак	Патология есть		Патология отсутствует		p
	N	Me [Q1; Q3]/n (%)	N	Me [Q1; Q3]/n (%)	
ОА реберно-позвоночных суставов					
Возраст	17	48 [43; 56]	8	37,5 [34,5; 40,5]	0,003¹
ОА АКС					
Возраст	6	56,5 [45; 63]	19	41 [37; 48]	0,024¹
ОА плечевых суставов					
Пол	5	5 (100%)	20	7 (35%)	0,015²

Примечание:

1 — критерий Манна-Уитни;

2 — точный двусторонний критерий Фишера.

Поправка Бонферрони: 0,05/2=0,025.

Учитывая выявленное специфическое поражение реберно-позвоночных суставов у пациентов с акромегалией, рассчитана отрезная точка возраста появления данной патологии, которая равна ≥ 39 лет. Точность — 0,622 (0,526–0,718), чувствительность — 0,580 (0,476–0,683), специфичность — 1,000 (1,000–1,000). Оценка прогностической ценности положительного и отрицательного результатов 1,000 и 0,213 соответственно, $p=0,013$ (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с акромегалией, особенно в активной стадии, часто преобладают жалобы на боли в суставах различной локализации. Данный симптом может быть одним из первых проявлений нейроэндокринного заболевания и прогрессирует при отсутствии необходимого лечения. Так, Сао R. и соавт. продемонстрировали клинический случай пациентки 50 лет, которая изначально

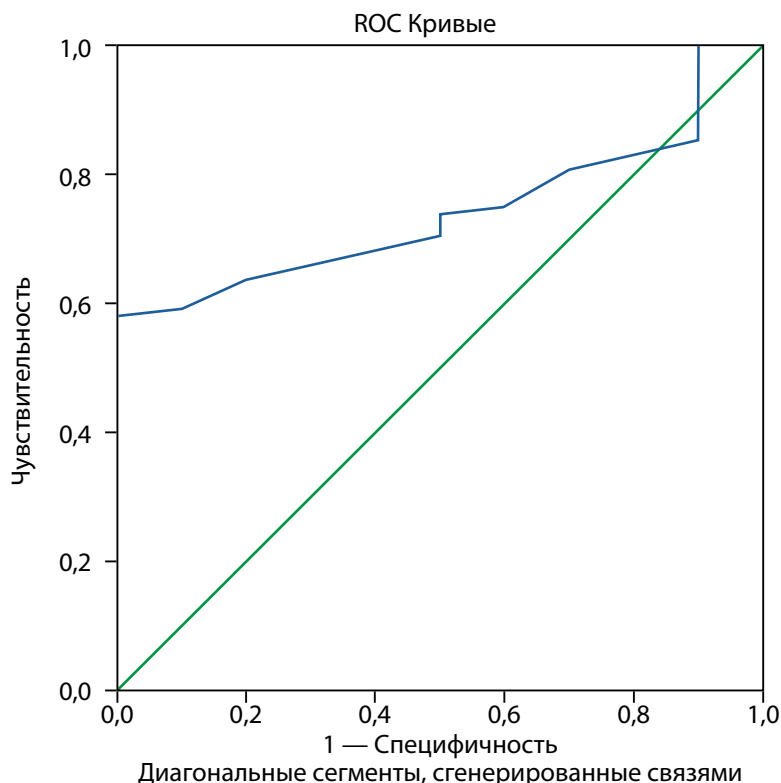


Рисунок 6. ROC-кривая: зависимость появления ОА реберно-позвоночных суставов от возраста у пациентов с акромегалией.

Figure 6. ROC curve: dependence of the appearance of OA of costovertebral joints on age in patients with acromegaly.

обращалась с болью и отеками суставов. В ходе исключения различных артритов аутоиммунного и инфекционного генезов, заподозрена акромегалия. После нейрохирургического лечения боли значительно уменьшились, что может свидетельствовать о положительной роли уменьшения отеков в послеоперационном периоде на болевой синдром [7]. В нашем исследовании жалобы на боли в суставах предъявляли 34,7% пациентов. Вероятно, это объясняется тем, что пациенты были сосредоточены на основном заболевании (акромегалии) и больше внимания уделяли жалобам на изменение внешности и головную боль. Ретроспективный характер исследования не позволил детально изучить состояние всех суставов.

Несмотря на успешное достижение ремиссии акромегалии, проблемы, связанные с патологией ОДА, могут сохраняться и значительно ухудшать качество жизни пациентов. Layton M.W. и соавт. выявили уменьшение болевого синдрома, связанного с артропатией, после достижения нормализации ИФР-1 у 8 из 9 пациентов. В дальнейшем при расширении выборки пациентов такой взаимосвязи не выявляли [8]. Так, Pelsma I.C.M. и соавт. продемонстрировали, что, несмотря на биохимическую ремиссию акромегалии, у больных продолжали прогрессировать дегенеративные изменения суставов [9]. В нашем исследовании рентгенологические поражения суставов также отмечались у всех пациентов в ремиссии. Ограничением исследования является малое количество больных в ремиссии. Связано это с тем, что в исследование включены пациенты в основном перед первичным или повторным нейрохирургическим вмешательством и медиана уровня ИФР-1 составляла 661,6 [475,8; 833,9] нг/мл. Поэтому первыми, к кому могут обратиться пациенты с болью в суставах и акромегалией, это терапевты, ревматологи или травматологи-ортопеды, что диктует повышение инфор-

мированности специалистов об акромегалии и ее скрининге с помощью оценки уровня ИФР-1.

Представляет интерес поражение грудинно-реберных суставов в целом. Чаще всего данную патологию связывают со спондилоартритами, реже — травмой грудной клетки, тяжелым интенсивным трудом или со спортивными повреждениями. Считается, что избыточная пролиферация хрящевой ткани при акромегалии сдавливает нервные волокна и становится причиной возникновения болевого синдрома [10]. Реберный хондрит сопровождается локальным отеком в области грудины и болью, которая может иррадиировать в руку или грудную клетку. Данная патология более известна как синдром Титце, а сочетание его с акромегалией описано не было. Также поражение грудинно-реберных суставов имеет большое значение в дифференциальной диагностике с ишемической болезнью сердца и межреберной невралгией [11]. При акромегалии механические изменения в эластичности дыхательной системы и геометрии дыхательных мышц могут потенциально способствовать развитию легочных заболеваний. У таких пациентов наблюдаются изменения в силе дыхательных мышц, сокращение времени вдоха, возможное увеличение частоты дыхания и возникновение субклинической гипоксемии [12]. В нашем исследовании у 75,9% пациентов встречалась патология грудинно-реберных суставов. Учитывая ретроспективный характер нашего исследования, наличие отека и боли в области грудной клетки оценить не представлялось возможным. Обращая внимание на то, что пациенты с акромегалией относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [13], вовремя выявленный артроз грудинно-реберных суставов может помочь в выборе оптимальной тактики лечения и дифференциальной диагностике болевого синдрома.

Реберно-позвоночные суставы часто упускаются из внимания ввиду топографических особенностей. Существуют данные о распространенности артроза реберно-позвоночных суставов, но конкретные цифры могут варьировать в зависимости от популяции и методов исследования [14]. В общем, артроз реберно-позвоночных суставов часто проявляется у пожилых людей и у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ОА, а также у лиц с предрасполагающими факторами, такими как травмы или избыточная масса тела. В нашем исследовании корреляции с массой тела выявлено не было, но отмечена взаимосвязь с возрастом пациентов, отрезная точка составила 39 лет.

Некоторые исследования предполагают, что поражение реберно-позвоночных суставов встречается у 30–50% людей старше 65 лет в общей популяции. Однако данные по этому вопросу могут быть ограничены, и необходимы дополнительные исследования для более точной оценки распространенности. Они имеют важное значение в стабилизации, переносимости нагрузок, подвижности, защите и движении грудной клетки. Артроз реберно-позвоночных суставов может приводить к умеренной ригидности грудной клетки и последующей неспособности полностью расширить грудную клетку на вдохе [15]. Это приводит к значительному снижению физической работоспособности и ухудшению качества жизни. В нашем исследовании артроз реберно-позвоночных суставов встречался у 89,8% пациентов с акромегалией, чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Признаки спондилоартроза по результатам МСКТ обнаружены у 94 (95,9%) пациентов с акромегалией, предполагающих факторов риска развития выявлено не было. В группе сравнения данная патология диагностирована у 94% здоровых добровольцев, что свидетельствует о неспецифичности развития спондилоартроза для пациентов с акромегалией.

АКС является важным компонентом плечевого пояса, и его поражение может приводить к хроническому болевому синдрому. Специфика строения и функционирования соединения между ключицей и лопаткой, отвечающего за диапазон, амплитуду и плавность движений в плечевом суставе, в значительной степени влияет на характер и причины возникновения травм АКС. Чаще всего такое повреждение встречается у спортсменов в возрасте от 15 до 25 лет, достигая 10% по распространенности поражения плечевого пояса [16]. Неконгруэнтность сустава, пораженный внутрисуставной диск и/или высокие нагрузки на сустав предрасполагают к раннему развитию ОА, который обычно проявляется у лиц 50–60 лет [17]. Мало что известно о патофизиологии нетравматического дегенеративного заболевания АКС, поэтому изучение этой патологии у пациентов с акромегалией представляет огромный интерес. Ранее описан клинический случай повреждения АКС у пациентки с акромегалией 30 лет, которой в дальнейшем успешно проведен курс физиотерапевтического лечения [18]. В нашем исследовании поражение АКС у 16 (16,3%) пациентов чаще встречалось у женщин, в отличие от группы сравнения.

ОА плечевого сустава может стать причиной болевого синдрома, ограничения подвижности сустава и дальнейшей инвалидизации пациента. В современной популяции распространенность боли в суставе, обусловленная вос-

палительным и дегенеративным поражением структур, может достигать 20–33% [19]. Garofoli R. и соавт. продемонстрировали, что поражение плечевого сустава может быть одним из первых симптомов акромегалии. Авторы представили описание пациента 50 лет, у которого наблюдалось ограничение подвижности в плечевом суставе в связи с болевым синдромом на протяжении нескольких месяцев. В ходе дифференциальной диагностики выявлена акромегалия, проведена трансназальная аденомэктомия. Параллельно проводилось лечение ОА плечевого сустава в виде внутрисуставного введения глюкокортикоидов, физиотерапии и лечебной физкультуры. Через 6 месяцев лечения ОА и 3 месяцев после нейрохирургического лечения акромегалии отмечалась значимая положительная динамика (уменьшение болевого синдрома, улучшение подвижности), что указывает на необходимость мультидисциплинарного подхода при поражении ОДА у пациентов с акромегалией. Примечательно, что ОА плечевого сустава связан с тяжестью ОА суставов кисти, что подтвердили в своем наблюдении Pelsma I.C.M. и соавт. [20]. В исследовании Kropf L. и соавт. поражение плечевых суставов на основе опросников и физического осмотра диагностировано у 35% пациентов с акромегалией из 71, и выявлена взаимосвязь с ИМТ. В нашем исследовании поражение плечевых суставов обнаружено у 35 (35,7%) пациентов, что согласуется с данными предыдущего исследования, описанного ранее. Обращает на себя внимание, что патология встречалась в равной степени как у мужчин, так и у женщин, по сравнению с группой контроля. Более старший возраст и повышенный ИМТ являлись фактором риска развития ОА плечевого сустава у пациентов с акромегалией. Учитывая, что данная патология выявлена у 20% лиц из группы сравнения, вероятно, ОА плечевого сустава не является столь специфичным поражением для пациентов с акромегалией.

Ограничения исследования

Учитывая ретроспективный характер исследования, провести подробный расспрос о боли в суставах у пациентов с акромегалией и группой контроля не представлялось возможным. Также имеются ограничения в оценке функционального состояния всех суставов. Малая выборка группы здоровых добровольцев может привести к низкой статистической мощности, что снижает вероятность обнаружения статистически значимых различий между группами, даже если они существуют на самом деле. Результаты могут быть не обобщаемы на более широкую популяцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА реберно-позвоночных суставов можно расценивать как специфическое поражение ОДА у пациентов с акромегалией, а спондилоартроз, ОА грудино-реберных, плечевых, АКС не являются таковыми. Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость комплексной оценки патологии ОДА у пациентов с акромегалией. Полученные данные могут послужить основой для усовершенствования алгоритмов реабилитации и дифференциальной диагностики сопутствующих заболеваний данной когорты пациентов, в том числе в мультидисциплинарном формате.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта РНФ №23-75-01151 «Генетические и молекулярные маркеры неблагоприятного течения артропатий у пациентов с акромегалией».

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

Участие авторов. Перепелова М.А. — сбор материала и анализ данных, написание текста рукописи; Луценко А.С. — анализ данных, внесение в рукопись важной правки; Пржиалковская Е.Г. — курация пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Берлович М.С. —

сбор, анализ и составление базы данных; Першина-Милюткина А.П. — обработка материала, статистический анализ данных; Тарбаева Н.В. — описание МСКТ снимков, внесение в рукопись важной правки; Паневин Т.С. — внесение в рукопись важной правки; Ковалевич Л.Д. — описание МСКТ снимков, внесение в рукопись важной правки; Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. — разработка концепции и дизайна исследования, одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Перепелова М.А., Луценко А.С., Уткина М.В., Тарбаева Н.В., Пржиалковская Е.Г. Поражение суставов у пациентов с акромегалией: потенциальные маркеры ранней диагностики. // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т.21. — №2. — С.195-204. [Perepelova MA, Lutsenko AS, Utkina MV, Tarbaeva NV, Przhialkovskaya EG. Joint involvement in patients with acromegaly: potential markers for early diagnosis. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):195-204. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13133>
2. Silvestro O, Lund-Jacobsen T, Ferrau F, Blanca ES, Catalano A, et al. Anxiety, depression and acromegaly: a systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2025;48(3):527-546. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02483-3>
3. Rosendal C, Arlien-Søborg MC, Nielsen EH, Feltoft CL, Rasmussen ÅK, et al. Musculoskeletal disease in acromegaly—a population-based registry study. *Eur J Endocrinol*. 2025;192(3):308-317. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf047>
4. Каратеев А.Е. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. // *Современная ревматология*. — 2022. — Т.16. — №4. — С.88-97. [Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):88-97. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-88-97>
5. Plard C, Hochman C, Hadjadj S, Le Goff B, Maugars Y, Cariou B, Drui D, Guillot P. Acromegaly is associated with vertebral deformations but not vertebral fractures: Results of a cross-sectional monocentric study. *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):618-624. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.020>
6. Lalwani S, Nachankar A, Modi S, Shekhawat VS. Cervical osteophyte complex causing compressive myelopathy leading to a diagnosis of acromegaly. *BMJ Case Rep*. 2025;18(5):e262123. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2024-262123>
7. Cao R, Zhang D, Xing H, Wang M, Lu Z, Fan B. Acromegaly with joint pain as an initial symptom: A case report. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(6):1129-1133. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14572>
8. Layton MW, Fudman EJ, Barkan A, Braunstein EM, Fox IH. Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy. *Arthritis Rheum*. 1988;31(8):1022-7. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780310813>
9. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, Pereira AM, Kroon HM, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):188-200. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa747>
10. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz096. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
11. Matsuki Y, Nakamura T. Spondyloarthritis and Tietze's syndrome: A re-evaluation. *Mod Rheumatol*. 2024;35(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1093/mr/roae086>
12. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:1-17. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-1>
13. Ковалева Ю.А., Иловайская И.А., Древалъ А.В., Старостина Е.Г. Кардиореспираторные нарушения при акромегалии // *ПМЖ*. — 2016. — №1. — С. 19–24. [Kovaleva YuA, Ilovajskaya IA, Dreval' AV, Starostina EG. Kardiorespiratornye narusheniya pri akromegalii // *RMZh*. 2016;1:19-24 (In Russ.)]
14. Chui ETF, Tsang HHL, Lee KH, Lau CS, Wong CH, Chung HY. MRI inflammation of facet and costovertebral joints is associated with restricted spinal mobility and worsened functional status. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2591-2602. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez649>
15. Saker E, Graham RA, Nicholas R, D'Antoni AV, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Ligaments of the Costovertebral Joints including Biomechanics, Innervations, and Clinical Applications: A Comprehensive Review with Application to Approaches to the Thoracic Spine. *Cureus*. 2016;8(11):e874. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.874>
16. Pallis M, Cameron KL, Svoboda SJ, et al. Epidemiology of acromioclavicular joint injury in young athletes. *Am J Sports Med*. 2012;40(9):2072-7
17. Buttaci CJ, Stitik TP, Yonclas PP, et al. Osteoarthritis of the acromioclavicular joint: a review of anatomy, biomechanics, diagnosis, and treatment. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(10):791-7
18. Cirolia JT. Acromegalic Arthropathy. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2019;49(11):864. doi: <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8302>
19. Каратеев А.Е., Лила А.М., Загородний Н.В., Алексеева Л.И., Архипов С.В., Арьков В.В., и др. Совет экспертов: хроническая боль в области плечевого сустава как мультидисциплинарная проблема. // *Современная ревматология*. — 2023. — Т.17. — №3. — С.111-120. [Karateev AE, Lila AM, Zagorodniy NV, Alekseeva LI, Arkhipov SV, Arkov VV, Makarov MS, Rachin AP, Shirokov VA, Khokhlova MN, Nesterenko VA. Council of Experts: chronic shoulder pain as a multidisciplinary problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):111-120. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-3-111-120>
20. Pelsma ICM, Kroon HM, van Trigt VR, Pereira AM, Kloppenburg M, Biermasz NR, Claessen KMJA. Clinical and radiographic assessment of peripheral joints in controlled acromegaly. *Pituitary*. 2022;25(4):622-635. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01233-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Перепелова Маргарита Александровна**, аспирант [Margarita A. Perepelova, MD, postgraduate student]; адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: Perepelova.Margarita@endocrincentr.ru

Пржиалковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, Sc.D.];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasia P. Pershina-Miliutina];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>;

eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Луценко Александр Сергеевич, к.м.н. [Alexander S. Lutsenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>;

eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Берлович Мария Сергеевна, ординатор [Maria S. Berlovich, MD, clinical resident];

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5568-8748>; e-mail: berlovichmaria@gmail.com

Ковалевич Лилия Дмитриевна [Lilia D. Kovalevich]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8958-8223>;

eLibrary SPIN: 1642-5694; e-mail: liliyakovalevich@gmail.com

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., н.с. [Taras S. Panevin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>;

eLibrary SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Перепелова М.А., Пржиялковская Е.Г., Луценко А.С., Берлович М.С., Першина-Милютин А.П., Тарбаева Н.В., Ковалевич Л.Д., Паневин Т.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Особенности поражения суставов позвоночника, грудной клетки и плечевого пояса у пациентов с акромегалией // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22 — №2. — С. 86-96. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13245>

TO CITE THIS ARTICLE:

Perepelova MA, Przhyalkovskaya EG, Lutsenko AS, Berlovich MS, Pershina-Milyutina AP, Tarbaeva NV, Kovalevich LD, Panevin TS, Pigarova EA, Dzeranova LK. Acromegaly and Osteoarthritis: a retrospective study of joint involvement in the spine, thorax, and shoulder complex // *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):86-96. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13245>

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭГВИСОМАНТА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ (МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)



© Е.Г. Пржиялковская¹, Е.Е. Филькина¹, М.А. Перепелова^{1*}, Е.В. Пронин³, И.А. Иловайская², Ю.А. Кукушкина², Д.С. Михайлова², Л.К. Дзеранова¹, Е.А. Пигарова¹, Ж.Е. Белая¹, М.Б. Анциферов³, Т.М. Алексеева³, Н.Г. Мокрышева¹

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Введение. Акромегалия является хроническим нейроэндокринным заболеванием, жизненный прогноз которого зависит от своевременного и адекватного лечения. Высокий процент нерадикального хирургического лечения, проблема резистентности к медикаментозной терапии первой линии диктуют необходимость своевременного подключения препаратов второй линии.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности терапии пэгвисомантом (ПЭГ) у больных с неудовлетворительным контролем акромегалии.

Методы. Проанализированы особенности и результаты лечения 185 пациентов с акромегалией, не достигших биохимической ремиссии на фоне терапии аналогами соматостатина, получающих терапию ПЭГ, назначенную на базе 3 медицинских центров Российской Федерации г. Москвы в период с 2019 по 2024 гг. На фоне лечения проводился динамический контроль уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), показателей углеводного обмена, печеночных трансаминаз, магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением.

Результаты. На фоне лечения ПЭГ у 70,8% пациентов была достигнута стойкая биохимическая ремиссия акромегалии. Средняя суточная доза ПЭГ составила 15 мг. Установлена прямая зависимость дозы препарата от исходного уровня ИФР-1, индекса массы тела и уровня гликированного гемоглобина. Применение препарата не сопровождалось значимым изменением размеров аденомы гипофиза и развитием серьезных нежелательных явлений.

Заключение. Своевременное включение препарата 2-й линии (ПЭГ) в лечебную схему пациентов, не достигших контроля на фоне высокодозной монотерапии аналогами соматостатина, позволяет достигнуть стойкого биохимического контроля акромегалии при минимальных побочных эффектах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; пэгвисомант; ИФР-1; аналоги соматостатина.

A RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY OF PEGVISOMANT USE IN ACROMEGALY WITHIN RUSSIAN FEDERATION

© Elena G. Przhyalkovskaya¹, Ekaterina E. Filkina¹, Margarita A. Perepelova^{1*}, Evgeny V. Pronin³, Irena A. Ilovayskaya², Yulia A. Kukushkina², Daria S. Mikhailova², Larisa K. Dzeranova¹, Ekaterina A. Pigarova¹, Zhanna E. Belaya¹, Mikhail B. Antsiferov³, Tatiana M. Alekseeva³, Natalia G. Mokrysheva¹

¹I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

²Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

³Endocrinology Dispensary of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

BACKGROUND: Acromegaly is a chronic neuroendocrine disorder, the prognosis of which depends on timely and adequate treatment. A high percentage of non-radical surgical treatment and the problem of resistance to first-line drug therapy necessitate the timely inclusion of second-line drugs.

AIM: To evaluate the efficacy and safety of pegvisomant (PEG) therapy in patients with unsatisfactory acromegaly control.

MATERIALS AND METHODS: The characteristics and treatment outcomes of 185 patients with acromegaly who did not achieve biochemical remission with somatostatin analogs were analyzed. These patients received PEG therapy at three medical centers in Moscow, Russia, between 2019 and 2024. During treatment, dynamic monitoring of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels, carbohydrate metabolism indicators, liver transaminases, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were performed.

RESULTS: PEG treatment resulted in sustained biochemical remission of acromegaly in 70.8% of patients. The average daily PEG dose was 15 mg. A direct relationship was established between the drug dose and the initial IGF-1 level, body mass index (BMI), and glycated hemoglobin level. The use of the drug was not associated with significant changes in pituitary adenoma size or the development of serious adverse events.

CONCLUSION: Timely inclusion of a second-line drug (PEG) in the treatment regimen of patients who did not achieve control with high-dose monotherapy with somatostatin analogs allows for achieving sustained biochemical control of acromegaly with minimal side effects.

KEYWORDS: acromegaly; pegvisomant; IGF-1; somatostatin analogs.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия является редким нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией гормона роста, при отсутствии адекватного лечения негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов [1]. Своевременное и адекватное лечение акромегалии позволяет предотвратить развитие необратимых осложнений и снизить смертность пациентов до общепопуляционного уровня [2]. Мультимодальный подход к лечению акромегалии включает хирургическое лечение, медикаментозную терапию и облучение.

Основным методом лечения является хирургический, однако несмотря на совершенствование нейрохирургических технологий, до 50% пациентов не достигают ремиссии заболевания и нуждаются в медикаментозной терапии [3]. Медикаментозное лечение может быть рекомендовано в качестве терапии первой линии пациентам, у которых оперативное вмешательство невозможно в связи с наличием противопоказаний, при отказе пациента от нейрохирургического лечения, а также в период ожидания максимального эффекта от лучевой терапии. Аналоги соматостатина (АС) первого поколения (октреотид и ланреотид) в настоящее время являются препаратами первой линии медикаментозного лечения [4]. Однако около 30–40% пациентов с акромегалией резистентны к терапии АС и, несмотря на титрацию дозы, могут длительное время находиться в активной стадии заболевания, что негативно влияет на качество жизни и прогноз заболевания [5]. Добавление каберголина к АС позволяет достичь биохимического контроля еще примерно у 50% пациентов, резистентных к максимальным дозам АС, однако в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований эффективности каберголина при акромегалии, его применение в клинической практике ограничено [6, 4]. АС второго поколения — пасиреотид — связывается с четырьмя из пяти рецепторов соматостатина и эффективен у части пациентов, резистентных к октреотиду и ланреотиду, однако в Российской Федерации (РФ) препарат не зарегистрирован [7].

С 2000 г. в мировой практике для лечения пациентов, резистентных к терапии АС, было предложено использовать пэгвисомант (ПЭГ) — генно-инженерный аналог эндогенного гормона роста, являющийся антагонистом его рецепторов. Функциональные особенности молекулы обусловлены конформационными изменениями, благодаря которым ПЭГ связывается с рецепторами гормона роста на поверхности клетки и препятствует их взаимодействию с эндогенным соматотропным гормоном. В результате нарушения передачи сигнала внутрь клетки происходит подавление секреции инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1), что позволяет предупредить периферические эффекты избытка гормона роста [8]. В 2003 г. препарат был одобрен FDA. Опубликованные в 2021 г. последние результаты 14-летнего наблюдательного исследования ACROSTUDY продемонстрировали высокую эффективность ПЭГ: нормализация уровня ИФР-1 зафиксирована у 64% из 2221 пациента, включенного в исследование [9].

В конце 2018 г. ПЭГ был зарегистрирован в РФ в качестве второй линии медикаментозной терапии акромегалии, с 2020 г. препарат стал внедряться в клиническую практику. Однако ПЭГ недостаточно широко применяется в лечении больных акромегалией в России, что подтверждает анализ базы данных регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области (ОГГО) РФ.

Ведение национальных регистров эндокринных заболеваний позволяет оценивать эффективность различных лечебных подходов к ведению пациентов в реальной клинической практике. На сегодняшний день доступны данные по 19 национальным регистрам акромегалии, охватывающим более 16 000 пациентов [10]. В РФ база данных регистра ОГГО с регистром больных акромегалией ведется с 2005 г.

На 01.01.2024 г. общее количество пациентов с акромегалией составило 5126 случаев, общая распространенность акромегалии на территории РФ — 3,4 на 100 000 населения, ежегодная заболеваемость на 1 млн человек в 2021 году — 0,6 случая [11], что значительно ниже общемирового уровня. По данным крупного метаанализа (S. Crisafulli и соавт.) популяционных исследований в разных странах, распространенность акромегалии в мире составляет 5,9 на 100 000 населения. Медиана возраста на момент постановки диагноза — 45,1 года [33,7; 52,3], что согласуется с общемировыми данными. Из 4083 пациентов с акромегалией в РФ ремиссия отмечена только в 1900 случаях (46,8%). При этом нейрохирургическое лечение выполнено 43,4% пациентам, лучевая терапия проведена 13,6%, медикаментозное лечение получают 42,1%, больных. Согласно данным других национальных регистров, частота ремиссии акромегалии в среднем составляет 61,2%, нейрохирургическое вмешательство выполняется 78,8% пациентам, лучевая терапия — 26,8%, медикаментозную терапию получают 59,6%. Более низкий процент ремиссии акромегалии в РФ, может быть обусловлен низкой частотой проведения нейрохирургического лечения. При анализе структур терапии первой линии выявлено, что применение медикаментозной терапии, как первого этапа, сопоставимо с частотой нейрохирургического лечения (22% и 25%) [11].

На эффективность медикаментозной терапии существенное влияние оказывает оптимальный выбор препарата для быстрого достижения контроля заболевания. По данным регистра ОГГО, октреотид получают 75,7% больных акромегалией, ланреотид — 18,9%, каберголин — 16,5%, ПЭГ — 3,7%, бромокриптин — 2,8%. Несвоевременное назначение доступных препаратов второй линии при неэффективности терапии первой линии, в том числе может объяснять недостаточную эффективность лечения акромегалии в нашей стране [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность терапии ПЭГ у больных с неудовлетворительным контролем акромегалии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Включены пациенты, получающие терапию ПЭГ, назначенную на базе 3 медицинских центров Российской

Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва; ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», г. Москва; ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва) в период с 2019 по 2024 гг.

Исследуемая популяция

Пациенты с акромегалией, не достигшие биохимической ремиссии на фоне терапии АС.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше, подтвержденный диагноз акромегалии, длительность непрерывного лечения ПЭГ не менее 2 месяцев.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной способ формирования выборки.

Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное динамическое ретроспективное исследование.

Материалы и методы

В исследование были включены 199 пациентов, резистентных к терапии АС, которым была рекомендована терапия ПЭГ. Из них получали лечение 185 больных, информация об эффективности лечения получена у 147. В связи с ретроспективным исследованием некоторые данные предоставлены частично, количество пациентов (n) указано для каждого параметра отдельно.

Распределение пациентов по исследовательским центрам следующее: 64,3% — ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва; 28,6% — ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», г. Москва; 7,1% — ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва.

Демографические сведения о пациентах (пол, возраст), данные анамнеза (продолжительность заболевания, наличие осложнений акромегалии, получаемое предшествующее лечение), результаты лабораторных данных, включавших определение уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), данные инструментального обследования (магнитно-резонансной томографии (МРТ)), морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований были проанализированы из электронной истории болезни, выписных эпикризов и амбулаторных карт.

Для вычисления объема опухоли гипофиза использовалась следующая формула: $ABC \cdot \pi^* / 6$, где ABC — размеры полуосей (сагитальной, вертикальной и фронтальной) опухоли. При ИГХ исследовании оценивались тип гранулированности аденомы с помощью антител к низкомолекулярному кератину CAM 5.2 и экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Эффективность терапии оценивали по изменению уровня ИФР-1 в крови, определенного исходно и на фоне терапии ПЭГ. Биохимическую ремиссию акромегалии определяли как нормализацию уровня ИФР-1 соответственно референсного диапазона для данного возраста той лаборатории, в которой проводилось исследование. Безопасность лечения оценивали по данным о всех зарегистрированных нежелательных явлениях (НЯ).

Учитывая значительное преобладание пациентов, получающих терапию АС и ПЭГ, в исследовании проведена оценка эффективности комбинированной терапии. Оценка эффективности монотерапии ПЭГ требует большей выборки пациентов.

Статистический анализ

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica v.13 (Tibco, США).

Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q1; Q3], качественные признаки представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%).

Для оценки корреляции между параметрами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении двух связанных между собой групп по количественным признакам применялся критерий Уилкоксона. Уровень статистической значимости принимался за $p < 0,05$. При множественном сравнении применялась поправка Бонферрони.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России от 24.07.2024 протокол № 14.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 199 пациентов, из них 45,7% мужчин и 54,3% женщин. Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Средний возраст пациентов на момент инициации терапии ПЭГ составлял 44 года [35; 56]. В целом, средняя длительность заболевания до установления диагноза акромегалии составила 4 года [1; 8] (максимум — 37 лет), до инициации терапии ПЭГ — 6 лет [3; 11] (максимум 39 лет). Медиана ИМТ на момент инициации терапии ПЭГ составила 30,05 кг/м² [26,17; 34,32].

7,5% пациентов (n=15) не имели осложнений акромегалии на момент назначения ПЭГ, в то время как у 184 пациентов были диагностированы различные осложнения. 119 пациентов имели 3 и более осложнений. На момент инициации терапии ПЭГ 55,3% пациентов имели нарушения углеводного обмена. Медиана уровней АЛТ и АСТ исходно не превышала нормальных значений и составила 14,8 Ед/л [10,7; 22,6] и 17 Ед/л [14; 21,1] соответственно.

Хирургическое лечение было проведено у 173 пациентов, из них у 49 — в сочетании с лучевой терапией. 13,1% пациентам не проведено нейрохирургическое лечение по различным причинам (наличие противопоказаний, отказ пациента). До начала лечения ПЭГ все пациенты получали медикаментозную терапию АС, из них 53,3% получали ланреотид, 46,7% — октреотид. Медиана суточной дозы ланреотида составила 120 мг [120; 120], октреотида — 30 мг [30; 40]. Непереносимость АС, потребовавшая отмены препарата, зафиксирована у 4 (2%) пациентов. 38,2% пациентов до инициации терапии ПЭГ получали комбинированную терапию АС и каберголином (рис. 1).

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов

Признак		Me [Q1; Q3] / n (%)	N
Пол	Мужской	91 (45,7%)	199
	Женский	108 (54,3%)	
Возраст на момент инициации терапии ПЭГ, лет		44 [35; 56]	199
Длительность заболевания до установления диагноза, лет		4 [1; 8]	184
Длительность заболевания до инициации терапии ПЭГ, лет		6 [3; 11]	198
Индекс массы тела (ИМТ) на момент инициации терапии ПЭГ, кг/м ²		30,05 [26,15; 34,35]	188
Осложнения акромегалии	Без осложнений	15 (7,5%)	199
	1–2 осложнения	65 (32,7%)	
	3 и более осложнений	119 (59,8%)	
	Нарушение углеводного обмена	110 (55,3%)	
Получаемая терапия	Хирургическое лечение	173 (86,9%)	199
	Лучевая терапия	49 (24,6%)	
	Комбинированная терапия	53 (26,6%)	
Препарат АС	Ланреотид	106 (53,3%)	199
	Октреотид	93 (46,7%)	
Терапия АС + каберголин		76 (38,2%)	

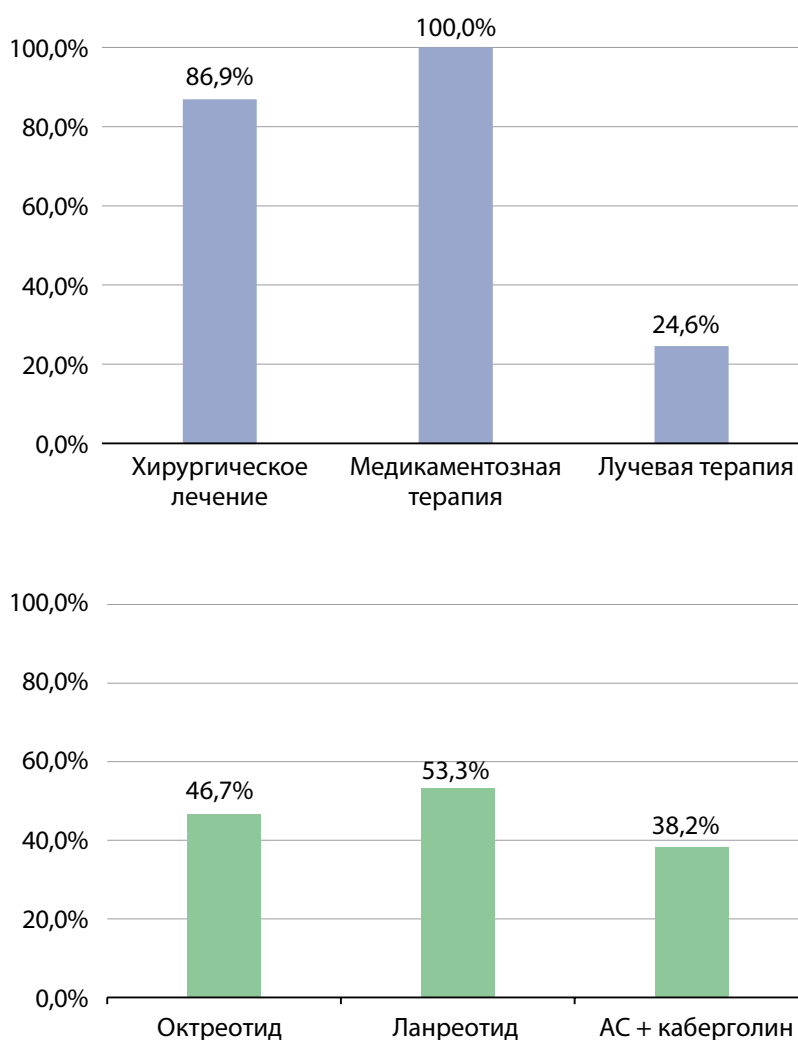


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от получаемой терапии.

Характеристика аденом гипофиза

На момент постановки диагноза акромегалии у 153 пациентов была выявлена макроаденома гипофиза (рис. 2), экстраселлярный рост опухоли гипофиза зафиксирован в 138 (87,9%) случаях. Медиана объема опухоли исходно составила 4394,2 мм³ [1318,8; 8138,9]. Общая характеристика аденомы гипофиза представлена в таблице 2.

К моменту инициации терапии ПЭГ остаточная ткань опухоли размерами более 10 мм отмечена у 121 больного, медиана объема опухоли составила 967,1 мм³ [263,8; 3758,8], экстраселлярный рост опухоли гипофиза сохранялся у 134 (87,0%) больных. При последнем МР-обследовании на фоне терапии ПЭГ макроаденома визуализировалась у 84 пациентов, медиана объема опухоли — 1105,3 мм³ [196,4; 3441,4], экстраселлярный рост отмечался у 96 пациентов (рис. 2). Размер аденомы гипофиза на фоне терапии ПЭГ статистически значимо не различался ($p=0,221$). Тем не менее у 19 пациентов (15,8%) отмечалось увеличение размеров опухоли на фоне терапии ПЭГ. Увеличение размера опухоли наблюдалось

у 13 пациентов (12,7%) от всех пациентов на комбинированной терапии и у 6 пациентов (33,3%) из 18 на монотерапии ПЭГ.

Данные иммуногистохимического исследования послеоперационного материала были доступны у 53 пациентов, редкогранулированные соматотропиномы встречались в 75,5% случаев, плотногранулированные — в 18,9%. По результатам исследования, у 55 больных медиана индекса пролиферативной активности в опухоли (индекс Ki-67) составила 5% [2,2; 8,8].

Характеристика лечения ПЭГ

Наиболее часто (86,5%) ПЭГ назначался в дополнение к лечению АС, 13,5% пациентов получали монотерапию антагонистом рецептора гормона роста.

На момент назначения АС медиана уровня ИФР-1 составила 603,9 нг/мл [456; 817,2], на фоне лечения уровень ИФР-1 в среднем снизился на 27,7% от исходных значений и на момент инициации терапии ПЭГ медиана уровня ИФР-1 составила 395,15 нг/мл [328; 560,4].

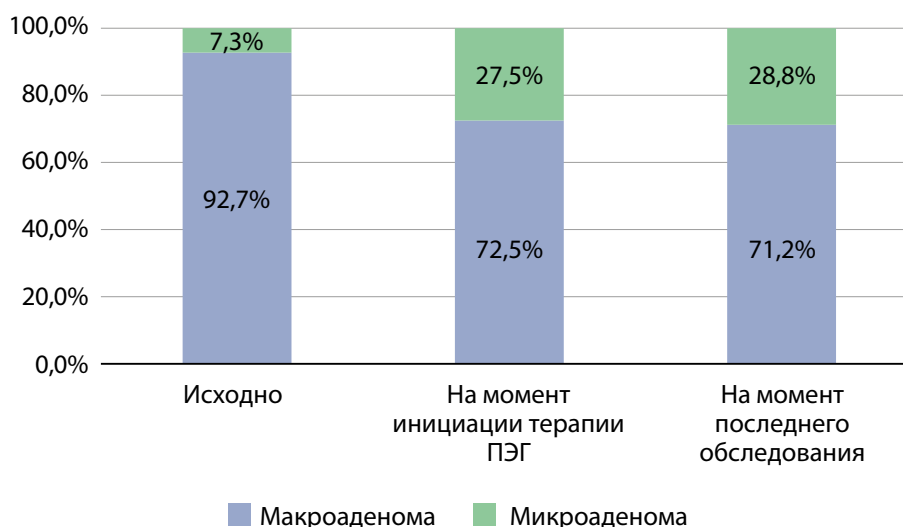


Рисунок 2. Размеры опухоли гипофиза (по данным МРТ) на момент постановки диагноза, а также до и на фоне лечения ПЭГ.

Таблица 2. Общая характеристика аденомы гипофиза

Признак		Me [Q1; Q3] / n (%)	N
Размер опухоли	На момент постановки диагноза	Макроаденома	153 (92,7%)
		Микроаденома	12 (7,3%)
		Объем, мм ³	4394,2 [1318,8; 8138,9]
	На момент инициации терапии ПЭГ	Макроаденома	121 (72,5%)
		Микроаденома	46 (27,5%)
		Объем, мм ³	967,1 см ³ [263,8; 3758,8]
	На момент последнего обследования	Макроаденома	84 (71,2%)
		Микроаденома	34 (28,8%)
		Объем, мм ³	1105,3 [302; 3011,3]
Морфофункциональные характеристики опухоли	Редкогранулированная соматотропинома		40 (75,5%)
	Плотногогранулированная соматотропинома		10 (18,9%)
Индекс Ki-67, %		5 [2,2; 8,8]	55

На момент инициации терапии 141 (76,2%) больному назначен ПЭГ в стартовой дозе 10 мг/сутки, 41 пациенту (22,2%) — в дозе 15 мг/сутки, в редких случаях начальная доза составляла 20 (1,1%) и 30 мг/сутки (0,5%). Общая характеристика лечения пациентов ПЭГ представлена в таблице 3.

На момент последнего обследования 57 (39%) пациентов продолжали принимать препарат в начальной дозе 10 мг/сут, 35 (24%) больных получали дозу 15 мг/сут,

у 39 (26,7%) суточная доза была увеличена до 20 мг, 15 (10,3%) пациентов получали препарат в максимальной разрешенной дозе 30 мг/сут (рис. 3). Медиана суточной дозы составила 15 мг/сут [10; 20].

Корреляционный анализ по Спирмену показал наличие прямой зависимости между дозой ПЭГ, получаемой на момент последнего обследования, и последними значениями ИМТ ($r=0,33$; $p<0,001$) и уровня HbA_{1c} ($r=0,32$; $p<0,001$). Также отмечена прямая корреляция между

Таблица 3. Характеристика лечения ПЭГ

Признак	Ме [Q1; Q3] / n (%)	N
Длительность терапии ПЭГ, мес.	26 [13; 40]	141
Доза ПЭГ на момент инициации, мг	10	141 (76,2%)
	15	41 (22,2%)
	20	2 (1,1%)
	30	1 (0,5%)
Доза ПЭГ на момент последнего обследования, мг	10	57 (39%)
	15	35 (24%)
	20	39 (26,7%)
	30	16 (10,3%)
Доза ПЭГ у пациентов, достигших ремиссии	10	38 (44,7%)
	15	21 (24,7%)
	20	18 (21,2%)
	30	8 (9,4%)
Частота ремиссии на фоне ПЭГ	85 (70,8%)	120
Общая частота осложнений терапии ПЭГ	58 (39,5%)	147
Частота увеличения размера опухоли на фоне терапии ПЭГ	19 (15,8%)	120

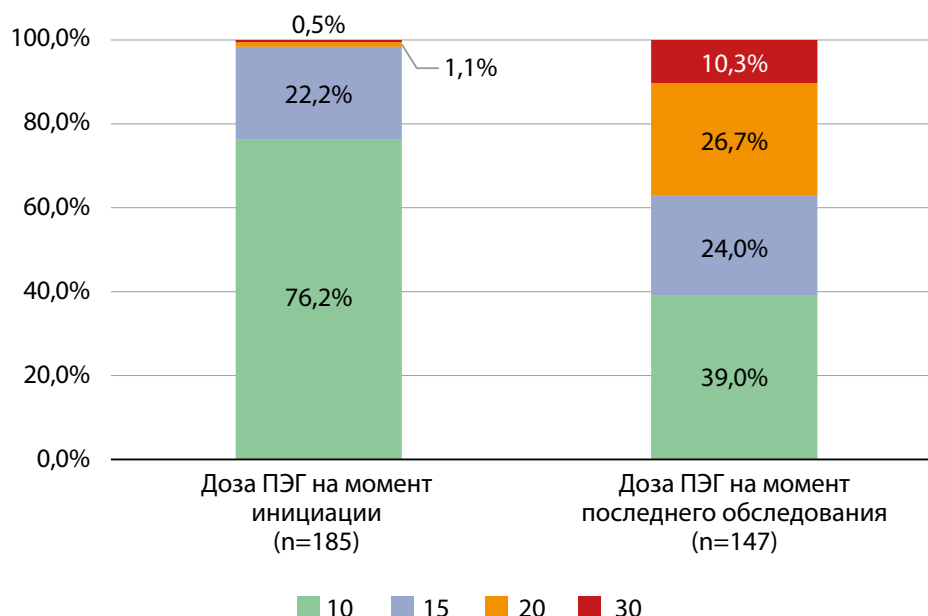


Рисунок 3. Дозы ПЭГ, которые получали включенные в исследование пациенты.

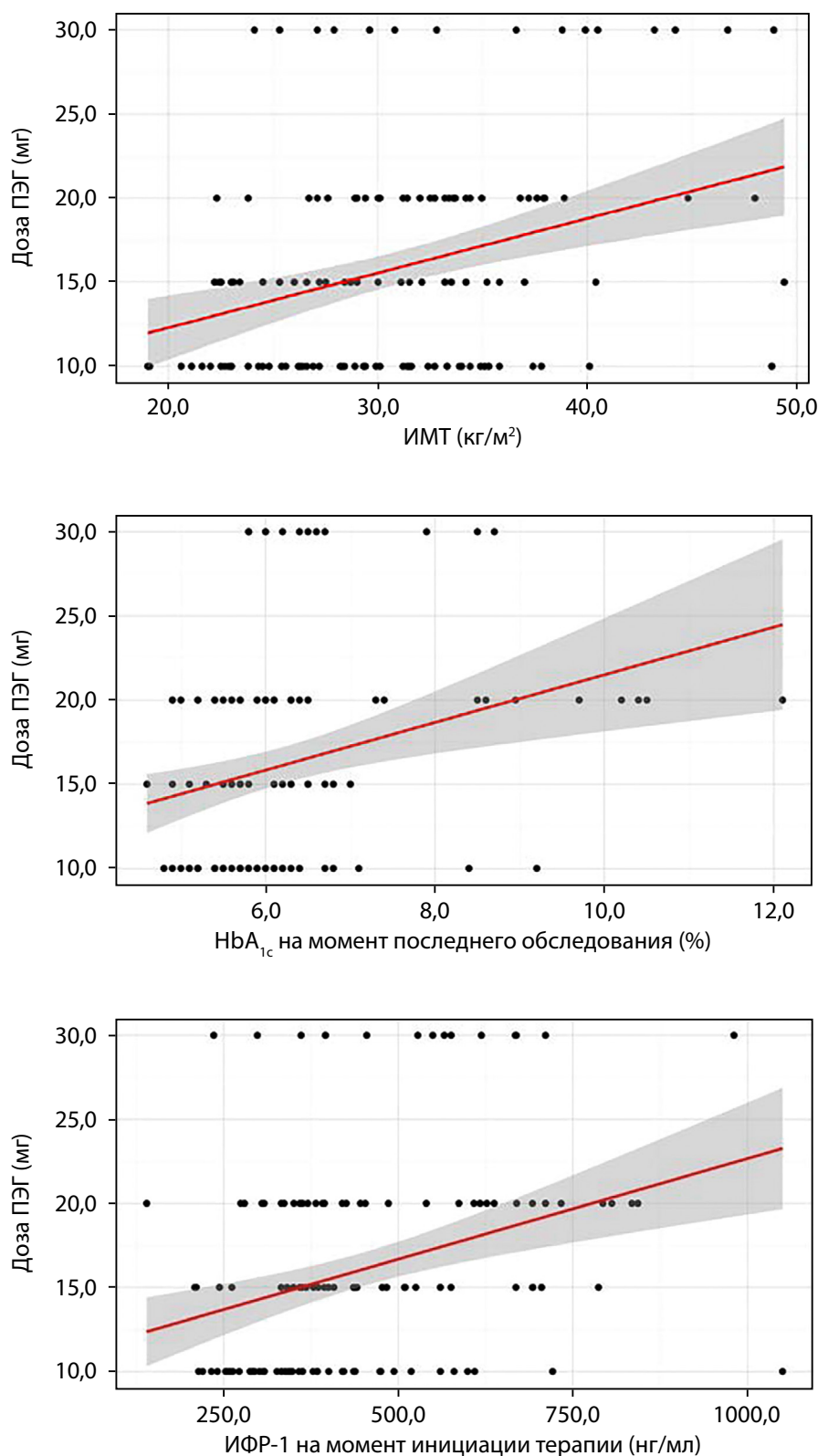


Рисунок 4. Корреляция между дозой ПЭГ, ИМТ и HbA_{1c} на момент последнего обследования и дозой ПЭГ и уровнем ИФР-1 на момент инициации терапии.

получаемой дозой ПЭГ и уровнем ИФР-1 на момент инициации терапии ($r=0,39$; $p<0,001$) (рис. 4).

Медиана продолжительности лечения ПЭГ составила 25 месяцев [13; 38] (минимум 2 месяца, максимум 47 месяцев). Терапия ПЭГ показала высокую эффективность в отношении снижения уровня ИФР-1: медиана уровня ИФР-1, отмеченная на фоне лечения АС на момент инициации терапии ПЭГ, снизилась с 395,15 нг/мл [328,0; 560,4]

до 214,6 [145,5; 316,4] на момент последнего обследования ($p<0,001$) (рис. 5). В процессе проведенного ретроспективного исследования было выявлено, что у пациентов, получавших терапию ПЭГ, зарегистрирован более высокий процент снижения уровня ИФР-1, чем на фоне монотерапии АС [47,7 против 27,7% (Ме)].

Биохимическая ремиссия акромегалии на фоне лечения ПЭГ была достигнута в 85 (70,8%) случаях.

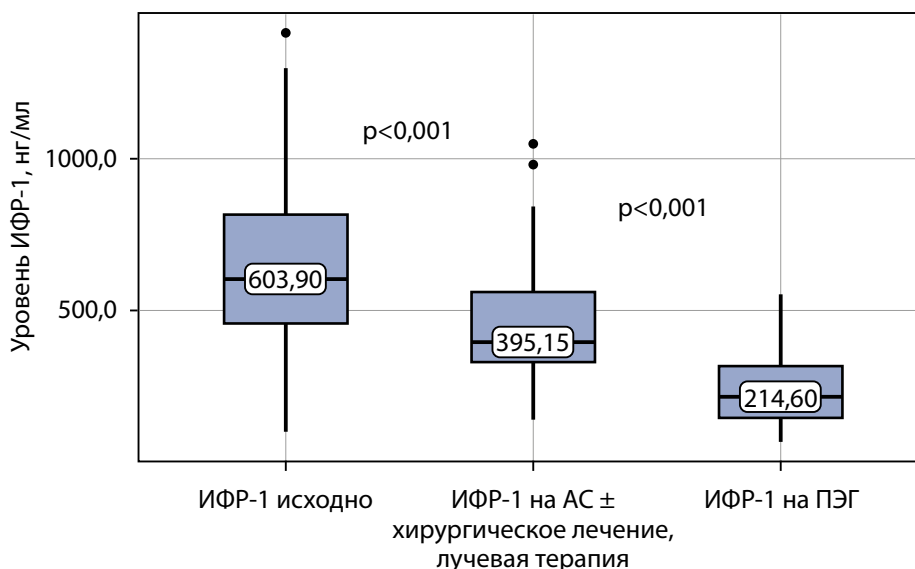


Рисунок 5. Динамика уровня ИФР-1 в дебюте заболевания на фоне терапии АС в сочетании с хирургическим и/или лучевым лечением, а также на фоне терапии ПЭГ на момент последнего обследования.

При анализе причин отсутствия ремиссии отмечается прямая зависимость между итоговым уровнем ИФР-1 и ИФР-1 на момент инициации терапии ПЭГ ($r=0,30$; $p<0,001$), а также прямая зависимость с ИМТ на момент последнего обследования ($r=0,26$; $p<0,001$), что требует назначения более высоких доз ПЭГ у пациентов с ожирением.

При сравнении групп пациентов, достигших и не достигших контроля акромегалии на фоне терапии ПЭГ, по ИМТ, возрасту, длительности заболевания, количеству осложнений и видам предыдущего лечения после поправки на множественные сравнения статистически значимых различий выявлено не было.

Статистически достоверного улучшения углеводного обмена на фоне терапии ПЭГ не выявлено ($p=0,057$), однако отмечалось незначительное снижение гликемии натощак [5,7 против 6,1 ммоль/л (Me)] и HbA_{1c} [5,9 против 6,1% (Me)].

В целом, по нашим данным, отмечалась хорошая переносимость препарата. На фоне терапии показатели печеночных трансаминаз не выходили за преде-

лы референсных показателей: медиана уровня АЛТ на момент последнего обследования составила 17 Ед/л [12,9; 24], АСТ — 18,7 Ед/л [15; 22,3]. Лишь в одном случае зафиксировано значительное повышение трансаминаз >3 от верхней границы нормы (ВГН), потребовавшее прекращения терапии ПЭГ.

Во время лечения НЯ были зарегистрированы у 58 (39,5%) из 147 пациентов, включенных в анализ. Наиболее часто регистрируемыми НЯ явились липогипертрофия/изменения в местах инъекций — в 38 (25,7%) случаях, головная боль — у 15 (10,1%) пациентов, повышение трансаминаз — 11 (7,4%) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно международному консенсусу [12], стратегической целью лечения акромегалии является нормализация уровня ИФР-1 соответственно возрасту как основное условие для увеличения продолжительности и повышения качества жизни больных. Длительное отсутствие биохимической ремиссии акромегалии приводит к высокой

Таблица 4. Частота встречаемости НЯ, зарегистрированных на фоне терапии ПЭГ

Нежелательные явления	n (%)
Липогипертрофия	38 (25,7%)
Головная боль	15 (10,1%)
Повышение трансаминаз	11 (7,4%)
Гиперхолестеринемия	5 (3,4%)
Общая слабость/сонливость	5 (3,4%)
Рвота, тошнота	3 (2%)
Периферические отеки	2 (1,4%)
Диарея	2 (1,4%)
Холецистэктомия	2 (1,4%)
Одышка	1 (0,7%)
Лихорадка	1 (0,7%)

частоте осложнений, инвалидизации и повышенной смертности. Лечение акромегалии монотерапией АС пролонгированного действия в качестве основного лечения или в дополнение к хирургическому вмешательству, или лучевой терапии позволяет достичь биохимической ремиссии в среднем у 40% пациентов [13].

ПЭГ является первым и в настоящее время единственным доступным в клинической практике препаратом из класса антагонистов рецепторов гормона роста для медикаментозного биохимического контроля акромегалии. Благодаря более чем 20-летнему опыту применения в мировой практике его эффективность и безопасность хорошо известны. Тем не менее некоторые аспекты его широкого применения в клинической практике до сих пор остаются спорными [14]. В первых клинических исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность терапии ПЭГ: нормализация уровня ИФР-1 наблюдалась более чем у 90% пациентов [15]. Международное обсервационное исследование ACROSTUDY в реальной клинической практике показало несколько меньшую эффективность: контроль акромегалии в среднем был достигнут в 64% случаев [9]. Ранее были опубликованы первые отечественные результаты использования ПЭГ [17, 18], однако в нашем исследовании впервые проведена оценка частоты ремиссии на фоне лечения ПЭГ на большой когорте больных: у 70,8% пациентов, резистентных к многолетнему лечению АС, была достигнута стойкая биохимическая ремиссия, что согласуется с мировыми данными.

К неудовлетворительным результатам лечения может приводить запоздалая диагностика акромегалии, несмотря на типичные изменения внешности. Время между появлением первых симптомов заболевания и диагностикой акромегалии, по данным разных национальных регистров, составляет в среднем от 5 до 15 лет [17]. Согласно данным настоящего исследования, медиана длительности акромегалии от момента первых изменений внешности до установления диагноза составила 4 года [1; 8], максимальная продолжительность — 37 лет. Возможными причинами поздней диагностики могут быть низкая осведомленность врачей первичного звена относительно данной патологии, позднее обращение пациентов к врачу из-за недооценки симптомов заболевания.

На показатель эффективности лечения ПЭГ существенное влияние оказывает и длительность заболевания до инициации терапии, которая, как правило сопряжена с продолжительной монотерапией АС. В соответствии с проектом российских клинических рекомендаций первоначальная оценка эффективности терапии АС должна проводиться через 3 месяца после начала лечения. Под резистентностью к АС в настоящее время подразумевается отсутствие биохимического и опухолевого ответа на проводимое лечение в максимальной дозе в течение 6 месяцев [4]. Однако в реальной клинической практике больные в течение многих лет могут находиться в активной стадии заболевания с эскалацией дозы АС до максимальной или уменьшением интервала между инъекциями. Неоправданно длительное ожидание терапевтического эффекта приводит к отсроченному переходу на комбинированную терапию и снижению эффективности лечения. Медиана длительности акромегалии с момента установления диагноза до инициации терапии ПЭГ в нашей

когорте пациентов составила 6 лет [3; 11], максимальная длительность заболевания достигала 39 лет.

На эффективность терапии ПЭГ в отношении нормализации уровня ИФР-1 могут влиять демографические и клинические характеристики пациентов. В ранее проведенных исследованиях были получены противоречивые результаты о влиянии возраста, пола, ИМТ и предшествующего лечения на контроль акромегалии. Рядом исследователей было показано, что мужской пол, нормальный ИМТ, отсутствие нарушений углеводного обмена, лучевая терапия в анамнезе могут быть предикторами, ассоциированными с лучшей чувствительностью к терапии ПЭГ [18, 19]. В нашей когорте пациентов было примерно равное соотношение мужчин и женщин с незначительным преобладанием женщин (54,3%). Медиана возраста на момент инициации терапии составила 44 года [35; 56]. Большинство пациентов имели избыточную массу тела или ожирение на момент инициации терапии ПЭГ, ИМТ в среднем составлял 30,05 кг/м² [26,17; 34,32]. Нарушения углеводного обмена встречались более чем у половины пациентов (55,3%). Остаточная опухолевая ткань преимущественно превышала 10 мм (72,5%). Преобладали редкогранулированные аденомы гипофиза (75,5%). Хирургическое лечение было проведено 173 пациентам (86,9%), 36 из них — повторно. Лучевая терапия назначалась 49 больным (24,6%). Всем пациентам до инициации терапии ПЭГ назначались АС пролонгированного действия, частота назначения октреотида и ланреотида составила 46,7% и 53,3% соответственно.

Согласно результатам международных клинических исследований эффективность пролонгированных форм октреотида и ланреотида в достижении контроля акромегалии сопоставима [20–22]. При оценке эффективности лечения акромегалии в реальной клинической практике, по итогам анализа единого Российского регистра пациентов с ОГГО, были получены данные, что пациенты, получающие ланреотид пролонгированного действия, чаще достигают биохимического контроля заболевания по сравнению с пролонгированным октреотидом (51% против 24%) [23]. Также опыт ряда исследователей показывает, что у части больных акромегалией замена октреотида при недостаточной эффективности на ланреотид может дать положительный эффект [24]. Однако в нашей когорте пациентов, резистентных к терапии АС, доли пациентов, получающих октреотид и ланреотид, были равными.

Оценку эффективности терапии ПЭГ рекомендуется проводить через 4–6 недель после начала лечения путем измерения уровня ИФР-1. По данным литературы, значимое снижение уровня ИФР-1 на фоне терапии ПЭГ наблюдалось уже через 2 недели терапии, и при правильной титрации дозы нормализация уровня ИФР-1 наблюдалась в 85% случаев [25, 26]. При этом в ряде исследований была показана наибольшая эффективность терапии антагонистами гормона роста при длительности лечения более 2 лет [27]. В нашем исследовании медиана длительности лечения составила 25 месяцев [13; 38]. Медиана суточной дозы на момент инициации терапии составила 10 мг, средняя суточная доза ПЭГ для большинства пациентов на момент последнего наблюдения составила 15 мг. Биохимический контроль был достигнут у 70,8% пациентов, что, в целом, сопоставимо с данными мировой практики.

По результатам исследования ACROSTUDY, применение ПЭГ в средней дозе 18 мг в сутки позволило достичь нормализации уровня ИФР-1 в 73% случаев, при этом по мере увеличения длительности лечения требовалась постепенная эскалация дозы препарата (с 14 до 18 мг/сут) [15].

Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к ПЭГ зависит от исходного уровня ИФР-1. Более высокая стартовая доза и быстрая титрация необходима у пациентов с уровнем ИФР-1, превышающим верхнюю границы нормы более чем в 2 раза. Эффективность терапии ПЭГ повышается по мере титрации дозы [31]. Наши результаты подтвердили данные других исследований о наличии прямой зависимости между дозой ПЭГ, получаемой на момент последнего обследования, и уровнем ИФР-1 на момент инициации терапии [32]. Можно предположить, что при продолжении терапии ПЭГ, а также назначении стартовой дозы 15 мг пациентам с исходным уровнем ИФР-1 > 2ВГН, стойкая биохимическая ремиссия будет достигнута еще в большем количестве случаев.

Немаловажной задачей является внедрение персонализированного подхода в лечении акромегалии путем ранней идентификации биомаркеров для прогностической оценки чувствительности опухоли к медикаментозной терапии. Несмотря на имеющиеся многочисленные исследования [33–35] о связи низкой экспрессии 2 подтипа соматостатиновых рецепторов, характерной для редкогранулированных соматотропином, и заведомой резистентностью к терапии АС первого поколения, большинство пациентов с акромегалией получают лечение в соответствии с существующей практикой последовательного подбора медикаментозной терапии путем «ex juvantibus». По данным ряда исследований, также было обнаружено, что высокая экспрессия Ki-67, маркера клеточной пролиферации, служит маркером не только агрессивного поведения опухоли, но и предиктором резистентности к АС [36]. Кроме того, были получены данные, что высокая экспрессия Ki-67 может быть ассоциирована с резистентностью к ПЭГ, однако число обследованных пациентов было слишком низким (n=6) [37]. ИГХ исследование является золотым стандартом в определении экспрессии рецепторов к соматостатину, оценки степени гранулированности и уровня экспрессии Ki-67 как прогностической модели, позволяющей судить о чувствительности остаточной аденомы к медикаментозной терапии, однако методы иммуногистохимического анализа все еще не доступны в широкой клинической практике в России за исключением нескольких референс-центров. Результаты нашего исследования показали высокую частоту распространенности редкогранулированных соматотропином (75,5%) в когорте пациентов, нуждающихся в терапии ПЭГ, плотногранулированные соматотропиномы встречались в 18,9% случаев, другие подтипы реже. Средний индекс метки Ki-67 составил 5%. Полученные данные могут объяснять неэффективность многолетней высокодозной монотерапии АС, которая увеличивает длительность активной стадии акромегалии и повышает коморбидность пациентов, что ухудшает терапевтический исход [38].

В нашем исследовании 92,5% пациентов на момент инициации терапии ПЭГ имели различные осложнения акромегалии (артериальная гипертензия, кардиомиопатия,

нарушения углеводного, липидного обмена, артропатии, ночное апноэ и др.), что может потребовать назначения более высокой суточной дозы ПЭГ.

По данным ряда исследований, было показано, что пациентам с сахарным диабетом требуются более высокие дозы ПЭГ для нормализации уровня ИФР-1 в крови по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [39, 40]. Необходимость назначения более высоких доз может быть объяснена хронической гиперинсулинемией и, как следствие, большим числом рецепторов к гормону роста в печени, для блокады которых требуются более высокие концентрации пэг-висоманта [41]. В исследовании ACROSTUDY были получены данные, что пациенты более молодого возраста, с высоким ИМТ, апноэ сна, склонностью к артериальной гипертензии нуждались в назначении более высокой средней дозы ПЭГ [16]. В нашем исследовании мы не выявили статистически значимой корреляции между дозой ПЭГ и возрастом на момент инициации терапии, однако нами обнаружены статистически значимые положительные связи между ИМТ, уровнем HbA_{1c} и дозой ПЭГ, что подтверждается данными других исследований. Пациентам с избыточной массой тела, нарушением углеводного обмена требуются более высокая стартовая доза и скорость титрации.

Большое внимание уделяется вопросам безопасности терапии ПЭГ. На фоне терапии ПЭГ должна проводиться оценка активности печеночных трансаминаз, транзиторное повышение ферментов печени, по данным ряда авторов [27, 41], наблюдается у 1–5% пациентов. В большинстве случаев бессимптомное повышение уровней печеночных ферментов не требовало коррекции дозы или отмены препарата. В нашей когорте пациентов данное НЯ регистрировалось у 7,4% пациентов, при этом отмена терапии в связи с развитием данного побочного эффекта потребовалась лишь у 1 пациента.

Ежедневные подкожные инъекции ПЭГ в одни и те же участки кожи могут приводить к уплотнению подкожно-жировой клетчатки, получившему название «липогипертрофия». В 2006 г. Maffei и соавт. впервые описали состояние липогипертрофии в месте инъекции ПЭГ у двух пациентов с акромегалией [47], в дальнейшем ретроспективное исследование большой когорты пациентов, получавших ПЭГ, предоставило аналогичные наблюдения [48]. Однако патогенез липогипертрофии, связанной с ПЭГ, до сих пор остается до конца не изученным. По данным литературы, снижение соотношения между липолитическим действием гормона роста и липосинтетическим влиянием инсулина в местах инъекций приводит к локальной модуляции липолитических ферментов, таких как 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа, и местному ингибированию липолиза [43]. Данное НЯ носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии. В исследовании G. Sesmilo и соавт. (2014 г.) липодистрофии на фоне лечения антагонистом гормона роста наблюдались в 1,2% случаев. Регресс НЯ был зарегистрирован у всех пациентов после отмены терапии [49]. В нашем исследовании липогипертрофии были наиболее частым НЯ и наблюдались у 38 пациентов (25,7%). Гипертрофия подкожно-жировой клетчатки может негативно влиять на абсорбцию препарата, что приводит к необходимости введения большей дозы ПЭГ

для достижения контроля акромегалии. Регулярная смена места инъекции имеет решающее значение для предотвращения липогипертрофии и обеспечения устойчивого действия ПЭГ. В клинической практике диагностика данной нежелательной реакции сводится к визуальному осмотру и пальпации мест инъекций и должна быть обязательным элементом мониторинга пациентов, получающих терапию ПЭГ.

Поскольку ПЭГ является препаратом периферического действия и не оказывает влияния на аденому гипофиза, существуют противоречивые данные о потенциальном увеличении размера опухоли на фоне терапии ПЭГ. Согласно результатам немногочисленных исследований, у 5–7% больных отмечалось увеличение объема аденомы, однако в большинстве случаев изменение размеров не было клинически значимым и не требовало отмены препарата [50]. В исследовании ACROSTUDY сообщалось об уменьшении объема аденомы в 17,3% случаев, тем не менее, у 7,1% пациентов был выявлен рост аденомы при контрольном МРТ [16]. До сих пор ведутся споры о том, связано ли это с реальным увеличением размеров аденомы гипофиза, повторным ростом опухоли после прекращения лечения АС (ребаунд-эффект) при переходе на монотерапию ПЭГ или же это естественное течение более агрессивных опухолей [51]. В нашем исследовании статистически значимых изменений медианы объема аденомы гипофиза на фоне терапии ПЭГ относительно исходного уровня не было выявлено, однако у 19 пациентов (15,8%), по данным МРТ, отмечалось увеличение размеров опухоли. Полученные результаты диктуют необходимость МР-контроля размеров аденомы до и на фоне лечения ПЭГ.

Ограничение исследования

Поскольку определение ИФР-1 в ходе исследования проводилось в различных лабораториях, интерпретация данных о степени снижения уровня ИФР-1 должна проводиться с осторожностью. В связи с зависимостью референсного значения ИФР-1 от возраста и лабораторных наборов, для динамического обследования целесообразно использовать ИФР-1 индекс.

На показатель эффективности терапии ПЭГ в некоторых случаях могли повлиять недостаточная продолжительность лечения, невозможность регулярного динамического контроля уровня ИФР-1 для своевременной эскалации дозы, а также длительный период ожидания лекарственного обеспечения, особенно при смене дозировки ПЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резистентность к терапии у пациентов с акромегалией является серьезной проблемой, оказывающей влияние на качество и продолжительность жизни. Появление в клинической практике ПЭГ весьма востребовано, так как демонстрирует высокую эффективность достижения биохимического контроля акромегалии при минимальных побочных эффектах.

Своевременное включение ПЭГ в лечебную схему пациентов, не достигших контроля на фоне высокодозной монотерапии АС, позволяет добиться стойкой нормализации уровня ИФР-1, уменьшить суммарную дозу препаратов, что снижает частоту побочных эффектов.

Высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности ПЭГ предполагает хорошую перспективу для широкого использования препарата в клинической практике и открывает новые терапевтические возможности для пациентов с акромегалией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Пржиялковская Е.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; Филькина Е.Е. — составление базы данных, написание текста рукописи; Перепелова М.А. — сбор материала и анализ данных, написание текста рукописи; Пронин Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, внесение в рукопись важной правки; Иловайская И.А. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, внесение в рукопись важной правки; Кукушкина Ю.А. — сбор материала и анализ данных, написание текста рукописи; Михайлова Д.С. — сбор материала и анализ данных, написание текста рукописи; Дзеранова Л.К. — курация пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Пигарова Е.А. — курация пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Белая Ж.Е. — курация пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Анциферов М.Б. — курация пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Алексеева Т.М. — курация пациентов, одобрение финальной версии рукописи; Мокрышева Н.Г. — разработка концепции и дизайна исследования, одобрение финальной версии рукописи.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181-90. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
2. Alhawyan FS. Mortality in Acromegalic Patients: Etiology, Trends, and Risk Factors. *Cureus*. 2021;13(4):e14265. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus>
3. Phan K, Xu J, Reddy R, Kalakoti P, Nanda A, Fairhall J. Endoscopic Endonasal versus Microsurgical Transsphenoidal Approach for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas-Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017;97:398-406. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.029>
4. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(3):235-47. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0684-z>
5. Sandret L, Maisson P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327-35. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
6. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diab Endocrinol*. 2014;2(11):875-884. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70169-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70169-x)

7. Ságová I, Mokáň M, Payer J, Vaňuga P. Pegvisomant v liečbe akromegálie [Pegvisomant in the treatment of acromegaly]. *Vnitr Lek*. 2022;68(E-7):17-22. doi: <https://doi.org/10.36290/vnl.2022.101>
8. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В. Применение пэгвисоманта в лечении акромегалии. // *Фарматека*. — 2024. — Т.31. — №2. — С.55-59 [Rebrova D.V., Vorokhobina N.V. Pegvisomant in the treatment of acromegaly. *Farmateka*. 2024;31(2):55-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.2.55-59>
9. Flseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525-538. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>
10. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
11. Луценко А.С., Пржиялковская Е.Г., Викулова О.К., Белая Ж.Е., Исаков М.А., и др. Акромегалия: клинико-эпидемиологические данные всероссийского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Сборник тезисов V (XXX) Национального конгресса эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» с международным участием (ИТЭ 2024) 21–24 мая 2024 года — М.: 2024; 40
12. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission [published correction appears in *Pituitary*. 2024 Feb;27(1):88. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01373-w>]. *Pituitary*. 2024;27(1):7-22. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>
13. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine*. 2016;52(2):206-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0810-8>
14. Haberbosch L, Strasburger CJ. Efficacy and Safety of Pegvisomant in the Treatment of Acromegaly. *Arch Med Res*. 2023;54(8):102884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102884>
15. Brue T. ACROSTUDY: Status Update on 469 Patients. *Horm Res*. 2009;71(Suppl 1):34-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000178035>
16. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1589-97. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2508>
17. Дзеранова Л.К., Поваляева А.А., Романова А.А., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Федорова Н.С. Пэгвисомант и современные подходы к медикаментозному лечению акромегалии (обзор литературы и описание клинического случая). // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №4. — С.73-79 [Dzeranova L.K., Povaliaeva A.A., Romanova A.A., Przhiyalkovskaya E.G., Pigarova E.A., Fedorova N.S. Pegvisomant and current approaches to the medical treatment of acromegaly (literature review and case report). *Obesity and metabolism*. 2019;16(4):73-79. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12207>
18. Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Анциферов М.Б. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации. // *Фарматека*. — 2022. — Т. 29. — № 4. — С. 60-68. [Pronin E.V., Alekseeva T.M., Antsiferov M.B. The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues // *Pharmateca*. — 2022. — Vol. 29. — N. 4. — P. 60-68.] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.60-68>
19. Schneider HJ, Kosilek RP, Günther M, Roemmler J, Stalla GK, et al. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2074-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0237>
20. Пржиялковская Е.Г., Мокрышева Н.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., и др. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т.21. — №2. — С.215-249. [Przhiyalkovskaya E.G., Mokrysheva N.G., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Dedov I.I., et al. Guidelines on diagnostics and treatment of acromegaly (draft). *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):215-249. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13153>
21. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):190-5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1412>
22. Sievers C, Baur DM, Schwanke A, Buchfelder M, Droste M, et al. Prediction of therapy response in acromegalic patients under pegvisomant therapy within the German ACROSTUDY cohort. *Pituitary*. 2015;18(6):916-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0673-2>
23. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, Maiter D. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(3):317-24. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510317>
24. Andries M, Glintborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month randomized crossover study on the effects of lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):473-80. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03067.x>
25. Schopohl J, Strasburger CJ, Caird D, Badenhop K, Beuschlein F, et al. Efficacy and acceptability of lanreotide Autogel® 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(3):156-62. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267244>
26. Belaya ZE, Golounina OO, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Isakov MA, et al. [Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020;66(1):93-103. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10333>
27. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин В.С. Московский регистр больных акромегалией: отдаленные результаты наблюдения. // *Фарматека*. — 2016. — №16 (329). — С. 62-66. [Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin V.S. Moscow registry of patients with acromegaly: long-term results of observations // *Pharmateca*. — 2016. — N. 16. — P. 62-66]
28. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1171-7. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421604>
29. van der Lely AJ, Hutson RN, Trainer PJ, et al. Long-term Treatment of Acromegaly With Pegvisomant, a Growth Hormone Receptor Antagonist. *Lancet*. 2001;358(9295):1754-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06844-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06844-1)
30. Flseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):525-538. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0239>
31. Ragonese M, Grotto S, Maffei P, Alibrandi A, Ambrosio MR, et al. How to improve effectiveness of pegvisomant treatment in acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(5):575-581. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0773-0>
32. Пронин Е.В., Алексеева Т.М., Анциферов М.Б. Эффективность применения пэгвисоманта для больных акромегалией, резистентных к аналогам соматостатина 1-й генерации. // *Фарматека*. 2022. Т. 29. № 4. С. 60-68 [Pronin E.V., Alekseeva T.M., Antsiferov M.B. The efficacy of pegvisomant in patients with acromegaly resistant to 1st generation somatostatin analogues // *Pharmateca*. — 2022. — Vol. 29. — N. 4. — P. 60-68.] doi: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.4.60-68>
33. Gadelha MR, Wildemberg LE, Kasuki L. The Future of Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):297-308. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab726>
34. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100-108. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0>
35. Пронин Е.В., Пронин В.С., Анциферов М.Б., Петряйкин А.В., Алексеева Т.М., и др. Предикторы морфофункциональных особенностей соматотрофных опухолей и эффективности лечения аналогами соматостатина 1-й генерации. // *Медицинский совет*. — 2024. — №6. — С.98-111 [Pronin EV, Pronin VS, Antsiferov MB, Petraykin AV, Alexeeva TM, Lapshina AM, Urusova LS, Khoruzhaya AN, Tamaeva SM. Predictors of morphofunctional features of somatotrophic tumors and of the effectiveness of treatment with first-generation somatostatin receptor ligands. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(6):98-111. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-147>

36. Gliga MC, Tătaranu LG, Popescu M, Chinezu L, Pașcanu MI. Immunohistochemical evaluation of biomarkers with predictive role in acromegaly: a literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2023;64(1):25-33. doi: <https://doi.org/10.47162/RJME.64.1.03>
37. Chiloiro S, Giampietro A, Mirra F, Donfrancesco F, Tartaglione T, et al. Pegvisomant and Pasireotide LAR as second line therapy in acromegaly: clinical effectiveness and predictors of response. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(2):217–229. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0767>
38. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-531. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0019>
39. van der Lely AJ, Jönsson P, Wilton P, Åkerblad AC, Cara J, Ghigo E. Treatment with high doses of pegvisomant in 56 patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):239-45. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0008>
40. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-043>
41. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577–89. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>
42. Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D, Umpleby AM, Trainer PJ. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2459-63. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2086>
43. Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajicic N, et al. Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(11):924-33. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03345774>
44. Chiloiro S, Giampietro A, Visconti F, Rossi L, Donfrancesco F, et al. Glucose metabolism outcomes in acromegaly patients on treatment with pasireotide-LAR or pasireotide-LAR plus Pegvisomant. *Endocrine.* 2021;73(3):658-666. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02711-3>
45. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2):8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0838-7>
46. Biering H, Saller B, Bauditz J, Pirlich M, Rudolph B, et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(2):213-20. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02079>
47. Maffei P, Martini C, Pagano C, Siculo N, Corbetti F. Lipohypertrophy in acromegaly induced by the new growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):310-2. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00017>
48. Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Puig-Domingo M, de la Torre NG, et al. Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):535-42. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0705>
49. Rochira V, Zirilli L, Diazzi C, Romano S, Carani C. Clinical and radiological evidence of the recurrence of reversible pegvisomant-related lipohypertrophy at the new site of injection in two women with acromegaly: a case series. *J Med Case Rep.* 2012;6:2. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-2>
50. Buchfelder M, Weigel D, Droste M, Mann K, Saller B, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):27-35. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0910>
51. Doknic M, Stojanovic M, Miljic D, Milicevic M. Medical treatment of acromegaly - When the tumor size matters: A narrative review. *Growth Horm IGF Res.* 2024;78:101608. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jghir.2024.101608>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Перепелова Маргарита Александровна**, аспирант [Margarita A. Perepelova, MD, postgraduate student];
адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: Perepelova.Margarita@endocrincentr.ru

Прзхиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhivalkovskaya, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN: 9309-3256; e-mail: przhivalkovskaya.elena@gmail.com

Филькина Екатерина Евгеньевна, клинический ординатор [Ekaterina E. Filkina, clinical resident];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4490-8880>; e-mail: katiya.v.e@mail.ru

Пронин Евгений Вячеславович [Evgeny V. Pronin]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>; SPIN-код: 5799-7590
Иловайская Ирэна Адольфовна, д.м.н., доцент [Irena A. Ilvayskaya, Doctor of Medical Science, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>; SPIN-код: 7006-5669; e-mail: irena.ilov@yandex.ru

Кукушкина Юлия Александровна [Yulia A. Kukushkina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-0545>;
e-mail: ulya_uhanova_95@mail.ru

Михайлова Дарья Сергеевна, ст.н.с. [Daria S. Mikhailova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>;
e-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

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

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

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; SPIN-код: 1035-4773

Алексеева Татьяна Марковна [Tatiana M. Alekseeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>; SPIN-код: 2644-4484
Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пржиялковская Е.Г., Филькина Е.Е., Перепелова М.А., Пронин Е.В., Иловайская И.А., Кукушкина Ю.А., Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Мокрышева Н.Г. Отечественный опыт применения пэгвисоманта при акромегалии (многоцентровое ретроспективное исследование) // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 97-110. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13259>

TO CITE THIS ARTICLE:

Przhyalkovskaya EG, Filkina EE, Perepelova MA, Pronin EV, Ilovayskaya IA, Kukushkina YuA, Mikhailova DS, Dzeranova LK, Pigarova EA, Belaya ZhE, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Mokrysheva NG. A retrospective multicenter study of pegvisomant use in acromegaly within Russian Federation. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):97-110. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13259>



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

© И.А. Кацобашвили*, Е.А. Пигарова, С.Ю. Воротникова, Е.Е. Бибики, Л.К. Дзеранова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Витамин D играет важную роль в регуляции системы «мать-плацента-плод», участвуя в обеспечении нормального роста и развития плода, снижая риски гипокальциемии, мышечных судорог, инфекций дыхательных путей в детском возрасте. К настоящему времени установлено существование более 50 метаболитов витамина D, из которых наиболее изученными являются общий 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) и 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D), что обусловлено, прежде всего, их важностью для эндокринной регуляции кальций-фосфорного обмена. Уровень 25(OH)D в крови представляет собой оптимальный, но не совершенный маркер обеспеченности витамином D, не отражает многочисленные эффекты его метаболитов. С учетом особой метаболической адаптации организма женщины в период гестации, анализ количественных изменений различных метаболитов витамина D представляет особую актуальность. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся данные об особенностях метаболизма витамина D вне гестации и при беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D; беременность; метаболиты витамина D.

FEATURES OF VITAMIN D METABOLISM DURING PREGNANCY

© Ilana A. Katsobashvili*, Ekaterina A. Pigarova, Svetlana Y. Vorotnikova, Ekaterina E. Bibik, Larisa K. Dzeranova

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Vitamin D plays an important role in the regulation of the «mother-placenta-fetus» system, participating in ensuring normal growth and development of the fetus, reducing the risks of hypocalcemia, muscle cramps, respiratory infections in childhood. To date, the existence of more than 50 metabolites of vitamin D has been established, of which the most studied are total 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) and 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25 (OH) 2D), which is due, first of all, to their importance for the endocrine regulation of calcium-phosphorus metabolism. The level of 25 (OH) D in the blood is an optimal, but not perfect marker of vitamin D status, and does not reflect the numerous effects of its metabolites. Taking into account the special metabolic adaptation of a woman's body during gestation, the analysis of quantitative changes in various vitamin D metabolites is of particular relevance. This review summarizes the available data on the characteristics of vitamin D metabolism outside gestation and during pregnancy.

KEYWORDS: vitamin D; pregnancy; vitamin D metabolites.

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СИНТЕЗА, МЕТАБОЛИЗМА И ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D ВНЕ ГЕСТАЦИИ

Витамин D — это жирорастворимый витамин, который усиливает всасывание кальция, магния и фосфора в желудочно-кишечном тракте, а также обладает множеством плеiotропных эффектов, включая регуляцию иммунной и сердечно-сосудистой систем, противоопухолевое действие и другие [1, 2, 3, 4].

Витамин D₃ (холекальциферол) образуется в организме человека в результате воздействия ультрафиолетового излучения на кожный покров, а также поступает с пищей и пищевыми добавками. Под действием солнечного света в ультрафиолетовом диапазоне В (длина волны 290–315 нм) в коже из 7-дегидрохолестерина образуется превитамин D₃, который быстро изомеризуется в D₃ [5, 6], попадает в кровоток и обратимо связывается со специфическим белком-переносчиком (витамин D связывающий белок — VDBP). В сыворотке крови пода-

вляющее большинство метаболитов витамина D связывается как с VDBP, так и с сывороточным альбумином. При этом связь с VDBP более прочная, что ограничивает доступность витамина в пользу тканей, имеющих такие рецепторы эндоцитоза, как кубулин и мегалин, для VDBP это плацента, околощитовидные железы и почки [6].

Витамин D₃ в организме проходит 2 этапа гидроксилирования для обретения биологической активности: первый этап активации — 25-гидроксилирование ферментом 25гидроксилазой (CYP27A1) в печени с образованием 25(OH)D (кальцидиол), основной циркулирующей формы витамина D, которая используется для оценки статуса достаточности витамина D [5, 7]. Второе гидроксилирование происходит в основном в почках в положении C1α ферментом 1α-гидроксилазой (CYP27B1), в результате чего образуется 1,25(OH)₂D (кальцитриол) — активная форма, способная связываться с рецептором витамина D (VDR) и реализующая биологические функции витамина D [5, 7].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

Другой метаболит, который вызывает значительный интерес в настоящее время, 3- ϵ -25(OH) $_2$ D, продуцируется ферментом 3-эпимеразой из 25(OH) $_2$ D. Концентрация 3- ϵ -25(OH) $_2$ D в сыворотке переменна и составляет менее 25% от уровня 25(OH) $_2$ D, в среднем 4,75% у взрослых [13]. 3- ϵ -25(OH) $_2$ D обычно считается «менее активным предшественником» активного метаболита витамина D, чем 25(OH) $_2$ D, поскольку 3- ϵ -1 α ,25(OH) $_2$ D обладает в 35–120 раз меньшей аффинностью к VDR, чем 1 α ,25(OH) $_2$ D, имеет заметно сниженную способность стимулировать абсорбцию Ca в кишечнике [14, 15, 16].

Фермент CYP24A1 (24-гидроксилаза) экспрессируется в почках, катаболизирует как 25(OH) $_2$ D, так и 1,25(OH) $_2$ D в биологически неактивные формы — 23,25(OH) $_2$ D; 24,25(OH) $_2$ D; 1,24,25(OH) $_3$ D; 1,23,25(OH) $_3$ D [4, 6, 7]. Активность этого фермента также зависит от 1,25(OH) $_2$ D [17, 18, 19]. Данный путь инактивации протекает следующим образом: в третьем гидроксировании 1,25(OH) $_2$ D в положении C24 с образованием 1,24,25-тригидроксивитамина D (1,24,25(OH) $_3$ D) либо в положении C23 с образованием 1,25(OH) $_2$ D-26,23-лактона; оба метаболита подвергаются дальнейшему окислению до кальцитроевой кислоты и углекислого газа соответственно [10]. 25(OH) $_2$ D также гидроксилируется CYP24A1 в почках, что приводит к образованию 24,25-дигидроксивитамина D (24,25(OH) $_2$ D) и 25(OH) $_2$ D-26,23-лактона. В отличие от CYP27B1, CYP24A1 регулируется реципрокно, а именно стимулируется 1,25(OH) $_2$ D и FGF-23, а подавление осуществляет ПТГ [4, 18].

Долгое время биологическая роль 24-гидроксированного метаболита (24,25(OH) $_2$ D) была неизвестна [19]. Вероятно, основное биологическое значение 24-гидроксирования заключается в предотвращении токсического действия витамина D. 24,25(OH) $_2$ D имеет наибольшую сывороточную концентрацию среди 24-гидроксированных форм витамина D, в связи с чем именно его измерение предложено рассматривать в качестве диагностического метода [20].

VDR относится к семейству ядерных рецепторов и обеспечивает влияние витамина D на транскрипцию генов. Большинство эффектов витамина D опосредованы взаимодействием 1,25(OH) $_2$ D с рецептором VDR. После связи с кальцитриолом рецептор образует гетеродимер с ретиноидным X-рецептором (RXR) и транслоцируется в ядро. Он связывается с элементом ответа на витамин D в промоторе (VDRE), присутствующим в генах-мишенях, тем самым влияя на их экспрессию и регуляцию [21]. Помимо VDR, для реализации быстрых (не геномных) эффектов активной формы витамина D (1,25(OH) $_2$ D) необходим также 1,25D-MARRSBP — мембранный рецептор (1,25(OH) $_2$ D мембран-ассоциированный стероид-связывающий белок быстрого ответа, также известный как ERp57) [22, 23].

Экспрессия VDR наблюдается в различных тканях, при этом CYP24A1 присутствует во всех клетках, содержащих VDR. Экстраренальная продукция 1,25(OH) $_2$ D осуществляется в кератиноцитах, макрофагах, моноцитах, клетках легких, молочной железы, толстого кишечника, плаценты и др. Очевидно, что 1,25(OH) $_2$ D, продуцируемый вне почек, не оказывает влияния на концентрацию витамина в сыворотке крови и менее зависит от регуляторов кальций-фосфорного обмена

(ПТГ и сывороточный Ca). С большей вероятностью, ренальная продукция 1,25(OH) $_2$ D направлена на реализацию «классических» эффектов витамина D, тогда как экстраренальная — на осуществление других биологических функций, таких как иммуномодулирующее действие, регуляция роста, дифференцировка клеток и воспалительная реакция [24].

Как уже указывалось, основным транспортным белком для всех метаболитов витамина D является VDBP: в норме около 85% циркулирующих в кровотоке метаболитов связаны с VDBP, тогда как остальные 15% — с альбумином, и менее 1% метаболитов находится в кровотоке в свободном виде [25]. VDBP имеет только один сайт связывания для всех метаболитов, в отличие от альбумина, наделенным несколькими низкоаффинными сайтами [26]. VDBP является острофазным белком сыворотки крови и повышается при инфекционных процессах или небольших травмах [27]. Метаболиты витамина D имеют разную аффинность к VDBP: для 25(OH) $_2$ D-лактонов характерна самая высокая, достаточно высокая — для 25(OH) $_2$ D, к 1,25(OH) $_2$ D примерно в 10–100 раз меньше, чем к 25(OH) $_2$ D, а минимальная наблюдается к нативному витамину D [28]. Концентрация VDBP в кровотоке намного больше, чем сумма всех метаболитов витамина D. В связи с этим менее 5% VDBP представлено комплексом VDBP и метаболитами витамина D, и практически весь VDBP циркулирует несвязанным, что, в свою очередь, может обеспечивать защиту от токсичности витамина D, позволяя VDBP выполнять роль буфера для 25(OH) $_2$ D или иметь дополнительные функции [29].

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ВИТАМИНА D ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Метаболизм витамина D во время беременности характеризуется значимыми отличиями. Гомеостаз витамина D в период гестации адаптирован для поддержания нормального протекания беременности путем стимуляции абсорбции Ca, потребность в котором существенно возрастает, особенно в 3 триместре при обызвествлении скелета плода. Жестко регулируемый физиологический процесс всасывания Ca происходит в тощей и подвздошной отделах кишки для поддержания положительного кальциевого баланса в материнской децидуальной ткани [6].

Плод не способен самостоятельно синтезировать витамин D $_3$, поэтому большое значение приобретает запас витамина в организме матери и передача его биологически значимых метаболитов через плаценту, что важно для физиологического внутриутробного развития и здоровья ребенка на протяжении дальнейшей жизни. Материнский 25(OH) $_2$ D проникает через плацентарный барьер и представляет собой основной источник витамина D для плода [6, 30]. Концентрация кальцидиола в крови матери ассоциируется как с формированием костей плода, весом при рождении [30, 31], так и с процессами костного обмена в постнатальном периоде [32].

Беременность характеризуется тремя основными адаптационными механизмами в метаболизме витамина D у матери: повышением синтеза кальцитриола,

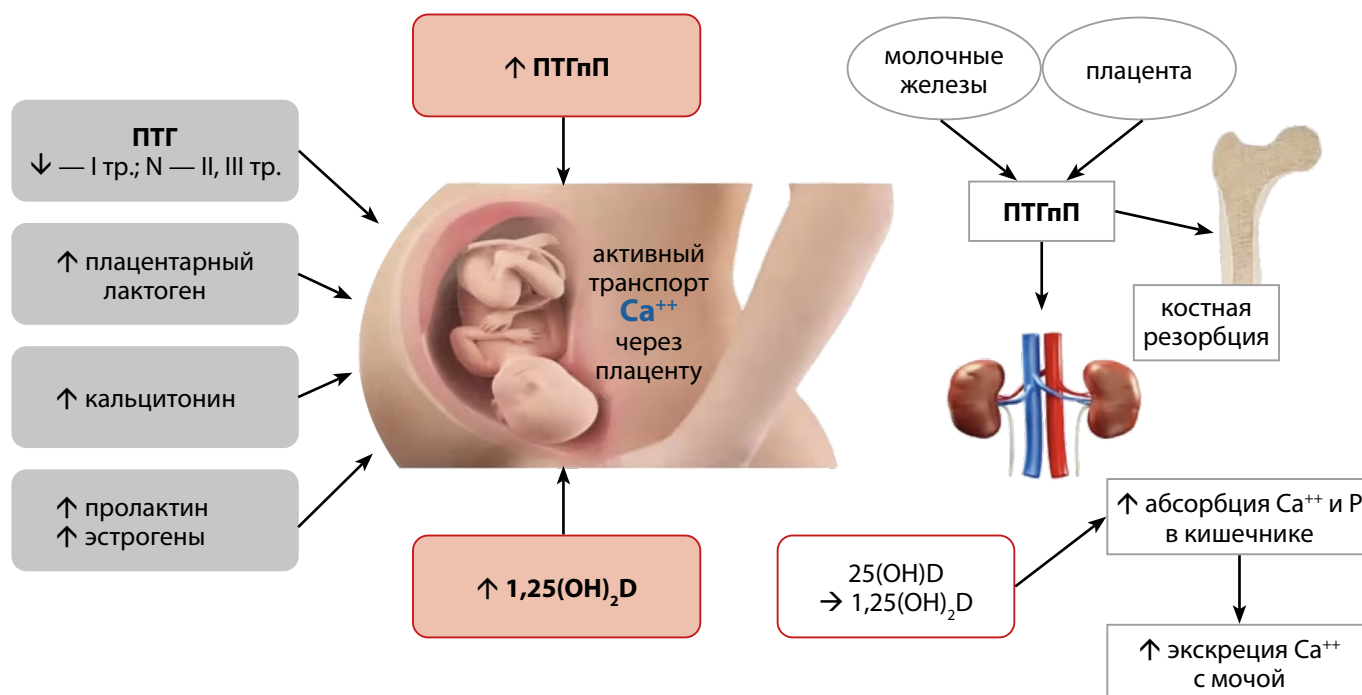


Рисунок 2. Схема особенностей регуляции кальциевого обмена во время беременности (адаптировано из [5]).

поступлением материнского 25(OH)D к плоду для обеспечения оптимального статуса 25(OH)D у новорожденного и повышением концентрации VDBP. Эти изменения проявляются как в системной циркуляции, так и на плацентарном уровне, что позволяет считать плаценту ключевым звеном в обмене витамина D во время гестации [5].

В настоящее время информация об изменении отдельных метаболитов витамина D у беременных крайне ограничена, а представленные результаты требуют подтверждения с применением более точных диагностических методов. Согласно различным исследованиям [33, 34, 35] обнаружено физиологическое повышение концентрации циркулирующего метаболита 1,25(OH)₂D и его белка-переносчика у матери с ранних сроков беременности, ее трехкратное увеличение в 3 триместре с последующей нормализацией в послеродовом периоде [6, 36] наряду с конкордантным повышением уровня С3-эпимера — 3-epi-25(OH)D [37]. Связанное с гестацией накопление 1,25(OH)₂D происходит в основном за счет повышенной активности CYP27B1 в почках женщины [38]. Небольшое его количество синтезируется также в трофобласте и децидуальной оболочке [39]. Показано, что уровень кальцитриола в равной мере увеличивается у женщин с одноплодной и многоплодной беременностью, что свидетельствует об отсутствии корреляции между объемом плаценты и концентрацией активного метаболита витамина D [40]. Механизмы, лежащие в основе повышения активности почечной 1α-гидроксилазы во время беременности, остаются до конца неясными, отчасти потому, что известные регуляторные факторы, в том числе ПТГ, сохраняются неизменными на протяжении всей беременности [6]. Судя по всему, ведущую роль приобретают другие гормоны, регулирующие активность этого фермента, такие как ПТГ-подобный пептид (ПТГпП), эстрадиол, пролактин и плацентарный лактоген, секреция которых значимо возрастает в 3 триместре [25, 33].

ПТГпП во время беременности синтезируется в большом количестве плацентой, молочными железами, децидуальной оболочкой, максимальных значений его сывороточная концентрация достигает на позднем сроке беременности. Аминотерминальная часть молекулы пептида, структурно напоминающая ПТГ, стимулирует резорбцию костной ткани, усиливает реабсорбцию Ca почками и ускоряет его транспорт через плаценту, а карбокситерминальная подавляет активность остеокластов, предотвращая таким образом избыточное повреждение костей [24, 41] (рис. 2).

Остаются неясными физиологические основы роста уровня 1,25(OH)₂D и взаимосвязь между 1,25(OH)₂D и 25(OH)D во время беременности [7], а также, по каким причинам высокая концентрация кальцитриола не приводит к фатальному повышению Ca крови и не оказывает токсического действия [3]. Синтез 1,25(OH)₂D, 24,25(OH)₂D и ПТГ, вероятно, зависят от срока гестации и показателя 25(OH)D в сыворотке крови. Если уровень кальцитриола исходно низкий, его катаболизм в 24,25(OH)₂D снижается или же остается стабильным по мере развития беременности, чтобы поддерживать постоянно повышенную сывороточную концентрацию кальцитриола [42].

Во время беременности VDR и регуляторные метаболические ферменты экспрессируются в плаценте и децидуальной оболочке [40], причем наиболее активно — в первом триместре [43]. На животных моделях продемонстрировано, что VDR появляется на 13-й день гестации в мезенхиме, служащей основой для скелетных тканей, а к 17-му дню начинает экспрессироваться в хондроцитах и остеобластах зачатков конечностей и позвоночного столба. VDR также определяется в париетальных клетках внутриплацентарного желточного мешка у мышей, где по аналогии с его ролью в кишечнике человека он регулирует экспрессию Ca связывающих белков и транспортеров, таким образом, обеспечивая перенос Ca от матери к плоду. Плацента и почки плода

синтезируют $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, но его концентрация ниже материнской. Это обусловлено низким уровнем ПТГ и высоким — Р, которые наблюдаются у плода [44].

Витамин D также имеет решающее значение для функционирования плаценты. $25(\text{OH})\text{D}$ может влиять на экспрессию плацентарных генов и белков, играющих важную роль для ее нормального развития. Результаты недавнего европейского исследования позволяют предполагать, что лежащий в основе эпигенетический ландшафт определяет транскрипционную реакцию плаценты на лечение витамином D [30].

Снабжение плода витамином D зависит не только от статуса $25(\text{OH})\text{D}$ у матери, но и от плацентарной функции. Считалось, что кальцидиол пассивно проходит через плаценту и гидроксилируется у плода до $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, так как уровни метаболитов у него коррелируют с показателем $25(\text{OH})\text{D}$, а не $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у женщины. Однако дальнейшие исследования показали, что количество витамина D, получаемое внутриутробно ребенком, на самом деле регулируется плацентой [3]. Процесс аналогичен таковому в почках и обусловлен рецепторно-опосредованным эндоцитозом витамина D [$25(\text{OH})\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$], связанного с VDBP или альбумином. Помимо этого, плацентарный метаболизм материнского $25(\text{OH})\text{D}$ зависит от CYP27B1 и 24-гидроксилазы CYP24A1, что влияет на количество и типы метаболитов витамина D, достигающих плода. В плаценте человека оба фермента локализованы в синцитиотрофобласте, который является основным барьером между матерью и плодом [30]. Плацентарный метаболизм $25(\text{OH})\text{D}$ может способствовать увеличению концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и у матери во время беременности, что способствует физиологической адаптации организма женщины.

Таким образом, плацента влияет на уровни $25(\text{OH})\text{D}$ и его метаболитов $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови как у плода, так и у матери, поэтому нарушение внутриплацентарного обмена и транспорта материнского $25(\text{OH})\text{D}$ могут ограничивать снабжение плода и препятствовать его нормальному развитию [30]. Эти данные демонстрируют сложное взаимодействие между витамином D и плацентой. Ключевые медиаторы метаболизма, такие как CYP27B1/CYP24A1/VDR, имеют более высокие уровни экспрессии на ранних сроках гестации, что указывает на их важную роль в течение беременности [30].

Ранее считалось, что витамин D участвует только в поддержании уровня Ca, однако результаты исследований [45, 46, 47] позволяют предполагать его роль в модификации иммунного ответа плода. Доказано, что недостаток и дефицит витамина D ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности: гестационный сахарный диабет, преэклампсия, эклампсия [2, 5], задержка роста плода, задержка развития легочной ткани и образования сурфактанта [5, 34].

Кроме того, витамин D активно участвует в стимуляции функции регуляторных Т-клеток (T_{regs}), которые играют важную роль в подавлении иммунного ответа во время беременности [47]. В период гестации материнская иммунная система всегда сталкивается с аллоантигенами плода. «Принятие» плода частично объясняется

переключением синтеза цитокинов Т-хелперов с Th1-подобных (агрессивных клеточно-опосредованных и провоспалительных) на Th2-подобные. Количество Tregs у беременных женщин выше по сравнению с небеременными. Образование Tregs увеличивается на ранних сроках гестации, достигая пика во втором триместре, снижаясь к концу беременности и послеродовому периоду. Снижение количества Tregs при нормальной беременности может быть связано с миграцией этих клеток из периферической крови в децидуальную оболочку, чтобы предотвратить острую аллогенную реакцию на плод. Дисрегуляция Tregs может приводить к таким осложнениям, как гипертензия, связанная с беременностью, и преждевременная внутриматочная активация. Преждевременные роды могут быть связаны с изменениями в составе общего пула Tregs. Недостаточность витамина D ассоциируется с многочисленными иммуноопосредованными заболеваниями, которые, как полагают, объясняются его иммуномодулирующими свойствами. Витамин D способен ингибировать образование Th1- и Th17-клеток и стимулировать — Th2 и Tregs [47].

Витамин D принимает участие в развитии легких плода. Интересно, что альвеолярные клетки II типа, которые отвечают за биосинтез поверхностно-активных веществ в легких, не только обладают рецепторами для $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, но и сам кальцитриол также участвует в их дифференциации и созревании, а также в стимулировании синтеза и секреции сурфактанта этими клетками. В некоторых случаях 3-epi- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ проявляет даже более высокую биологическую активность по сравнению с $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, например, в стимуляции синтеза сурфактанта во время перинатального созревания легких [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования показывают целесообразность одновременного определения уровней различных метаболитов (метаболома) витамина D в крови для получения более подробной информации об особенностях его метаболизма, что может являться основой для понимания механизмов заболеваний и исходов, связанных с недостаточностью/дефицитом витамина D. Имеющиеся в настоящее время данные об особенностях метаболизма витамина D у беременных женщин требуют дальнейших исследований. Это является актуальной задачей для расширения знаний о регуляции обмена витамина D во время беременности и будет способствовать пониманию его роли в формировании здоровья матери и ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tuckey RC, Cheng CYS, Slominski AT. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;186:4-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.003>
2. Tareke AA, Alem A, Debebe W, et al. Maternal vitamin D and growth of under-five children: a systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Glob Health Action*. 2022;15(1):2102712. doi: <https://doi.org/10.1080/16549716.2022.2102712>
3. Wagner CL, Hollis BW. The extraordinary metabolism of vitamin D. *Elife*. 2022;11:e77539. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.77539>
4. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
5. Figueiredo ACC, Cocate PG, Adegboye ARA, et al. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):1059-1072. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1389-z>
6. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.001>
7. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*. 2010;9:65. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-65>
8. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014;55(1):13-31. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R031534>
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
10. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>
11. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):316-321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.078>
12. Pike JW, Christakos S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):815-843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.001>
13. Lensmeyer G, Poquette M, Wiebe D, Binkley N. The C-3 epimer of 25-hydroxyvitamin D(3) is present in adult serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):163-168. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0584>
14. Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S, et al. C-3 epimerization of vitamin D3 metabolites and further metabolism of C-3 epimers: 25-hydroxyvitamin D3 is metabolized to 3-epi-25-hydroxyvitamin D3 and subsequently metabolized through C-1 α or C-24 hydroxylation. *J Biol Chem*. 2004;279(16):15897-15907. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M311473200>
15. Masuda S, Kamao M, Schroeder NJ, et al. Characterization of 3-epi-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 involved in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 metabolic pathway in cultured cell lines. *Biol Pharm Bull*. 2000;23(2):133-139. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.23.133>
16. Nakagawa K, Sowa Y, Kurobe M, et al. Differential activities of 1 α ,25-dihydroxy-16-ene-vitamin D(3) analogs and their 3-epimers on human promyelocytic leukemia (HL-60) cell differentiation and apoptosis. *Steroids*. 2001;66(3-5):327-337. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(00\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(00)00142-2)
17. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:139-166. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.120501.150216>
18. Veldurthy V, Wei R, Campbell M, Lupicki K, Dhawan P, Christakos S. 25-Hydroxyvitamin D₃ 24-Hydroxylase: A Key Regulator of 1,25(OH)₂D₃ Catabolism and Calcium Homeostasis. *Vitam Horm*. 2016;100:137-150. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2015.10.005>
19. Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ. Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J Urol*. 2013;190(2):552-557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.3188>
20. Azer SM, Vaughan LE, Tebben PJ, Sas DJ. 24-Hydroxylase Deficiency Due to CYP24A1 Sequence Variants: Comparison With Other Vitamin D-mediated Hypercalcemia Disorders. *J Endocr Soc*. 2021;5(9):bvab119. doi: <https://doi.org/10.1210/jeandro/bvab119>
21. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Health and Disease 2.0. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10316. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241210316>
22. Nemere I, Safford SE, Rohe B, DeSouza MM, Farach-Carson MC. Identification and characterization of 1,25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1,25D3-MARRS) binding protein. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):281-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.031>
23. Sequeira VB, Rybchyn MS, Tongkao-On W, et al. The role of the vitamin D receptor and ERp57 in photoprotection by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Mol Endocrinol*. 2012;26(4):574-582. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2011-1161>
24. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., и др. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде // *Терапевтический архив*. — 2018. — №10. — С.115-127. [Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, et al. Vitamin D: effects on the course and outcomes of pregnancy, fetal development and children's health in the postnatal period. *Therapeutic Archive*. 2018;(10):115-127. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/terarkh20189010115-127>
25. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta*. 2006;372(1-2):33-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.011>
26. Moy KA, Mondul AM, Zhang H, et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(6):1424-1431. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080309>
27. Dahl B, Schiødt FV, Gehrchen PM, Ramlau J, Kiaer T, Ott P. Gc-globulin is an acute phase reactant and an indicator of muscle injury after spinal surgery. *Inflamm Res*. 2001;50(1):39-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s000110050722>
28. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:910. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00910>
29. Meier U, Gressner O, Lammert F, Gressner AM. Gc-globulin: roles in response to injury. *Clin Chem*. 2006;52(7):1247-1253. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.065680>
30. Ashley B, Simner C, Manousopoulou A, et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH)vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. *Elife*. 2022;11:e71094. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.71094>
31. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25:14-19. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090701>
32. Boyle VT, Thorstens EB, Thompson JMD, McCowan LME, Mitchell EA, et al. The relationship between maternal 25-hydroxyvitamin D status in pregnancy and childhood adiposity and allergy: an observational study. *International Journal of Obesity*. 2017;41:1755-1760. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.182>
33. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;201:105669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>
34. Papapetrou PD. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2010;9(2):136-144. doi: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1263>
35. Park H, Wood MR, Malysheva OV, et al. Placental vitamin D metabolism and its associations with circulating vitamin D metabolites in pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(6):1439-1448. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.153429>
36. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):137.e1-137.13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.888>
37. Bennett SE, Casey C, McPeake J, McCance DR, Manderson JG, McGinty A. 3-Epi-25 hydroxyvitamin D in pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(3):236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.03.021>

38. Kirby BJ, Ma Y, Martin HM, Buckle Favaro KL, Karaplis AC, Kovacs CS. Upregulation of calcitriol during pregnancy and skeletal recovery after lactation do not require parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 2013;28(9):1987-2000. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1925>
39. Kovacs CS. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:97-123. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071811-150742>
40. Nakayama S, Yasui T, Suto M, et al. Differences in bone metabolism between singleton pregnancy and twin pregnancy. *Bone.* 2011;49(3):513-519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.05.016>
41. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Ковалева Е.В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. Обзор литературы // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2019. — Т. 74. — №2. — С. 136-144. [Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Kovaleva EV. Parathyroid hormone and similar peptides. Literature review. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(2):136-144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1104>
42. Best CM, Pressman EK, Queenan RA, Cooper E, Vermeylen F, O'Brien KO. Gestational Age and Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentration Interact to Affect the 24,25-dihydroxyvitamin D Concentration in Pregnant Adolescents. *J Nutr.* 2018;148(6):868-875. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxy043>
43. Slominski AT, Kim TK, Shehabi HZ, et al. In vivo production of novel vitamin D2 hydroxy-derivatives by human placentas, epidermal keratinocytes, Caco-2 colon cells and the adrenal gland. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;383(1-2):181-192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.12.012>
44. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(1):E133-E144. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00354.2004>
45. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Investigation.* 2016;126:4702-4715. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI89031>
46. Khatiwada A, Wolf BJ, Mulligan JK, Shary JR, Hewison M, et al. Effects of vitamin D supplementation on circulating concentrations of growth factors and immune-mediators in healthy women during pregnancy. *Pediatric Research.* 2021;89:554-562. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0885-7>
47. Zahran AM, Zahran KM, Hetta HF. Significant correlation between regulatory T cells and vitamin D status in term and preterm labor. *Journal of Reproductive Immunology.* 2018;129:15-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.07.004>
48. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, et al. 1Alpha,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D3, a natural metabolite of 1alpha,25-dihydroxy vitamin D3: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab.* 2002;76(1):46-56. doi: [https://doi.org/10.1016/s1096-7192\(02\)00022-7](https://doi.org/10.1016/s1096-7192(02)00022-7)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Кацобашвили Илана Александровна [Ilana A. Katsobashvili, MD];** адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-6097>; eLibrary SPIN: 7274-3990; e-mail: kacobashvili.ilana@mail.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500; Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; Researcher ID: AAY-3052-2020; Scopus Author ID: 57195679482; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

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

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Кацобашвили И.А., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Бибик Е.Е., Дзеранова Л.К. Особенности метаболизма витамина D при беременности // *Ожирение и метаболизм.* — 2025. — Т. 22. — № 2. — С. 111-117. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13217>

TO CITE THIS ARTICLE:

Katsobashvili IA, Pigarova EA, Vorotnikova SY, Bibik EE, Dzeranova LK. Features of vitamin D metabolism during pregnancy. *Obesity and metabolism.* 2025;22(2):111-117. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13217>

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ПРОРЫВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ



© А.П. Першина-Милюткина¹, М.А. Телегина^{2*}, Е.В. Ершова¹, К.А. Комшилова¹, П.А. Ершова³

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

²A Medclinic, Москва, Россия

³МГУ им. М.В. Ломоносова

В современном мире, характеризующемся растущей распространенностью эндокринных заболеваний и сложностью их диагностики и лечения, искусственный интеллект (ИИ) предлагает уникальные возможности для улучшения медицинской помощи. В статье авторы анализируют, как алгоритмы ИИ помогают обнаруживать и классифицировать патологические изменения на УЗИ, КТ и МРТ, предоставляя врачам-эндокринологам дополнительные инструменты для улучшения качества диагностики. Кроме того, рассматривается применение ИИ для анализа больших данных, включая электронные медицинские карты (ЭМК), что позволяет разрабатывать прогностические модели и персонализировать лечение. Особое внимание уделяется роли ИИ в мониторинге пациентов с хроническими эндокринными заболеваниями, например, непрерывный мониторинг уровня глюкозы крови при сахарном диабете. Эта статья будет полезна врачам-эндокринологам, исследователям, студентам и всем, кто интересуется применением искусственного интеллекта в современной медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: искусственный интеллект, медицинская диагностика, ИИ в эндокринологии.

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ENDOCRINOLOGY: BREAKTHROUGH TECHNOLOGIES AND PROSPECTS

© Anastasia P. Pershina-Miliutina¹, Maria A. Telegina^{2*}, Ekaterina V. Ershova¹, Ksenia A. Komshilova¹, Polina A. Ershova³

¹I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

²A Medclinic, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University

In today's world, characterized by the growing prevalence of endocrine diseases and the complexity of their diagnosis and treatment, AI offers unique opportunities to improve medical care. In the article, we analyze how AI algorithms help detect and classify pathological changes in ultrasound, MRI, CT providing endocrinologists with additional tools for fast and accurate diagnosis. In addition, we are considering the use of AI for big data analysis, including electronic medical records (EHRs), which allows us to develop predictive models and personalize treatment. Special attention is paid to the role of AI in monitoring patients with chronic endocrine diseases, including continuous monitoring of blood glucose levels in diabetes mellitus.

This article will be useful for endocrinologists, researchers, students and anyone interested in the use of artificial intelligence in modern medicine.

KEYWORDS: Artificial intelligence; medical diagnostics; AI in endocrinology.

АКТУАЛЬНОСТЬ

История развития искусственного интеллекта (ИИ) начинается с зарождения кибернетики в середине XX века. Первые шаги были сделаны в 1950-х годах, когда Алан Тьюринг сформулировал тест Тьюринга, а исследователи в Дартмутском колледже провели первую конференцию по ИИ (Dartmouth workshop), заложившую основы этой области. Ранние работы фокусировались на символическом ИИ, решении логических задач и обработке естественного языка.

В 1980-е годы произошел бум развития экспертных систем, которые имитировали знания специалистов

в определенных областях. Однако эти системы не обладали способностью к самообучению. Новый прорыв связан с развитием глубокого обучения (Deep Learning) в 2010-х годах благодаря росту вычислительных мощностей и доступу к большим наборам данных. Глубокие нейронные сети позволили достичь прорыва в распознавании изображений, обработке естественного языка и других задачах.

ИИ начал проникать в медицину относительно недавно, в основном с развитием глубокого обучения. Первоначально применение сосредотачивалось на обработке двумерных медицинских изображений (рентгеновские снимки) для обнаружения патологий. В дальнейшем ИИ

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



начал применяться для анализа трехмерных изображений (КТ-, МРТ-изображения), а также больших медицинских данных (электронные медицинские карты (ЭМК), результаты лабораторных исследований), что позволило разрабатывать прогностические модели и персонализировать лечение.

Актуальность данной статьи обусловлена стремительным развитием и внедрением ИИ в медицину, в частности в эндокринологию. Сложности диагностики и лечения эндокринных заболеваний, характеризующихся разнообразием симптомов и необходимостью длительного мониторинга, делает ИИ особенно перспективным инструментом. Это обеспечивается имеющимися возможностями ИИ.

Персонализация терапии

Анализ ЭМК с помощью ИИ позволяет подойти к разработке персонализированных схем лечения, учитывающих индивидуальные особенности пациентов, что повышает эффективность терапии и снижает риск побочных эффектов.

Так, в работе Елфимовой А.Р. [1] описаны разработанные и реализованные в программном виде системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе математических моделей. Первая модель, построенная с использованием категориального градиентного бустинга, прогнозирует гипокальциемию на 1–3-е сутки после паратиреоидэктомии у пациентов с первичным гиперпаратиреозом с точностью 81% (95% ДИ: 73–87%) и исключает ее в 83% (95% ДИ: 75–90%). Вторая модель, использующая метод случайного леса, позволяет правильно исключить снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев после операции с точностью 94% (95% ДИ: 88–98%).

Улучшение прогнозирования и мониторинга

ИИ-алгоритмы способны прогнозировать риск развития эндокринных заболеваний и их осложнений, что позволяет проводить профилактические мероприятия и своевременно корректировать лечение. Кроме того, ИИ позволяет осуществлять непрерывный удаленный мониторинг состояния пациентов, повышая качество жизни и снижая частоту госпитализаций.

Zhu Y. и соавт. [2] использовали алгоритмы машинного обучения для прогнозирования риска развития диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Учитывая индивидуальные параметры пациентов, ИИ позволил выделить группу пациентов высокого риска и рекомендовать превентивные меры для замедления прогрессирования заболевания.

В статье Викуловой О.К. и соавт. [3] для прогнозирования хронической болезни почек (ХБП) разработан калькулятор [4], основанный на результатах логистической регрессионной модели. Калькулятор позволяет рассчитывать 5-летний риск снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня <60 мл/мин/1,73 м² на основе интегрированного уравнения, разработанного для пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Для расчета необходимо ввести значения определенных параметров, согласно моделям для каждого типа диабета. Риск развития ХБП (в %) рассчитывается автоматически, учитывая операционные характеристики модели и ограничения

доверительных интервалов. На основании полученного результата в процентах вероятность развития ХБП классифицируется как высокая (риск 50–100%), средняя (риск 25–50%) или низкая (риск $<25\%$).

В работе Лаптева Д.Н. и Сорокина Д.Ю. [5] предложено обоснование для разработки СППВР в области первичной настройки инсулиновой помпы, поскольку в настоящее время общепринятые рекомендации отсутствуют и процесс носит субъективный характер. Целью исследования являлась разработка СППВР, формирующей первичные настройки инсулиновой помпы, сопоставимые с экспертным мнением врачей. Модель, в основе которой лежит нейронная сеть, разработана на данных 2850 детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1), переведенных на помповую инсулинотерапию, учитывая их возраст, массу тела, суточную потребность в инсулине и уровень гликированного гемоглобина. Проспективная оценка согласованности рекомендаций СППВР и врачей проводилась на 35 пакетах данных детей с СД1 (медиана возраста 9,3 года [6,4; 11,5]) с использованием 4 степеней согласованности. Результаты показали, что полная согласованность между СППВР и рекомендациями врачей составляет 29,8–43,8%, а полная несогласованность — 33,7–41,1%, допустимая согласованность достигла 58,9–66,3%, при этом значимых различий в медианных показателях параметров инсулиновой помпы между СППВР и врачами относительно исходных значений не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о приемлемой производительности разработанного алгоритма и сопоставимости рекомендаций СППВР с мнением врачей-экспертов, что соответствует ранее проведенным исследованиям.

Оптимизация процесса принятия решений

Системы, основанные не только на технологиях ИИ, но и на методах математического моделирования, могут выступать в качестве вспомогательного инструмента для врачей-эндокринологов, предоставляя рекомендации по диагностике и лечению, что улучшает качество медицинской помощи и снижает вероятность врачебных ошибок.

Например, в статье Ковалевой Е.В. и соавт. [6] разработана СППВР, экспертный алгоритм которой анализирует показатели фосфорно-кальциевого обмена и их отклонения от референсных интервалов (внесенных специалистом или преднастроенных на основании клинических рекомендаций) и формирует «подсказки» по коррекции терапии гипопаратиреоза и необходимости дополнительного обследования. Кроме того, данная система оценивает статус заболевания (компенсация / субкомпенсация / декомпенсация), сигнализируя о возможной суб- или декомпенсации при отклонениях. Дополнительно СППВР контролирует полноту внесения данных в электронную анкету пациента, напоминая о необходимости дообследования в случае отсутствия ключевых лабораторных показателей.

Таким образом, актуальность применения ИИ и математического моделирования в эндокринологии не вызывает сомнений, поскольку позволяет повысить эффективность диагностики и лечения эндокринных заболеваний, персонализировать терапию, улучшить возможности прогнозирования и мониторинга.

ОБРАБОТКА И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Анализ медицинских изображений (например, УЗИ) — одна из самых активных областей применения ИИ в эндокринологии. Глубокое обучение, особенно сверточные нейронные сети (CNN), доказало свою эффективность в автоматической детекции и классификации патологий. CNN — это тип искусственных нейронных сетей, специально разработанных для обработки данных с пространственной структурой, таких как изображения и видео, а их архитектура позволяет эффективно извлекать пространственные иерархические признаки из входных данных, что делает их особенно полезными для задач компьютерного зрения [7].

Повышение точности диагностики

ИИ-технологии позволяют автоматизировать анализ медицинских изображений (УЗИ, КТ, МРТ), что повышает точность выявления патологии щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы, сокращая необходимость инвазивных процедур и улучшая своевременность и качество диагностики.

Например, в исследовании, проведенном Wang L. и соавт. [8], ИИ использован для анализа ультразвуковых изображений щитовидной железы, его применение демонстрирует высокую точность в обнаружении и классификации узловых образований, что потенциально может снизить количество биопсий. Авторы продемонстрировали, что модель глубокого обучения превосходила в точности группу опытных врачей-радиологов в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований (общая точность 87% против 82%).

Диагностика заболеваний щитовидной железы

В исследовании Wang L. и соавт. [8] показана высокая точность сверточных нейронных сетей в выявлении и классификации узловых образований щитовидной железы по степени злокачественности. В перспективе использование подобных классификаторов может существенно повысить точность диагностики, сократив число необоснованных пункционных биопсий. Однако учитывая, что ультразвуковое исследование является оператор-зависимым методом, хорошо обученный ИИ способен выступить в качестве стандарта и независимого «третьего мнения», повышая объективность диагностики. В этом исследовании, чтобы сделать процесс автоматизированного проектирования более согласованным с заключениями клиницистов, авторы предложили новую систему глубокого обучения, основанную на знаниях и опыте врачей ультразвуковой диагностики, для автоматического обнаружения и классификации узлов щитовидной железы на ультразвуковых изображениях. Предлагаемая система автоматизированного проектирования состоит из двух основных этапов: обнаружении узлов с помощью многомасштабной пирамидальной сети и классификации обнаруженных узлов с помощью модели, использующей специализированную архитектуру и несколько ветвей, основанной на экспертных знаниях. Результаты эксперимента показывают, что такой

подход эффективен при диагностике узловых образований щитовидной железы.

В работе Трухина А.А. и соавт. [9] описаны результаты работы с интеллектуальным ассистентом врача ультразвуковой диагностики в отношении узловых образований щитовидной железы. ИИ классифицирует новообразования в щитовидной железе человека на основе снимков УЗИ и по системе TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) — международной стандартизированной системы описания и обработки данных лучевых исследований щитовидной железы.

В исследовании Лысухина Д.Д. с соавт. [10] рассматривается применение ИИ для морфологической диагностики новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Авторами проанализированы изображения, полученные от 966 пациентов, перенесших геми- или тиреоидэктомию. Анализ проводился на основе случаев с уже установленным диагнозом: «доброкачественное или злокачественное новообразование ЩЖ». Для классификации цифровых слайдов использован метод Attention-MIL (Multiple-Instance Learning), который позволяет обрабатывать изображения высокого разрешения, используя только общую разметку, без необходимости указания конкретных областей интереса. В результате исследования подтверждена эффективность применения схемы Attention-MIL, разработан прототип инструмента визуализации, который может помочь в детальном анализе и обосновании полученных результатов, что значительно ускорит процесс установки диагноза.

Анализ изображений надпочечников

ИИ-алгоритмы успешно применяются для обнаружения аденом надпочечников на изображениях КТ и МРТ. Обзор Barat M. и соавт. [11] демонстрирует потенциал ИИ для повышения точности диагностики и минимизации инвазивных процедур. Большинство исследований разработки ИИ в области надпочечников являются предварительными, но подающими надежды для последующего внедрения в рутинную клиническую практику.

Аналогичным образом, у пациентов с известным диагнозом «рак» анализ последовательных структурированных отчетов может помочь выявить отдаленные метастазы. Используя набор данных из 714 454 структурированных радиологических заключений, включающих 404 пациента с метастазами в надпочечниках, Batch K.E. и соавт. разработали и протестировали несколько моделей для выявления метастазов в надпочечниках. Наиболее точной моделью оказалась расширенная CNN (т.е. с реализованным слоем для увеличения весовых значений), которая обеспечила точность диагностики метастазов в надпочечниках на уровне 99,97% ($\pm 0,06\%$) [12].

ИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ИИ-системы могут выступать в качестве вспомогательного инструмента для врачей-эндокринологов, предоставляя рекомендации по диагностике и лечению.

Диагностика и лечение эндокринных заболеваний

В обзорной статье Абдуллаевой М.А. и соавт. [13] показаны перспективы использования ИИ в фармакогенетических исследованиях и отмечается, что применение

технологий глубокого обучения потенциально позволяет расширить представление о фармакодинамике лекарственных средств, показаниях и противопоказаниях в назначении, что, возможно, приведет к обновлению учебно-методической литературы по фармакологии и существенно улучшит качество фармакотерапии у пациентов.

В работе Tarumi S. и соавт. [14] на основе данных 27 904 пациентов с сахарным диабетом был разработан аналитический метод, позволяющий прогнозировать вероятность достижения целей лечения при использовании различных стратегий. Сформирована СППВР на основе ИИ, интегрированная с ЭМК. Интеграция осуществлялась путем инкапсуляции прогностических моделей в модуль веб-сервиса OpenCDS и предоставления результатов моделирования через веб-панель SMART на FHIR. СППВР позволяет анализировать параметры пациентов, выбирать цели лечения и оценивать альтернативные стратегии лечения, основываясь на прогнозных данных.

МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ И УДАЛЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Интеграция ИИ с носимыми датчиками и мобильными приложениями расширяет возможности мониторинга пациентов в режиме реального времени.

Мониторинг уровня глюкозы в крови

Системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) с интегрированными ИИ-алгоритмами позволяют оптимизировать терапию сахарного диабета, своевременно предупреждая о гипо- или гипергликемии.

Chan PZ. и соавт. [15] был проведен систематический обзор, направленный на выявление вариантов использования ИИ в неинвазивном мониторинге уровня глюкозы в крови. Авторы показали, что ИИ может точно прогнозировать уровень глюкозы на основании неинвазивных данных, повышая комфорт и удобство использования для пациентов. Однако общий диапазон точности был широким из-за неоднородности моделей и входных данных. Авторы пришли к выводу, что для обеспечения качества и безопасности систем мониторинга, исполь-

зующих искусственный интеллект, необходима стандартизация и регулирование применения ИИ-технологий, а также разработка унифицированных рекомендаций и протоколов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИИ демонстрирует значительный потенциал для улучшения диагностики, лечения и мониторинга эндокринных заболеваний. В 2024 году альянсом в сфере ИИ, Аналитическим центром при правительстве РФ и Минэкономразвития [16] был разработан кодекс этики ИИ, который подчеркивает необходимость ответственной разработки и применения ИИ и основан на принципах прозрачности, справедливости, подотчетности и уважении прав человека. Он призывает к предотвращению предвзятости и дискриминации, обеспечению безопасности и надежности систем ИИ, а также к защите конфиденциальности и автономии пользователей. Кодекс акцентирует важность постоянного мониторинга и оценки этических последствий использования ИИ и призывает к широкому обсуждению и сотрудничеству между разработчиками, пользователями и регуляторами.

Несмотря на впечатляющие результаты, необходимо продолжать исследования для валидации алгоритмов, решения этических вопросов и интеграции ИИ в клиническую практику. Междисциплинарное сотрудничество эндокринологов, инженеров и специалистов по ИИ необходимо для полной реализации потенциала ИИ в этой важной области медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Abstract of the dissertation of A.R. Elfimova for the degree of Candidate of Medical Sciences on the topic «Prediction of adverse events after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism using mathematical modeling methods» To quote from: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/avtoreferat_elfimova.pdf
2. Zhu Y, Zhang Y, Yang M, et al. Machine Learning-Based Predictive Modeling of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Using Integrated Biomarkers: A Single-Center Retrospective Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:1987-1997. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S458263>
3. Vikulova O. K., Elfimova A. R., Zheleznyakova A.V. and others. Risk calculator for chronic kidney disease: new possibilities for predicting pathology in patients with diabetes mellitus. — 2022. — Issue 24. — No. 4. — pp. 224-233
4. Calculator of the risk of developing chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM). To quote from: <https://www.endocrincentr.ru/specialists/kalkulyatory/calc-hbp>
5. Laptev D.N., Sorokin D.Yu. A medical decision-making assistance system based on artificial intelligence for primary adjustment of insulin pump parameters in children with type 1 diabetes mellitus. // *Diabetes mellitus.* — 2024. — Vol.27. — No.6. — pp.555-564. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13081>
6. Kovaleva E.V., Eremkina A.K., Aynetdinova A.R., Milutina A.P., Mokrysheva N.G. The first Russian registry of hypoparathyroidism with a medical decision support system // *Problems of endocrinology.* — 2021. — Vol. 67. — No. 4. — pp. 8-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12796>
7. Almuttairi H.M.A. Types of neural networks and their application / H.M.A. Almuttairi // *Actual problems of society, economics and law in the context of global challenges: proceedings of the XXI International Scientific and Practical Conference, Moscow, June 14, 2023.* – St. Petersburg: Printing Shop, 2023. – pp. 39-44.
8. Wang L, Zhang L, Zhu M, et al. Automatic diagnosis for thyroid nodules in ultrasound images by deep neural networks. *Med Image Anal.* 2020; 61:101665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101665>

9. Trukhin A.A., Zakharova S.M., Dunaev M.E., and others. The role of artificial intelligence in the differential ultrasound diagnosis of thyroid nodules // *Clinical and experimental thyroidology*. — 2022. — Vol. 18. — No. 2. — pp. 32-38. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12730>
10. Lysukhin D.D., Yakimov B.P., Shirshin E.A. and others. Development of artificial intelligence algorithms for morphological diagnosis of thyroid tumors. // *Endocrine surgery*. — 2023. — Vol.17. — No.4. — p.54. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12877>
11. Barat M, Gaillard M, Cottureau AS, et al. Artificial intelligence in adrenal imaging: A critical review of current applications. *Diagn Interv Imaging*. 2023;104(1):37-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2022.09.003>
12. Batch KE, Yue J, Darcovich A, et al. Developing a Cancer Digital Twin: Supervised Metastases Detection From Consecutive Structured Radiology Reports. *Front Artif Intell*. 2022;5. doi: <https://doi.org/10.3389/frai.2022.826402>
13. Abdullaev M.A., Kantemirova B.I., Bashkina O.A. and others. Prospects for the use of artificial intelligence in pharmacogenetic research: a literary review. // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2024. — Vol.9. — No.5. — pp.12-21. doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.5.2>
14. Tarumi S, Takeuchi W, Chalkidis G, et al. Leveraging Artificial Intelligence to Improve Chronic Disease Care: Methods and Application to Pharmacotherapy Decision Support for Type-2 Diabetes Mellitus. *Methods Inf Med*. 2021;60(S 01):e32-e43. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728757>
15. Chan PZ, Jin E, Jansson M., et al. AI-Based Noninvasive Blood Glucose Monitoring: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2024;26:e58892. doi: <https://doi.org/10.2196/58892>
16. Alliance in the field of artificial intelligence, Analytical Center under the Government of the Russian Federation and the Ministry of Economic Development: Code of Ethics in the field of AI. To quote from: <https://ethics.a-ai.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Телегина Мария Алексеевна [Maria A. Telegina]**; адрес: Россия, пр-т Мира, д. 102, стр. 23. [address: Russia, Mir Avenue, Building 102, Block 23]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2805-4460>; ResearcherID: JMB-6130-2023; SPIN: 5467-3255; e-mail: telegina-07@yandex.ru

Першина-Милютин Анастасия Павловна [Anastasia P. Pershina-Miliutina];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>; eLibrary SPIN: 6392-5111; e-mail: oa11111998@gmail.com

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Ksenia A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>; eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: Komshilova.Kseniya@endocrincentr.ru

Ершова Полина Андреевна [Polina A. Ershova]; e-mail: ErshovaPA@spa.msu.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Першина-Милютин А.П., Телегина М.А., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Ершова П.А. Искусственный интеллект и математическое моделирование в эндокринологии: прорывные технологии и перспективы // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 118-122. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13238>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pershina-Miliutina AP, Telegina MA, Ershova EV, Komshilova KA, Ershova PA. Artificial intelligence in endocrinology: Breakthrough technologies and prospects. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):118-122. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13238>

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© И.А. Яцков*, В.А. Белоглазов, С. Рой

Кафедра внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Согласно данным эпидемиологических исследований, количество пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысячи человек. Число больных продолжает расти, как и показатели распространенности и смертности, в особенности показатель среднего возраста умерших от СД1, в частности для представительниц женского пола за период с 2010 по 2022 гг. этот показатель снизился с 62,1 года до 56,0 лет. Гликирование структурных молекул органов и тканей приводит к их дисфункции и последующей инвалидизации пациента. Несмотря на развитие фармакологической промышленности и повсеместной доступности препаратов инсулина, далеко не все пациенты достигают целевых значений гликированного гемоглобина. Развитие вторичных нарушений, опосредованных дефицитом инсулина и нарушением гликемии, таких как дислипидемия, низкоинтенсивное воспаление, метаболическая эндотоксинемия и окислительный стресс приводит к повреждению стенок сосудистого русла, значительно увеличивая кардиоваскулярный риск у пациентов с СД1. Учитывая весь спектр патогенетических нарушений у пациентов с СД1, перспективным направлением является поиск дополнительных путей регуляции, в том числе с применением биологически активных соединений, содержащихся в растительном сырье, а в частности полифенолов. Данные литературы подтверждают противовоспалительный, антиоксидантный и гипогликемический эффекты полифенолов. Учитывая широкую доступность полифенолов в рационе, их многофакторное воздействие на метаболические пути, данные соединения являются перспективным инструментом влияния на патогенез различных патологий, в том числе СД1. В связи с вышеизложенным данный обзор посвящен влиянию полифенолов растительного происхождения, а в частности полифенолов винограда, на патогенез СД1 и возможные пути применения богатых полифенолами продуктов/препаратов с целью снижения рисков у пациентов с СД1. Путем анализа баз данных MedLine (PubMed) был проведен поиск по ключевым словам: «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» и «dyslipidemia», а также поиск в библиотеке eLibrary по ключевым словам: «диабет 1 типа», «полифенолы», «воспаление» и «дислипидемия». Большинство научных статей, представленных в данном литературном обзоре, опубликовано за последние 5 лет.

Данные, представленные в обзоре, дают право назвать полифенолы винограда потенциальным средством, которое в комбинации с основной терапией заболевания способно воздействовать на основные патогенетические механизмы СД1, приводя к улучшенному контролю гликемии, достижению целевых цифр липидного профиля и снижению оксидативного стресса. Дальнейшее изучение полифенолов, содержащихся в винограде и продуктах его переработки, позволит создать эффективное и, главное, безопасное терапевтическое средство для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1-го типа; полифенолы; дислипидемия; гипергликемия; виноград.

PROSPECTS FOR THE USE OF GRAPE POLYPHENOLS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Igor A. Yatskov*, Vladimir A. Beloglazov, Sandipan Roy

Department of Internal Medicine №2, «Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

According to epidemiological studies, the number of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) in the Russian Federation is 277.1 thousand people. The number of patients continues to grow, as well as the prevalence and mortality rates, especially the negative trend is the average age of those who died from DM1, in particular for the female sex for the period from 2010 to 2022 this indicator decreased from 62.1 to 56.0 years. Glycation of structural molecules of organs and tissues leads to their dysfunction and subsequent disability of the patient. Despite the development of pharmacological industry and widespread availability of insulin preparations, not all patients reach target values of glycated hemoglobin. The development of secondary disorders mediated by insulin deficiency and impaired glycemia, such as dyslipidemia, low-intensity inflammation, metabolic endotoxemia, and oxidative stress leads to vascular channel wall damage, significantly increasing cardiovascular risk in patients with DM1. Taking into account the whole spectrum of pathogenetic disorders in patients with DM1, a promising direction is the search for additional ways of regulation, including the use of biologically active compounds contained in plant materials, and in particular polyphenols. Literature data confirm the anti-inflammatory, antioxidant and hypoglycemic effects of polyphenols. Given the wide availability of polyphenols in the diet, their multifactorial impact on

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



metabolic pathways, these compounds are a promising tool to influence the pathogenesis of various pathologies, including DM1. In view of the above, this review focuses on the influence of plant polyphenols, in particular grape polyphenols, on the pathogenesis of DM1, and possible ways of using polyphenol-rich foods/drugs to reduce risks in patients with DM1. By analyzing the MedLine (PubMed) databases, a search was conducted using the keywords, «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» and «dyslipidemia» and a search of the eLibrary library using the keywords, «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» and «dyslipidemia». Most of the scientific articles presented in this literature review were published in the last 5 years. The data presented in this review suggest that grape polyphenols are a potential agent that, in combination with mainstream disease therapy, can influence the underlying pathogenetic mechanisms of DM1, leading to improved glycemic control, achievement of lipid profile targets, and reduction of oxidative stress. Further study of polyphenols contained in grapes and grapes products will make it possible to create an effective and, most importantly, safe therapeutic agent for the reduction of cardiorespiratory stress.

KEYWORDS: *type 1 diabetes mellitus; polyphenols; dyslipidemia; hyperglycemia; grape.*

Согласно данным эпидемиологического исследования академика И.И. Дедова с соавт., проведенного в 2023 г., количество пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в Российской Федерации составляет 277,1 тысячи человек [1]. Число пациентов продолжает расти, как и показатели распространенности и смертности, в особенности — среднего возраста умерших от СД1, в частности для представительниц женского пола за период с 2010 по 2022 гг. Этот показатель снизился с 62,1 года до 56,0 лет [1]. Учитывая наличие абсолютного дефицита инсулина у пациентов с СД1, золотым стандартом лечения данной патологии является заместительная терапия препаратами инсулина [2]. Избыточная гликемия приводит к гликированию структурных молекул органов и тканей, приводя к их дисфункции и последующей инвалидизации пациента [2]. Борьба с гликемией представляет собой основную цель в терапии СД1, однако несмотря на развитие фармакологической промышленности и повсеместной доступности препаратов инсулина, далеко не все пациенты достигают целевых значений гликированного гемоглобина [2]. Развитие вторичных нарушений, опосредованных дефицитом инсулина и нарушением гликемии, таких как дислипидемия, низкоинтенсивное воспаление, метаболическая эндотоксинемия и окислительный стресс, приводит к повреждению стенок сосудистого русла, значительно увеличивая кардиоваскулярный риск у пациентов с СД1 [3, 4, 5]. Учитывая весь спектр патогенетических нарушений у пациентов с СД1, перспективным направлением является поиск дополнительных путей регуляции, в том числе с применением биологически активных соединений, содержащихся в растительном сырье, а в частности полифенолов [6]. Данные литературы подтверждают противовоспалительный, антиоксидантный и гипогликемический эффекты полифенолов [7, 8, 9, 10]. Полифенолы повсеместно распространены в пищевых продуктах растительного происхождения, овощах, фруктах, кофе и чае [11]. Полифенолы в зависимости от особенностей химического строения могут быть классифицированы как флавоноиды, стильбены, лигнаны, фенольные кислоты, ресвератрол и т.д. [11]. Учитывая широкую доступность полифенолов в рационе, их многофакторное воздействие на метаболические пути, данные соединения являются перспективным инструментом влияния на патогенез различных патологий, в том числе СД1.

В связи с вышеизложенным данный обзор будет посвящен влиянию полифенолов, а в частности полифенолов винограда, на патогенез СД1 и возможные пути применения богатых полифенолами продуктов/препаратов с целью снижения рисков у пациентов с СД1.

Путем анализа баз данных MedLine (PubMed) был проведен поиск, по ключевым словам: «diabetes type 1», «polyphenols», «inflammation» и «dyslipidemia», а также поиск в библиотеке eLibrary по ключевым словам: «диабет 1-го типа», «полифенолы», «воспаление» и «дислипидемия». Большинство научных статей, представленных в данном литературном обзоре, опубликовано за последние 5 лет.

ПОЛИФЕНОЛЫ ВИНОГРАДА

Полифенолы винограда состоят в основном из проантоцианидинов (мономеров, олигомеров и полимеров), антоцианов и небольшого количества других фенольных веществ, таких как фенольные кислоты, ресвератрол и его производные, флавонолы, флаваноны и флавоны [12]. Полифенолы красного вина включают как полифенолы винограда, так и новые фенольные продукты, образующиеся из них в процессе виноделия. Ферментативные и неферментативные реакции начинаются уже в начале изготовления вина (дробление) и продолжают в течение всего периода ферментации и выдержки. Это приводит к большому разнообразию новых полифенолов и делает полифенольный состав вина более сложным [13]. Кроме того, полифенолы красного вина в основном состоят из свободных проантоцианидинов (мономеров, олигомеров и полимеров), свободных антоцианинов, антоцианин-проантоцианидиновых комплексов (прямых или не прямых), пираноантоцианинов, а также небольшого количества других фенольных соединений [13].

Безусловно, полифенолами богат как сам виноград и его части, так и продукты его переработки. Спектр полифенольных соединений во многом варьируется в зависимости от сорта винограда, а также условий, в которых он произрастает, в связи с чем достаточно сложно стандартизировать количественный и качественный состав. В нашей работе в качестве примера мы решили представить показатели, описанные при изучении сортов винограда, выращенных в Республике Крым, а также продуктов их переработки (табл. 1) [14, 15, 16].

КВЕРЦЕТИН

По данным литературы, кверцетин винограда обладает перспективными антиоксидативными, противовоспалительными, антидиабетическими, антибактериальными, кардиоваскулярными и нейропротекторными свойствами [11]. В настоящее время возможные защитные эффекты

Таблица 1. Полифенольный состав сока винограда и продуктов его переработки

Продукт	Качественный состав	Количественный состав (мг/дм ³)
Виноградный сок сорта «Каберне»	Антоцианы	0,72
	Кверцетин-3-О-	0,90
	(+)-D-техин	0,07
	Кафтаровая кислота	49,76
	Сиреневая кислота	1,68
Виноградный сок сорта «Мерло»	Антоцианы	26,19
	Кверцетин-3-О-	3,66
	(+)-D-техин	2,12
	Кафтаровая кислота	104,35
	Галловая кислота	0,23
	Сиреневая кислота	7,70
Вино «Каберне» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	20,3
	Кверцетин-3-О-	8,5
	Кверцетин	2,8
	(+)-D-техин	34,7
	(-)-Эпикатехин	34,5
	Кафтаровая кислота	45,6
	Каутаровая кислота	7,5
	Галловая кислота	39,3
	Сиреневая кислота	7,0
	Олигомерные проантоцианидины	187,0
	Полимерные проантоцианидины	3045,0
Вино «Мерло» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	23,8
	Кверцетин-3-О-	15,9
	Кверцетин	1,6
	(+)-D-техин	44,8
	(-)-Эпикатехин	47,4
	Кафтаровая кислота	58,0
	Каутаровая кислота	10,0
	Галловая кислота	42,6
	Сиреневая кислота	5,3
	Олигомерные проантоцианидины	222,0
	Полимерные проантоцианидины	3723,0
Вино «Саперави» ГК НПАО «Массандра»	Антоцианы	23,4
	Кверцетин-3-О-	11,5
	Кверцетин	1,2
	(+)-D-техин	26,8
	(-)-Эпикатехин	29,7
	Кафтаровая кислота	44,3
	Каутаровая кислота	7,4
	Галловая кислота	33,8
	Сиреневая кислота	9,0
	Олигомерные проантоцианидины	200,0
	Полимерные проантоцианидины	3525,0

Продолжение таблицы 1

Продукт	Качественный состав	Количественный состав (мг/дм ³)
Пищевой концентрат «Эноант» ООО «РЕССФУД»	Антоцианы	18,9
	Кверцетин-3-О-	3,1
	Кверцетин	49,6
	(+)-D-техин	177,6
	(-)-Эпикатехин	118,4
	Кафтаровая кислота	11,7
	Каутаровая кислота	1,8
	Галловая кислота	341,1
	Сиреневая кислота	22,6
	Олигомерные проантоцианидины	603,0
	Полимерные проантоцианидины	28 155,0
Пищевой концентрат «Фэнокор» ООО «РЕССФУД»	Кверцетин-3-О-	15,4
	Кверцетин	10,2
	(+)-D-техин	1752,6
	(-)-Эпикатехин	1374,2
	Галловая кислота	1119,2
	Олигомерные проантоцианидины	4598,0
	Полимерные проантоцианидины	172 662,0

кверцетина в отношении пациентов с СД1 в основном изучаются на животных и клеточных моделях. В исследовании Dai с соавт. было выявлено несколько протективных эффектов кверцетина, таких как снижение экспрессии индуцибельных синтаз оксида азота (iNOS), подавление транслокации ядерного фактора-κB (NF-κB) и ингибирование апоптоза β-клеток на фоне повреждения, вызванного цитокинами *in vitro* [17]. Кверцетин способствовал обновлению пула островковых клеток, увеличивая их дифференцировку из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крысы [18]. На стрептозотоциновой (СТЗ) модели СД1 у мышей, кверцетин способствовал пролиферации β-клеток, подавляя экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы p21, который индуцируется окислительным стрессом [19]. На аналогичной животной модели кверцетин повышал экспрессию антиоксидантных генов и увеличивал секрецию инсулина, предотвращая окислительный стресс и повреждение инсулинпродуцирующих клеток [20]. Важной особенностью является способность влияния кверцетина на липидный обмен [21]. Кверцетин увеличивает отток холестерина из макрофагов, ингибируя образование пенистых клеток посредством активации пути PPARγ-ABCA1, подавляет белок-переносчик триглицеридов (MTTP) и снижает образование хиломикрон, а также увеличивает селективный захват ЛПВП гепатоцитами [22, 23].

АНТОЦИАНЫ И ПРОЦИАНИДИНЫ

Антоцианы и процианидины, содержащиеся в продуктах переработки винограда, благотворно влияют на патогенетические механизмы СД1. Например, цианидин-3-глюкозид защищал β-клетки поджелудочной железы от повреждения, вызванного окислительным стрессом, *in vitro*, а также снижал уровень гликемии

и повышал толерантность к глюкозе у мышей с СТЗ-индуцированным диабетом [24]. На молекулярном уровне цианидин-3-глюкозид подавлял окислительный стресс, стимулируя экспрессию гемоксигеназы-1 (HO-1), опосредованную ядерным фактором E2 (Nrf2), через активацию сигнальных путей ERK1/2 и PI3K/AKT [25]. Кроме того, антоцианы протектируют и поддерживают функционирование островков поджелудочной железы после трансплантации [26]. Jeon с соавт. исследовали влияние экстракта черноплодной рябины, во многом сходного с полифенольным составом винограда, на модели СТЗ-индуцированного диабета. Авторы сообщили о снижении повышенного уровня глюкозы в крови на фоне приема полифенольного экстракта, а также о наличии у концентрата протективного действия на β-клетки поджелудочной железы [27]. Также отмечено влияние антоцианов на липидный профиль. Применение антоцианов влияет на моделирование липопротеинов, ингибируя переносчик эфиров холестерина (CETP), что сопровождается снижением концентрации ЛПНП и ЛПОНП [28].

ЭПИКАТЕХИНЫ И ГАЛЛОВАЯ КИСЛОТА

В исследовании Zhang и соавт. показано, что эпигалокатехин-3-галлат (EGCG), содержащийся в косточках винограда, предотвращает вызванную провоспалительными цитокинами гибель островковых клеток и восстанавливает секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, путем подавления сверхэкспрессии iNOS и выработки NO [29]. Инкубация жировых клеток с EGCG способствовала регенерации ткани поджелудочной железы у крыс с СД1 через регуляцию антиоксидантной сигнализации ROS/sirtuin-1 (SIRT1) [30]. Сообщается, что применение 0,05% EGCG эффективно задерживает начало СД1 у NOD мышей, повышая уровень циркулирующего

противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10) [31]. Также имеются данные о возможности EGCG изменять баланс между Th1/Th17 и Treg-клетками, преобразуя сигнал и активатор транскрипции 3 (STAT3)-опосредованный ROR γ t, что может протектировать мышей от развития СД1 [32]. В дополнение к этому эпикатехин может устранять нарушения липидного обмена и атеросклероз путем ингибирования сигнального пути SCAP/SREBP-1c [33]. Исследование Garud с соавт. показало существенное снижение уровня циркулирующего трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР- β 1) и снижение экспрессии ТФР- β 1 в почках на фоне применения галловой кислоты, замедляя развитие нефропатии при СД1 [34]. Также лечение галловой кислотой на модели СТЗ-индуцированного СД1 значительно снижало уровень глюкозы натощак, предотвращало развитие гиперлипидемии, гипертонии, брадикардии и структурных изменений в ткани сердца [35].

РЕСВЕРАТРОЛ

Ресвератрол винограда обладает иммуносупрессивными свойствами и проявляет защитные эффекты при аутоиммунных заболеваниях, например при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и СД1 [36]. Также ресвератрол повышает секрецию инсулина путем блокирования K_{ATP} - и K_v -каналов, восстанавливает функцию островковых клеток, усиления антиоксидантной способности и ингибирует клеточную инфильтрацию поджелудочной железы [37–40]. Ресвератрол также оказывает защитное действие против цитокин-индуцированной цитотоксичности, выработки NO и экспрессии iNOS в β -клетках поджелудочной железы. Как сообщалось, активированная ресвератролом SIRT1 гистоновая/белковая деацетилаза III класса может подавлять сигнальный путь NF- κ B, тем самым предотвращая вызванное цитокинами повреждение панкреатических β -клеток и поддерживая функцию β -клеток [41]. У крыс с СД1, вызванным СТЗ, введение ресвератрола также снижает оксидативный стресс и подавляет повреждение β -клеток поджелудочной железы и печеночную травму [38, 39]. Кроме того, ресвератрол оказывает иммунорегулирующее действие при СД1, снижая экспрессию хемокинового рецептора 6 (CCR6) на ИЛ-17-продуцирующих клетках и CD11b+F4/80hi макрофагах, тем самым блокируя их миграцию в ткань поджелудочной железы [40]. Примечательно, что эффективность и безопасность ресвератрола были предварительно изучены у пациентов с СД1. Movahed с соавт. провели исследовательское клиническое испытание, в котором приняли участие 13 пациентов с СД1, все пациенты получали ресвератрол в капсулах по 500 мг дважды в день в течение 60 дней и продемонстрировали, что прием ресвератрола оказывает сильное антидиабетическое и антиоксидантное действие у пациентов с СД1 [42]. Транс-ресвератрол приводил к нормализации уровней экспрессии ряда генов: подавленных при СД1 — каспазы 8 (CASP8), p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38 α MAPK), янус-киназы (JNK) и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1 (ERK1) и снижал до нормального уровня каспазы 3 (CASP3) и каспазы 9 (CASP9), цитохромов и регулятора апоптоза Bcl-2 на модели диабета у крыс [43]. Ресвератрол снижал СД1-индуцированный окислительный стресс и апоптоз

в яичках мышей с СД1 путем Akt-опосредованной активации Nrf2 через p62-зависимую деградацию Keap1 [44]. Также ресвератрол ослаблял перекисное окисление липидов и повреждение ДНК сперматозоидов у крыс с СД1, что положительно отражалось на фертильности мужских особей [45]. В дополнение к противодиабетическим эффектам ресвератрол может способствовать оттоку холестерина в ЛПВП, блокируя рецепторы ABCA1 или ABCG1 на макрофагах, тем самым активируя обратный транспорт холестерина (RCT), препятствуя образованию пенных клеток и увеличивая вывод холестерина с желчью [46].

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА ПРИ СД1 И ПОЛИФЕНОЛЫ

Недавние исследования фекальной метапротеомики доказали взаимосвязь между кишечным дисбалансом, повышенной кишечной проницаемостью и иммунными реакциями у пациентов с СД1 [47]. Так, у пациентов с СД1 выявлен высокий уровень воспаления в кишечнике, провоцирующий увеличение воспалительных белков (галектин-3 и фибриллин-1), а также усиление кишечной проницаемости из-за усиленного разрушения муцина и недостаточной продукции бутирата [47]. Следствием этого является микробная транслокация в кровеносную систему, что приводит к прямому и опосредованному иммунному поражению β -клеток поджелудочной железы [48]. Наблюдения показали, что некоторые микробные токсины оказывают негативное воздействие на β -клетки поджелудочной железы, что приводит к уменьшению размеров островков и снижению массы клеток [49]. В эксперименте доказано, что инъекция токсина *Streptomyces* и бафиломицина A1 вызывает нарушения в толерантности к глюкозе. Предполагается прямое взаимодействие между микробными токсинами и β -клетками поджелудочной железы [50]. Поражение же экзокринной части поджелудочной железы снижает экскрецию в кишечный тракт пищеварительных ферментов и ряда антимикробных пептидов, тем самым подавляя защиту от инфекций, нарушая регуляцию микробной флоры и модуляцию иммунной системы [51].

В экспериментах на животных было показано, что кателицидин оказывает влияние на стволовые клетки кишечника и β -клетки поджелудочной железы, улучшая их функции и снижая интенсивность воспаления [52]. Дисрегуляция связанного с кателицидином антимикробного пептида может привести к нарушениям микробиоты толстой кишки, что способствует развитию СД1 у мышей [53].

Известно, что повышенная кишечная проницаемость у пациентов с СД1 может возникнуть еще на ранних стадиях заболевания, даже до его клинических проявлений [54]. Это явление, вероятно, связано с активацией зонулина и не зависит от продолжительности СД1 или уровня гликированного гемоглобина [55]. Также было обнаружено, что уровни зонулина в крови повышены не только у пациентов с СД1, но и у их родственников, а также у людей с положительными аутоантителами, даже в отсутствие клинических проявлений заболевания [56].

Введение блокатора зонулина AT1001 на экспериментальной модели у крыс с естественно развившимся СД1 корректирует дефект кишечного барьера и снижает риск заболевания диабетом, что указывает на механистическую роль зонулин-зависимой модуляции кишечного

барьера в развитии СД1 [57]. Эти исследования подтверждают предполагаемую причинную связь повышенной проницаемости кишечника в патогенезе СД1, а не рассматривают его как побочное явление.

Полифенолы способны модулировать количественный и качественный состав микробиома кишечника. Механизм данного влияния не до конца известен, однако имеются частичные представления о непосредственном воздействии полифенолов на микробиом. Например, EGCG проявляет антибактериальную активность, повреждая липидный бислой клеточной мембраны стафилокок-

ка, снижает выработку слизи и ингибирует образование биопленки. EGCG также связывается и нейтрализует энтеротоксин В, обладает синергическим эффектом в сочетании с β -лактамами или карбапенемами [58]. Кроме того, EGCG убивает *Streptococcus pyogenes* и *Bacillus* spp. Флаван-3-олы обладают антибактериальным действием против различных штаммов бактерий, таких как *Clostridium* spp., *Salmonella typhi* и энтерогеморрагическая кишечная палочка [59]. Антоцианы и их метаболиты способствуют росту *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и *Enterococcus* spp., в то же время подавляя патогенную флору, ингибируя

Таблица 2. Влияние полифенолов на микробиом кишечника

Полифенол	Микробиота	Эффект
Кверцетин	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	↑
	<i>Escherichia coli</i>	↓
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↑
	<i>Salmonella</i>	↓
	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Serratia marcescens</i>	↓
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↓
	<i>Flavobacterium</i> sp.	Не ингибирует
	Firmicutes	↓
Антоцианы	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	↑
	<i>Helicobacter pylori</i>	↓
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
Эпигалокатехин-3-галлат	<i>Lactobacillus</i>	Не ингибирует
Катехины и эпикатехины	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	↑
	<i>Escherichia coli</i>	↓
	<i>Salmonella</i>	↓
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Serratia marcescens</i>	↓
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↓
	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	↑
Галловая кислота	<i>Escherichia coli</i>	↓
	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Serratia marcescens</i>	↓
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	↓
	<i>Flavobacterium</i> sp	Не ингибирует
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
	<i>Lactobacillus</i>	↑
	<i>Bifidobacterium</i>	↑
Ресвератрол	<i>Proteus mirabilis</i>	↓
	<i>Prevotella</i>	↓
	Ruminococcaceae	↓
	<i>Bacteroides</i>	↑
	<i>Helicobacter pylori</i>	↓
	Firmicutes	↓
	<i>Lactobacillus</i>	↑
	<i>Bifidobacterium</i>	↑

Примечание: ↑ — способствует росту культуры бактерий, ↓ — ингибирует рост бактерий.

ферменты в реакции с сульфгидрильными группами или в результате более неспецифических взаимодействий с белками, приводящими к инактивации мембранного белка и потере его функции [60]. Вероятными мишенями в микробной клетке являются поверхностные адгезии, полипептиды клеточной стенки и мембраносвязанные ферменты. Антоцианидины также могут делать субстраты недоступными для микроорганизмов, как и некоторые олигоэлементы [61]. Полный спектр воздействия полифенолов на состав микрофлоры кишечника представлен в таблице 2 [62–64].

Таблица 3. Эффекты полифенолов винограда

Полифенол	Точка приложения	Эффект
Кверцетин	iNOS	↓
	NF-κB	↓
	апоптоз β-клеток	↓
	окислительный стресс	↓
	MTTP	↓
	образование хиломикронов	↓
	дифференцировка β-клеток	↑
	экспрессия антиоксидантных генов	↑
	секреция инсулина	↑
	отток (эффлюкс) холестерина из макрофагов	↑
	селективный захват ЛПВП гепатоцитами	↑
Антоцианы	уровень гликемии	↓
	окислительный стресс	↓
	ЛПНП и ЛПОНП	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
Эпигаллокатехин-3-галлат	iNOS	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
	Th1/Th17	Th1 ↑ Th17 ↓
	регенерация ткани ПЖ	↑
Эпикатехины	SCAP/SREBP-1c	↓
Галловая кислота	ТФР-β1	↓
	уровень гликемии	↓
	секреция инсулина	↑
Ресвератрол	клеточная инфильтрация ПЖ	↓
	iNOS	↓
	NF-κB	↓
	протекция β-клеток ПЖ	↑
	CCR6	↓
	окислительный стресс	↓
	апоптоз β-клеток	↓
	отток (эффлюкс) холестерина из макрофагов	↑
Транс-ресвератрол	CASP8, p38αMAPK, JNK и ERK1	↑
	CASP3, CASP9, цитохромы и Bcl-2	↓

Примечание: iNOS — индуцируемая синтаза оксида азота, NF-κB — ядерный фактор каппа би, MTTP — белок-переносчик триглицеридов, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ПЖ — поджелудочная железа, Th1 — Т-хелперы 1-го типа, Th17 — Т-хелперы 17-го типа, SCAP/SREBP-1c — белок, активирующий расщепление SREBP /стерол-регуляторный элемент 1c, ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста-бета 1, CCR6 — C-C-рецептор хемокина 6, CASP8 — каспаза 8, p38αMAPK — p38 митоген-активируемые протеинкиназы, JNK — янус-киназы, ERK1 — внеклеточная сигнал-регулируемая киназа 1, CASP3 — каспаза 3, CASP9 — каспаза 9, Bcl-2 — регулятор апоптоза Bcl-2.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ

Учитывая многогранный эффект полифенолов винограда (табл. 3), перспективным направлением является использование комбинаций и концентратов полифенолов для потенцирования их эффектов и воздействия сразу на несколько звеньев патогенеза при СД1.

Примером таких продуктов могут служить полифенольные концентраты «Эноант» и «Фэнокор», изготавливаемые из продуктов переработки винодельной промышленности в Республике Крым. Продукты

Таблица 4. Гликемический индекс винограда и продуктов его переработки [68]

Продукт	Гликемический индекс (%)	Количество сахаров на 100 г продукта (г)
Виноград	56	15,5
Изюм	65	59,2
Сок виноградный	70	14,2–27,8
Виноградный уксус	15	до 4
Сухое красное вино	44	до 2
«Фэнокор»	не рассчитан	до 4

имеют ряд отличий. Так, для «Эноанта» сырьем является и кожица винограда, и косточки, в то время как для производства «Фэнокора» используются только косточки винограда [16]. «Фэнокор» содержит высокие концентрации флавонов (кверцетин3-О и кверцетина), флаван-3-олов ((+)-Д-техина и (-)-Эпикатехина), галловой кислоты и проантоцианидинов, однако полностью лишен антоцианов кожицы винограда [15]. Сырье, безусловно, влияет на полифенольный состав, но и дает ряд возможных преимуществ, в том числе перед переработанным виноградом, изюмом и вином, содержащими сахара (табл. 4). Умеренный гликемический индекс и содержание сахаров делает ограниченным применение винограда, изюма и виноградного сока у пациентов с СД1 [65]. Несмотря на низкое содержание сахаров, алкоголь является ограничительным компонентом для применения сухих и крепленых вин. «Фэнокор» же практически полностью лишен сахаров или содержит их в следовых количествах (до 4 г на 100 мл продукта), что позволяет применять его у пациентов с СД1. Также «Фэнокор» лишен аллергенов кожицы винограда, что делает возможным использование препарата у пациентов с аллергией на виноград и продукты его переработки. Сообщается об антиоксидантных и цитопротекторных свойствах «Фэнокора», продемонстрированных на модели кобальт-индуцированной гистотоксической гипоксии и повреждения миокарда крыс [66]. На модели метаболического синдрома (МС) у крыс Таримовым с соавт. проведен сравнительный анализ эффективности богатых полифенолами продуктов на морфофункциональное состояние сердечной мышцы и крупных сосудов. При коррекции МС ресвератролом и «Фэнокором» отсутствовало стромально-сосудистое ожирение сердца, а также имела место нормализация строения среднего слоя

стенки аорты [67]. В связи с этим исследование препарата «Фэнокор» у пациентов с СД1 является перспективным и многообещающим направлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное дает право назвать полифенолы винограда потенциальным средством, которое в комбинации с основной терапией заболевания способно воздействовать на основные патогенетические механизмы СД1, приводя к улучшенному контролю гликемии, достижению целевых цифр липидного профиля и снижению оксидативного стресса. Дальнейшее изучение полифенолов, содержащихся в винограде и продуктах его переработки, позволит создать эффективное и, что главное, безопасное терапевтическое средство для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20052, <https://rscf.ru/project/24-25-20052/>.

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

Участие авторов. Яцков И.А. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Белоглазов В.А. — сбор и систематизация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Рой С. — сбор и систематизация данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>

2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S1-S4. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>

3. Huang Q, Yang D, Deng H, et al. Association between Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Chinese Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):93-103. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0240>

4. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2017;68:133-144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.009>

5. Okorokov PL, Anikhovskaia IA, Volkov IE, Yakovlev Mlu. Intestinal endotoxin as a trigger of type 1 diabetes mellitus. *Hum Physiol*. 2011;37(2):247-249. doi: <https://doi.org/10.1134/S0362119711020137>

6. Li B, Pan LL, Pan X, et al. Opportunities and challenges of polyphenols and polysaccharides for type 1 diabetes intervention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(10):2811-2823. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2126962>

7. Feldman F, Koudoufio M, Desjardins Y, et al. Efficacy of Polyphenols in the Management of Dyslipidemia: A Focus on Clinical Studies. *Nutrients*. 2021;13(2):672. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020672>
8. Overman A, Bumrungpert A, Kennedy A, et al. Polyphenol-rich grape powder extract (GPE) attenuates inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):800-808. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.2009.296>
9. Sarkhosh-Khorasani S, Sangsefidi ZS, Hosseinzadeh M. The effect of grape products containing polyphenols on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr J*. 2021;20(1):25. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00686-5>
10. Dragan S, Andrica F, Serban MC, Timar R. Polyphenols-rich natural products for treatment of diabetes. *Curr Med Chem*. 2015;22(1):14-22. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867321666140826115422>
11. Luca SV, Macovei I, Bujor A, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(4):626-659. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>
12. Santos-Buelga C, González-Paramás AM, Oludemi T, et al. Plant phenolics as functional food ingredients. *Adv Food Nutr Res*. 2019;90:183-257. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.012>
13. Li L, Sun B. Grape and wine polymeric polyphenols: Their importance in enology. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(4):563-579. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1381071>
14. Черноусова И.В., Мосолкова В.Е., Зайцев Г.П., и др. Полифенолы виноградной грозди, качественный и количественный состав, технологический запас. // *Химия растительного сырья*. — 2022. — №3 — С.291-300. [Chernousova IV, Mosolkova VE, Zajcev GP, et al. Polifenoly' vinogradnoj grozdi, kachestvenny' j i kolichestvenny' j sostav, tehnologicheskij zapas. // *Ximiya rastitel' nogo sy' r' ya*. 2022;(3):291-300. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2022039811>
15. Авидзба А.М., Кубышкин А.В., Гугучкина Т.И., и др. Антиоксидантная активность продуктов переработки красных сортов винограда «Каберне-Совиньон», «Мерло», «Саперави». // *Вопросы питания*. — 2016. — Т.85. — №1 — С.99-109. [Avidzba AM, Kubyshkin AV, Guguchkina TI, et al. Antioksidantnaya aktivnost' produktov pererabotki krasnyh sortov vinograda \»Kaberne-Sovin'on\», \»Merlo\», \»Saperavi\». *Voprosy pitaniya*. 2016;85(1):99-109. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00013>
16. Зайцев Г.П., Мосолкова В.Е., Гришин Ю.В., и др. Фенольные компоненты винограда сорта Каберне-Совиньон винодельческих хозяйств Крыма // *Химия растительного сырья*. — 2015. — №2. — С.187-193. [Zaitsev GP, Mosolkova VE, Grishin YV, et al. Fenol'nye komponenty vinograda sorta Kaberne-Sovin'on vinodel'cheskih hozyajstv Kryma. *Ximiya rastitel' nogo syr' ya*. 2015;(2):187-193. (In Russ).]
17. Dai X, Ding Y, Zhang Z, et al. Quercetin and quercitrin protect against cytokine-induced injuries in RINm5F β -cells via the mitochondrial pathway and NF- κ B signaling. *Int J Mol Med*. 2013;31(1):265-271. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1177>
18. Miladpour B, Rasti M, Owji AA, et al. Quercetin potentiates transdifferentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into the beta cells in vitro. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(5):513-521. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0592-8>
19. Kobori M, Takahashi Y, Sakurai M, et al. Quercetin suppresses immune cell accumulation and improves mitochondrial gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(2):300-12. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500595>
20. Bagheri A, Ebrahimpour S, Nourbakhsh N, et al. Protective effect of quercetin on alteration of antioxidant genes expression and histological changes in the dental pulp of the streptozotocin-diabetic rats. *Arch Oral Biol*. 2021;125:105088. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105088>
21. Ji X, Shi S, Liu B, et al. Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. *Biomed Pharmacother*. 2019;118:109338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109338>
22. Ren K, Jiang T, Zhao GJ. Quercetin induces the selective uptake of HDL-cholesterol via promoting SR-BI expression and the activation of the PPAR γ /LXR α pathway. *Food Funct*. 2018;9(1):624-635. doi: <https://doi.org/10.1039/c7fo01107e>
23. Sun L, Li E, Wang F et al. Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR γ -ABCA1 pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10854-10860
24. Sun CD, Zhang B, Zhang JK, et al. Cyanidin-3-glucoside-rich extract from Chinese bayberry fruit protects pancreatic β cells and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Med Food*. 2012;15(3):288-98. doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2011.1806>
25. Li C, Yang B, Xu Z, et al. Protective effect of cyanidin-3-O-glucoside on neonatal porcine islets. *J Endocrinol*. 2017;235(3):237-249. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-17-0141>
26. Liu Y, Wang Q, Wu K, et al. Anthocyanins' effects on diabetes mellitus and islet transplantation. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(33):12102-12125. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2098464>
27. Jeon YD, Kang SH, Moon KH, et al. The Effect of Aronia Berry on Type 1 Diabetes In Vivo and In Vitro. *J Med Food*. 2018;21(3):244-253. doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.3939>
28. Qin Y, Xia M, Ma J, et al. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):485-492. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27814>
29. Zhang Z, Ding Y, Dai X, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway. *Eur J Pharmacol*. 2011;670(1):311-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.08.033>
30. Chen T-S, Liao W-Y, Huang C-W, Chang C-H. Adipose-Derived Stem Cells Preincubated with Green Tea EGCG Enhance Pancreatic Tissue Regeneration in Rats with Type 1 Diabetes through ROS/Sirt1 Signaling Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(6):3165. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063165>
31. Fu Z, Zhen W, Yuskavage J, Liu D. Epigallocatechin gallate delays the onset of type 1 diabetes in spontaneous non-obese diabetic mice. *Br J Nutr*. 2011;105(8):1218-1225. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114510004824>
32. Tan J, Liu H, Huang M, et al. Small molecules targeting ROR γ t inhibit autoimmune disease by suppressing Th17 cell differentiation. *Cell Death Dis*. 2020;11(8):697. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02891-2>
33. Cheng H, Xu N, Zhao W, et al. (-)-Epicatechin regulates blood lipids and attenuates hepatic steatosis in rats fed high-fat diet. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(11). doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700303>
34. Garud MS, Kulkarni YA. Gallic acid attenuates type 1 diabetic nephropathy in rats. *Chem Biol Interact*. 2018;282:69-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.01.010>
35. Patel SS, Goyal RK. Cardioprotective effects of gallic acid in diabetes-induced myocardial dysfunction in rats. *Pharmacognosy Res*. 2011;3(4):239-245. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-8490.89743>
36. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1:35. doi: <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0038-6>
37. Chen WP, Chi TC, Chuang LM, Su MJ. Resveratrol enhances insulin secretion by blocking K(ATP) and K(V) channels of beta cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;568(1-3):269-277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.062>
38. Kaur G, Padiya R, Adela R, et al. Garlic and Resveratrol Attenuate Diabetic Complications, Loss of β -Cells, Pancreatic and Hepatic Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Front Pharmacol*. 2016;7:360. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00360>
39. Sedlak L, Wojnar W, Zych M, et al. Effect of Resveratrol, a Dietary-Derived Polyphenol, on the Oxidative Stress and Polyol Pathway in the Lens of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Nutrients*. 2018;10(10):1423. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101423>
40. Lee SM, Yang H, Tartar DM, et al. Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(5):1136-1146. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2064-1>
41. Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway. *Diabetes*. 2009;58(2):344-351. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1795>
42. Movahed A, Raj P, Nabipour I, et al. Efficacy and Safety of Resveratrol in Type 1 Diabetes Patients: A Two-Month Preliminary Exploratory Trial. *Nutrients*. 2020;12(1):161. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010161>

43. Al-Hussaini H, Kittaneh RS, Kilarkaje N. Effects of trans-resveratrol on type 1 diabetes-induced up-regulation of apoptosis and mitogen-activated protein kinase signaling in retinal pigment epithelium of Dark Agouti rats. *Eur J Pharmacol*. 2021;904:174167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174167>
44. Zhao Y, Song W, Wang Z, et al. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation. *Redox Biol*. 2018;14:609-617. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.11.007>
45. Simas JN, Mendes TB, Fischer LW, et al. Resveratrol improves sperm DNA quality and reproductive capacity in type 1 diabetes. *Andrology*. 2021;9(1):384-399. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12891>
46. Francisco V, Figueirinha A, Costa G, et al. The Flavone Luteolin Inhibits Liver X Receptor Activation. *J Nat Prod*. 2016;79(5):1423-1428. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00146>
47. Gavin PG, Mullaney JA, Loo D, et al. Intestinal Metaproteomics Reveals Host-Microbiota Interactions in Subjects at Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2178-2186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0777>
48. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, et al. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14650. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232314650>
49. Calabrese CM, Valentini A, Calabrese G. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes Mellitus: The Effect of Mediterranean Diet. *Frontiers in Nutrition*. 2021;7. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.612773>
50. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;9(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12673>
51. Ahuja M, Schwartz DM, Tandon M, et al. Orail-Mediated Antimicrobial Secretion from Pancreatic Acini Shapes the Gut Microbiome and Regulates Gut Innate Immunity. *Cell Metabolism*. 2017;25(3):635-646. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.02.007>
52. Wang S, Kai L, Zhu L, et al. Cathelicidin-WA Protects Against LPS-Induced Gut Damage Through Enhancing Survival and Function of Intestinal Stem Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.685363>
53. Liang W, Enée E, Andre-Vallee C, et al. Intestinal Cathelicidin Antimicrobial Peptide Shapes a Protective Neonatal Gut Microbiota Against Pancreatic Autoimmunity. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1288-1302.e16. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.272>
54. de Kort S, Keszthelyi D, Masclee AAM. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obesity Reviews*. 2011;12(6):449-458. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2010.00845.x>
55. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al. Zonulin Upregulation Is Associated With Increased Gut Permeability in Subjects With Type 1 Diabetes and Their Relatives. *Diabetes*. 2006;55(5):1443-1449. doi: <https://doi.org/10.2337/db05-1593>
56. Wood-Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(5). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3309>
57. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*. 2020;9:69. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
58. Cui Y, Oh YJ, Lim J, et al. AFM study of the differential inhibitory effects of the green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Food Microbiology*. 2012;29(1):80–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2011.08.019>
59. Vance SH, Tucci M, Benghuzzi H. Evaluation of the antimicrobial efficacy of green tea extract (EGCG) against streptococcus pyogenes in vitro. *Biomedical Sciences Instrumentation*. 2011;47:177–182
60. Lacombe A, Wu VCH, et al. Antimicrobial action of the American cranberry constituents; phenolics, anthocyanins, and organic acids, against Escherichia coli O157:H7. *International Journal of Food Microbiology*. 2010;139(1-2):102–107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.01.035>
61. Puupponen-Pimiä R, Nohynek L, Alakomi H-L, Oksman-Caldentey K-M. The action of berry phenolics against human intestinal pathogens. *BioFactors*. 2005;23(4):243–251. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.5520230410>
62. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases. *Front Nutr*. 2019;6:188. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00188>
63. Hervet-Hernández D, Goñi I. Dietary Polyphenols and Human Gut Microbiota: a Review. *Food Reviews International*. 2011;27(2):154 — 169. doi: <https://doi.org/10.1080/87559129.2010.535233>
64. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int*. 2015;2015:905215. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/905215>
65. Moodi V, Abedi S, Esmaeilpour M, et al. The effect of grapes/grape products on glycemic response: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2021;35(9):5053-5067. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.7135>
66. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Кубышкин А.В., Сатаева Т.П. Эффективность применения концентрата полифенолов винограда «Фэнкор» при гипоксическом повреждении миокарда. // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — Т.16. — №3 — С.34-42. [Zadniptyanyj IV, Tret'yakova OS, Kubyshekin AV, Sataeva TP. Protective effect of grapes polyphenol concentrate "Fenokor" in terms of hypoxic myocardial injury. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):34-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-34-42>
67. Таримов К.О., Субботкин М.В., Куланова А.А., и др. Сравнительный анализ коррекции морфофункциональных нарушений в сердечно-сосудистой системе при моделированном метаболическом синдроме. // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т.17. — №2 — С.208-219. [Tarimov KO, Subbotkin MV, Kulanova AA, et al. Comparative analysis of cardiovascular system morphofunctional disorders' correction in a simulated metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):208-219. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet12296>
68. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, et al. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(5):1625-1632. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab233>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яцков Игорь Анатольевич**, к.м.н. [Igor A. Yatskov, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, ул. Бульвар Ленина, д. 5/7 [address: 5/7 Lenin Boulevard street, 295051 Simferopol, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; Scopus Author ID: 57218873902; eLibrary SPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@mail.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор [Vladimir A. Beloglazov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; Scopus Author ID: 7007129056; eLibrary SPIN: 7455-2188; e-mail: biloglazov@gmail.com

Рой Сандипан, студент [Sandipan Roy, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6717-3857>; e-mail: ordarulit21@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Яцков И.А., Белоглазов В.А., Рой С. Перспективы применения полифенолов у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т.22. — №2. — С. 123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13128>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yatskov IA, Beloglazov VA, Roy S. Prospects for the use of polyphenols in patients with type 1 diabetes mellitus. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):123-133. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13128>

НЕФРОГЕННЫЙ НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАННЕ НЕ ОПИСАННОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ AVPR2



© Ю.А. Алейникова*, М.С. Берлович, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, М.С. Панкратова

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

Несахарный диабет (НД) — это орфанное заболевание, клинически проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи. Нефрогенный НД (ННД) характеризуется резистентностью к действию антидиуретического гормона (АДГ). Наследственный ННД в 90% случаев связан с мутацией в гене рецептора вазопрессина, который экспрессируется в почках на собирательных трубчатках (AVPR2); реже встречается дефект гена аквапорина 2 (AQP2). В данном клиническом случае представлена новая мутация в гене AVPR2 (гемизиготная мутация с.587T>C, p.Phe196Ser), ранее не описанная в литературе, выявленная у 29-летнего мужчины. Пациент отмечает выраженную жажду и полиурию с раннего детского возраста. Диагноз нефрогенного несахарного диабета (ННД) был подтвержден в возрасте трех лет на фоне выраженного синдрома полиурии-полидипсии и проведенной пробы с сухоедением. По результатам пробы с десмопрессинном прироста осмоляльности мочи выявлено не было. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга не подтвердили структурных аномалий. Генетический анализ, проведенный в 29 лет, выявил редкую мутацию, приводящую к замене аминокислоты фенилаланин (Phe) на серин (Ser) в положении 196 молекулы белка-рецептора (p.Phe196Ser). Пациенту был рекомендован прием тиазидного диуретика совместно с препаратами калия, что привело к снижению жажды и уменьшению объема выделяемой мочи. Однако спустя 2 недели лечения развилась симптоматическая гипокалиемия, что заставило прекратить прием гидрохлоротиазида, после чего уровень калия стабилизировался, но симптомы ННД вернулись. Терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) не привела к значимому клиническому эффекту. Было принято решение возобновить прием гидрохлоротиазида в более низкой дозе в сочетании с препаратами калия и калийсберегающим диуретиком. Наблюдение за пациентом продолжается. Данный клинический случай подчеркивает важность междисциплинарного подхода к дифференциальной диагностике и лечению НД с целью предотвращения осложнений и улучшения качества жизни пациентов с синдромом полидипсии-полиурии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нефрогенный несахарный диабет; полидипсия; полиурия; вазопрессин; мутация; AVPR2.

NEPHROGENIC DIABETES INSIPIDUS ASSOCIATED WITH A NEW MUTATION IN THE AVPR2 GENE

© Yulia A. Aleynikova*, Mariia S. Berlovich, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Maria S. Pankratova

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Diabetes insipidus (DI) is an orphan disease clinically characterized by profound thirst and the excretion of large volumes of dilute urine. Nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is characterized by resistance to the action of antidiuretic hormone (ADH). Hereditary NDI is associated with mutations in the vasopressin receptor gene, AVPR2, in 90% of cases; less frequently, defects in the aquaporin-2 gene (AQP2) are observed. This clinical case presents a novel mutation in the AVPR2 gene (hemizygous mutation c.587T>C, p.Phe196Ser), which has not been previously documented in the literature, identified in a 29-year-old male. The patient reports significant thirst and polyuria since early childhood. The diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus (NDI) was confirmed at three years of age against a backdrop of severe polyuria-polydipsia syndrome, aided by a water deprivation test. No increase in urine osmolality was observed following the administration of desmopressin. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain did not reveal any structural anomalies. Genetic analysis conducted at the age of 29 identified a rare mutation resulting in the substitution of phenylalanine (Phe) with serine (Ser) at position 196 of the receptor protein (p.Phe196Ser). The patient was advised to take a thiazide diuretic alongside potassium supplements, which led to a reduction in thirst and a decrease in urine output. However, after two weeks of treatment, symptomatic hypokalemia developed, necessitating the discontinuation of hydrochlorothiazide. Following this cessation, potassium levels stabilized, but NDI symptoms recurred. Therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) did not yield significant clinical effects. A decision was made to resume hydrochlorothiazide at a lower dose, in combination with potassium supplements and a potassium-sparing diuretic. The patient is under ongoing observation. This clinical case emphasizes the importance of an interdisciplinary approach in the differential diagnosis and treatment of diabetes insipidus, aimed at preventing complications and improving the quality of life for patients with polydipsia-polyuria syndrome.

KEYWORDS: nephrogenic diabetes insipidus; polydipsia; polyuria; vasopressins; mutation; AVPR2.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несахарный диабет (НД) — это орфанное заболевание, клинически проявляющееся выраженной жаждой (полидипсией) и экскрецией большого количества разведенной мочи (полиурией) [1]. Симптомы обусловлены нарушением синтеза антидиуретического гормона (АДГ) либо снижением его действия в почечных канальцах, что приводит к потере жидкости с мочой, электролитным нарушениям и компенсаторной полидипсии [2]. Центральный НД (ЦНД) характеризуется дефицитом АДГ, нефрогенный НД (ННД) — резистентностью к АДГ. Обе формы НД подразделяются на врожденные, связанные с мутациями в генах, и приобретенные. Говоря о синдроме полидипсии-полиурии, необходимо помнить о таких редких формах НД, как гестагенный, ятрогенный и функциональный, своевременно проводить дифференциальную диагностику типов НД, отличая их также от первичной полидипсии [3].

Генетически обусловленный ЦНД ассоциирован с мутацией в гене *AVP*, также заболевание встречается при DIDMOAD синдроме (Синдроме Вольфрама). Наследственный ННД в 90% случаев связан с мутацией в гене рецептора вазопрессина, который экспрессируется в почках на собирательных трубках (*AVPR2*), реже встречается дефект гена аквапорина 2 (*AQP2*) [4]. Приобретенные формы ЦНД связаны с патологией срединных структур мозга, в частности — нейрогипофиза, могут быть как следствием аномалий развития, так и повреждений головного мозга различного генеза [5]. Вторичный ННД может быть следствием различных заболеваний, в частности сахарного диабета, метаболических нарушений: гиперкальциемии и гипокалиемии, патологии почек, в том числе связанной с обструкцией мочевыводящих путей, лечением препаратами лития, некоторыми группами антибиотиков, противогрибковыми и противоопухолевыми средствами [6].

При развитии НД любого генеза наблюдается выделение большого количества разбавленной мочи плотностью менее 1005 г/л и осмоляльностью менее 300 мОсм/кг, что приводит к дефициту внутриклеточной и внутрисосудистой жидкости, гиперосмоляльности плазмы, происходит активация осморецепторов гипоталамуса и возникновение жажды. Клиническая картина НД зависит от степени обезвоживания и компенсации почечных потерь воды достаточным потреблением жидкости. При отсутствии своевременного восполнения потерь воды и адекватного лечения развиваются осложнения в виде тяжелой дегидратации и гипернатриемии [7].

Важнейшим аспектом лечения пациента с синдромом полидипсии-полиурии является своевременная дифференциальная диагностика, так как прогноз заболевания во многом зависит от его этиологии. Ввиду полиэтиологичности синдрома в первую очередь необходимо подтвердить наличие гипотонической полиурии, в дальнейшем исключить наиболее распространенные причины ННД, такие как сахарный диабет, почечная недостаточность, гиперкальциемия, гиперкалиемия и гиперкальциурия. Одномоментная оценка осмоляльности мочи и крови, а также уровня натрия в крови, безусловно, должна быть проведена, однако, учитывая, что пациент потребляет большое количество воды, при низких

показателях осмоляльности мочи мы вряд ли получим данные, свидетельствующие о гиперосмоляльности плазмы и гипернатриемии. В этом случае целесообразно проведение теста водной депривации с целью исключения первичной полидипсии и подтверждения НД. Следующим шагом, согласно клиническим рекомендациям, является проведение теста с десмопрессинном для дифференциальной диагностики между ЦНД и ННД [8].

Первичный ННД чаще дебютирует в раннем детском возрасте, угрожая задержкой физического, нервно-психического развития и когнитивных функций вследствие постоянной дегидратации и тяжелых метаболических нарушений [9]. Вторичный ННД диагностируется чаще у взрослых на фоне заболеваний, нарушающих концентрационную функцию почек, однако описаны случаи врожденных аномалий мочевыделительной системы, приводящие к нарушению уродинамики, когда клиническая симптоматика сходна с первичным НД [10].

Описанный нами клинический случай демонстрирует отсутствие своевременной терапии ННД при ранней диагностике заболевания.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент К., 29 лет, самостоятельно обратился в 2024 г. в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на интенсивную жажду, полиурию до 15 литров в сутки, никтурию. Со слов пациента, диагноз «НД» установлен в возрасте 3 лет на фоне выраженного синдрома полиурии-полидипсии и проведенной пробы с сухоедением. В последующем инициирована терапия десмопрессинном без значимого клинического эффекта.

Ежегодно с 2014 по 2016 гг. пациент находился на стационарном обследовании по месту жительства с жалобами на сохраняющиеся полиурию, полидипсию, а также постоянное чувство холода в области верхних и нижних конечностей, посинение носогубного треугольника. Неоднократно проводилась МРТ головного мозга (ГМ) — данных за нарушение центральных структур ГМ получено не было. Согласно выписному эпикризу пациент получал в течение одной недели десмопрессин интраназально без клинического эффекта, выписан с диагнозом: «Гипоталамический синдром, несахарный диабет, тяжелое течение, нефрогенная форма, стадия декомпенсации. Резистентность к лечению (минируну, гипотиазиду)». Со слов пациента, лечение гипотиазидом не получал.

В августе 2024 г. амбулаторно в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», учитывая данные анамнеза и резистентность к терапии десмопрессинном, поставлен диагноз «ННД» и рекомендован прием гидрохлоротиазида в дозе 25 мг утром и вечером совместно с препаратами калия (панангин по 2 таб. 2 раза в сутки) под контролем диуреза и электролитов 1 раз в 2–4 недели. Через 2 недели пациент отметил снижение чувства жажды, объем выделяемой жидкости сократился с 15 до 8 литров. При оценке электролитов крови выявлено снижение уровня калия с 4,37 до 3,07 ммоль/л. В связи с возникшим чувством дискомфорта, «покалывания» за грудиной, гипокалиемией, самостоятельно отменил прием препаратов, после чего уровень калия в крови повысился до 3,97 ммоль/л, исчезли неприятные ощущения за грудиной.

В ноябре 2024 г. на фоне декомпенсации ННД, ввиду отсутствия лечения, пациент госпитализирован в отделение нейроэндокринологии ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. По результатам лабораторного исследования: осмоляльность мочи — 62 мОсм/кг, натрий — 144,5 ммоль/л (135,00–145,00), калий — 4,2 ммоль/л (3,50–5,10), относительная плотность разовой порции мочи — 1,003 г/л (1,018–1,030). Функция почек сохранена, СКФ по CKD-EPI — 82 мл/мин/1,73 м². Для исключения центрального генеза НД в отделении проведена проба с десмопрессином, по результатам которой прироста осмоляльности мочи выявлено не было. При генетическом исследовании обнаружена мутация в гене AVPR2 (гемизиготная мутация с.587T>C p.Phe196Ser), ранее не описанная в литературе, что позволило верифицировать диагноз: «ННД».

Учитывая развитие гипокалиемии на фоне терапии тиазидными диуретиками, несмотря на прием препаратов калия, в стационаре инициирована терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). На фоне приема ибупрофена в дозе 400 мг/сут значимого клинического эффекта получено не было. Принято решение возобновить терапию гидрохлоротиазидом в уменьшенной вдвое суточной дозе — 25 мг совместно с препаратами калия (калия и магния аспарагинат). Также к терапии добавлен калийсберегающий диуретик (амилорид) в дозе 5 мг/сут. Рекомендовано наблюдение в динамике с контролем суточного диуреза, электролитов, креатинина с расчетом СКФ. При развитии гипокалиемии, несмотря на прием калия и магния аспарагината, рекомендовано решение вопроса о замене препарата на калия хлорид. Наблюдение за пациентом продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденная форма ННД обусловлена мутацией в генах AVPR2, AQP2, SLC14A1 или SLC14A2 [11, 12]. Представленный клинический случай демонстрирует развитие заболевания вследствие мутации в гене AVPR2, в основе которой лежит нечувствительность V2-рецепторов (V2R) к АДГ. У здорового человека взаимодействие АДГ с V2R на базолатеральной мембране клеток собирательных трубочек активирует цАМФ и протеинкиназу А, что приводит к встраиванию белков водных каналов AQP-2 в апикальную мембрану клеток и повышению проницаемости этой мембраны для воды. У пациентов с мутациями в гене AVPR2, картированными на длинном плече X-хромосомы в регионе 28 (Xq 28) и кодирующими V2R, развиваются проявления ННД [11, 12, 13]. Стоит отметить, что данный вид генетической патологии встречается в 90% случаев и чаще у мужчин, поскольку характерно X-сцепленное рецессивное наследование [11, 12]. У женщин с гетерозиготными мутациями может наблюдаться легкое течение ННД в зависимости от наличия различной активации мутированного гена [14].

При исследовании биоматериала пациента К., при секвенировании гена AVPR2, выявлена гемизиготная транзигция, замена цитозина на тимин, в экзоне 2 в положении 587 (с.587T>C), что привело к замене аминокислоты фенилаланин (Phe) на серин (Ser) в положении 196 молекулы белка-рецептора (p.Phe196Ser). Данная мутация ранее не описана в медицинской литературе, характе-

ризуется яркой клинической картиной. В настоящее время существует не менее 250 различных мутаций генов AVPR2 [15]. Наиболее распространенными являются миссенс-мутации, нонсенс-мутации и делеции [16]. У пациента К. нонсенс-мутация (NM_000054.7) стала причиной замены одного пиримидинового основания на другое, произошло изменение кодирующей последовательности ДНК, что привело к образованию стоп-кодона.

Учитывая генетическую природу заболевания, специфических методов профилактики не существует. В настоящее время применяется симптоматическое лечение, направленное на клинические проявления, связанные с нарушением концентрации мочи: адекватный питьевой режим, диета с низким содержанием натрия, применение гидрохлоротиазида, препаратов калия, нестероидных противовоспалительных средств [17]. Гидрохлоротиазид оказывает свое действие путем ингибирования реабсорбции натрия в дистальных канальцах через блокирование котранспортера Na и Cl, что приводит к гиповолемии и реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах. Также описано, что гидрохлоротиазид может индуцировать регуляцию AQP2 через АДГ-независимый механизм [18].

У пациента К. с генетически подтвержденным диагнозом «ННД» наблюдался положительный эффект на фоне приема гидрохлоротиазида в виде уменьшения жажды и объема выделенной жидкости. Однако развитие гипокалиемии, несмотря на прием препаратов калия, требует рассмотреть иные пути лечения, например, добавление к терапии калийсберегающего диуретика. Динамическое наблюдение продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НД является редким заболеванием с социальной значимостью. Своевременная правильная диагностика позволяет не только избежать тяжелых осложнений и начать адекватное лечение, но и значительно улучшить качество жизни пациента. Поэтому целями лечения НД являются нормализация жажды, коррекция полиурии, нормализация сна и образа жизни. Настороженность врачей первичного звена при наличии синдрома полидипсии-полиурии, грамотная маршрутизация пациента и междисциплинарный подход крайне актуальны в диагностике и лечении пациентов с НД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Алейникова Ю.А. — вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Берлович М.С. — вклад в получение, анализ данных, написание статьи; Пигарова Е.А. — интерпретация результатов и внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Дзеранова Л.К. — интерпретация результатов и внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Панкратова М.С. — получение данных и внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили

согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1981>
- Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, et al. Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac547>
- Prentice M. Time for change: Renaming Diabetes Insipidus to improve patient safety. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13578>
- Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(10):576-588. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89>
- Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. 2021;290(1):73-87. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13261>
- Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет / Эндокринология: национальное руководство под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — С. 673–677. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Nesakharnyy diabet. In: Endocrinology: National guidelines. Ed. by Dedov I, Mel'nichenko G. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 673–677. (In Russ.)]
- Bockenhauer D, van't Hoff W, Dattani M, et al. Secondary Nephrogenic Diabetes Insipidus as a Complication of Inherited Renal Diseases. *Nephron Physiol*. 2010;116(4):p23-p29. doi: <https://doi.org/10.1159/000320117>
- Trepiccion F, Christensen BM. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: New clinical and experimental findings. *J Nephrol*. 2010;23(16):43-48
- Stavroulopoulos A, Nakopoulou L, Xydakis AM, et al. Interstitial nephritis and nephrogenic diabetes insipidus in a patient treated with pemetrexed. *Ren Fail*. 2010;32(8):1000-1004. doi: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.501930>
- Пигарова Е.А. Несахарный диабет: эпидемиология, клиническая симптоматика, подходы к лечению // *Доктор.Ру*. — 2009. — Т.6. — №2. — С.24-29 [Pigarova EA. Diabetes Insipidus: Epidemiology, Clinical Symptoms, Treatment Approaches // *Doctor.Ru*. — 2009. — Vol. 6. — No. 2. — P. 24-29. (In Russ.)]
- OMIM: An online catalog of human genes and genetic disorders [Electronic resource]. Electronic data. Baltimore: Johns Hopkins Univ, 2015. Mode of access: <http://www.omim.org/>
- Bockenhauer D. Diabetes Insipidus. In: Denis F. Geary, Franz Schaefer, editors. *The Kidney: Comprehensive Pediatric Nephrology*: MOSBY, 2008;489-498
- Савенкова Н.Д., Семенова О.А., Степанова А.А. Врожденный нефрогенный несахарный диабет у детей и подростков. Новая стратегия терапии. // *Нефрология*. — 2017. — Т.21. — №3. — С.9-17 [Savenkova N.D., Semenova O.A., Stepanova A.A. Congenital nephrogenic diabetes insipidus in children and adolescents. The new strategy of therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):9-17. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-9-17>
- Клепалова В.В., Пушкарева О.С., Изюрова Н.В., и др. Семейная форма нефрогенного X-сцепленного несахарного диабета. // *Проблемы Эндокринологии*. — 2022. — Т.68. — №5. — С.87-90 [Klepalova V.V., Pushkareva O.S., Iziurova N.V., Aksenov A.V. Family form of nephrogenic X-linked diabetes insipidus. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):87-90. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl3098>
- Janchevska A, Tasic V, Gucev Z, et al. X-Linked Recessive Form of Nephrogenic Diabetes Insipidus in A 7-Year-Old Boy. *Balk J Med Genet*. 2014;17(2):81-85. doi: <https://doi.org/10.2478/bjmg-2014-0078>
- Spanakis E, Milord E, Gragnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: Review and missense mutation significance. *J Cell Physiol*. 2008. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.21552>
- Ma L, Wu D, Wang X, Yang Y. A Case of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus Caused by Thr108Met Variant of Aquaporin 2. *Front Pediatr*. 2020;8:15
- Sinke AP, Kortenoeven ML, de Groot T, Baumgarten R, Devuyst O, Wetzels JF, Loffing J, Deen PM. Hydrochlorothiazide attenuates lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus independently of the sodium-chloride cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F525–F533

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Алейникова Юлия Александровна**, клинический ординатор [Yulia A. Aleynikova, MD]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8061-3242>; e-mail: aleynikova.julia@ya.ru

Берлович Мария Сергеевна, клинический ординатор [Mariia S. Berlovich, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5568-8748>; e-mail: berlovichmaria@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; ResearcherId: T-9424-2018; Scopus Author ID: 55655098500; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

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

Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н. [Maria S. Pankratova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3396-8678>; eLibrary SPIN: 3770-4452; e-mail: ms_pankratova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Алейникова Ю.А., Берлович М.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Панкратова М.С. Нефрогенный несахарный диабет, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене AVPR2 // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 134-137. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13220>

TO CITE THIS ARTICLE:

Aleynikova YA, Berlovich MS, Pigarova EA, Dzeranova LK, Pankratova MS. Nephrogenic diabetes insipidus associated with a new mutation in the AVPR2 gene. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):134-137. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13220>

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОМАЛАЦИИ И ОСТЕОПОРОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ЛАКТАЦИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



© Л.Г. Эбанойдзе*, И.А. Кацобашвили, М.С. Берлович, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, А.В. Хайриева, Н.В. Тарбаева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Беременность и лактация сопровождаются физиологической перестройкой минерально-костного обмена, направленной на обеспечение потребностей развивающегося плода и новорожденного при сохранении здоровья матери. В связи с указанными изменениями особое значение приобретают потребление кальцийсодержащих продуктов, достаточное поступление витамина D совместно с умеренной физической активностью и адекватной инсоляцией. Костные патологии, наблюдаемые на поздних сроках гестации, нередко манифестируют схожей клинической симптоматикой при существенных патогенетических различиях, повышая риск диагностических и терапевтических ошибок. В статье представлен клинический случай остеомалации, развившейся у пациентки, предположительно, задолго до наступления беременности, однако диагностированной лишь после продолжительного курса антиостеопоротической и анаболической терапии. В работе рассматриваются трудности дифференциальной диагностики остеомалации и остеопороза, ассоциированного с беременностью и лактацией, подчеркивается важность междисциплинарного подхода и необходимость повышения осведомленности специалистов, в частности врачей-рентгенологов, с целью своевременного выявления заболевания и назначения патогенетически обоснованного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеомалация; остеопороз, ассоциированный с беременностью и лактацией; витамин D.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS CHALLENGES IN OSTEOMALACIA AND PREGNANCY AND LACTATION ASSOCIATED OSTEOPOROSIS: A CASE REPORT

© Laura G. Ebanoidze*, Ilana A. Katsobashvili, Mariia S. Berlovich, Ekaterina A. Pigarova, Larisa K. Dzeranova, Svetlana Yu. Vorotnikova, Angelina V. Khairieva, Natalya V. Tarbaeva

I.I. Dedov National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Pregnancy and lactation are accompanied by physiological changes in mineral-bone metabolism, aimed at meeting the needs of the developing fetus and newborn while maintaining the mother's health. Due to these changes, particular attention should be paid to the consumption of calcium-rich foods, adequate intake of vitamin D, moderate physical activity, and sufficient sunlight exposure. Bone pathologies observed in the later stages of gestation often manifest with similar clinical symptoms, despite significant pathogenetic differences, which increases the risk of diagnostic and therapeutic errors. This article presents a clinical case of osteomalacia that likely developed long before pregnancy but was diagnosed only after prolonged treatment with anti-osteoporotic and anabolic therapy. The paper discusses the challenges of differential diagnosis between osteomalacia and pregnancy and lactation associated osteoporosis, emphasizing the importance of an interdisciplinary approach and the need to raise awareness among specialists, particularly radiologists, for the timely identification of the disease and the prescription of pathogenetically grounded treatment.

KEYWORDS: osteomalacia; pregnancy and lactation associated osteoporosis; vitamin D.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одно из первых описаний этиологии и лечения остеомалации датируется 1896 годом [1]. В XX веке в научной литературе использовался термин «остеопоромалация» в связи с частым сочетанным развитием этих заболеваний [2]. Распространенность остеомалации остается недостаточно изученной, что обусловлено трудностями верификации диагноза при отсутствии выраженных клинических проявлений [3]. Подтверждение возможно лишь при гистологическом исследовании биоптатов

костной ткани с применением специальных морфологических методик [4].

Впервые гипотеза о рассмотрении послеродового остеопороза как самостоятельного синдрома была выдвинута британскими учеными Б. Нордином и А. Ропером в 1955 г. [5]. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность остеопороза, ассоциированного с беременностью и лактацией (ОБЛ), составляет 4–8 случаев на 1 000 000 женщин, однако фактическое число может быть выше, поскольку у значительной части пациенток заболевание остается не диагностированным [6].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



При остеопорозе в процессе ремоделирования резорбция костной ткани сопровождается формированием меньшего объема нормальной пластинчатой кости, тогда как при остеомалиции замещение происходит неминерализованным матриксом (или остеоидом) [7]. Понимание этих фундаментальных патогенетических различий в сочетании с комплексной оценкой клинической картины, результатов инструментальных и лабораторных исследований является ключевым фактором в дифференциальной диагностике. Ошибочная интерпретация остеомалиции как остеопороза может привести к назначению нецелесообразной антиостеопоротической терапии, не устраняющей причину возникновения патологии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Б. обратилась в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2019 г. в возрасте 32 лет с жалобами на боли в пояснично-крестцовом и грудном отделах позвоночника, возникшие в 2014 г. после первых срочных физиологических родов.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2016 г. после вторых родов у пациентки отмечалось ухудшение состояния, проявляющееся в усилении болевого синдрома и прогрессирующем снижении подвижности. По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), диагностирован тяжелый остеопороз с максимальным снижением минеральной плотности кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника L_{1-4} до $-3,7$ SD по Z-критерию (табл. 1). По результатам МРТ, визуализированы компрессионные переломы тел Th_7 , Th_8 , Th_{10} позвонков с явлениями отека. Лактация прекращена пациенткой самостоятельно после 5 месяцев вскармливания ребенка.

По данным клинико-лабораторного исследования от 2017 г., выявлен выраженный дефицит витамина D (8,0 нг/мл), в связи с чем инициирована терапия колекальциферолом 6000 МЕ ежедневно в комбинации с цитратом кальция в суточной дозе 500 мг с последующим достижением целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена. Ввиду снижения МПК поясничного отдела позвоночника и наличия переломов тел грудных позвонков, с 2017 г. назначена ибандроновая кислота 150 мг перорально 1 раз в месяц. При динамическом обследовании отмечен прирост МПК на DXA (табл. 1).

В декабре 2019 г. на фоне приема антирезорбтивной терапии при проведении МРТ рентгенологами описаны новые компрессионные переломы тел позвонков

(рис. 1 и рис. 2). Однако по результатам DXA зарегистрировано увеличение МПК (табл. 1). В этот период пациенткой самостоятельно отменен прием нативной формы витамина D.

В апреле 2020 г. состояние пациентки былоотягощено выраженным болевым синдромом в грудном и поясничном отделах позвоночника, в тазобедренных суставах и в верхних конечностях с онемением пальцев кисти. Кроме того, сохранялись периодические головные боли, купируемые на протяжении длительного времени нестероидными противовоспалительными средствами. Учитывая отсутствие клинически значимого ответа на предшествующее антиостеопоротическое лечение, было принято решение о назначении терипаратида.

С целью исключения онкологических процессов перед инициацией костно-анаболической терапии рекомендовано проведение остеосцинтиграфии с технефром $Tc-99m$. В ходе исследования обнаружено очаговое накопление остеотропного радиофармацевтического препарата в костномозговом канале диафиза правой бедренной кости. По результатам МРТ, данное образование имело гипervasкулярную структуру неправильной формы с нечеткими, неровными контурами размером до 14x9 мм.

При повторной медицинской интерпретации МРТ-диска в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» изменение в правой бедренной кости интерпретировано как участок фиброзной дисплазии малых размеров с наименьшей вероятностью злокачественного процесса. Также с целью исключения миеломной болезни в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ проведен анализ на иммунохимическое исследование белков сыворотки крови. По результатам иммуноэлектрофореза патологической секреции иммуноглобулинов установлено не было.

На основании врачебного консилиума с мая 2020 г. пациентке инициирован терипаратид 20 мкг подкожно ежедневно. После 18 месяцев анаболической терапии зафиксирована положительная динамика МПК (табл. 1) с последующим закреплением эффекта золедроновой кислотой 5 мг внутривенно капельно.

В 2023 г., по данным клинико-лабораторного исследования, у пациентки впервые диагностирован вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), возникший из-за недостаточного потребления кальция и применения бисфосфонатов (табл. 2). Назначена терапия карбонатом и лактоглоуконом кальция 1000 мг в сутки. На фоне постоянного приема колекальциферола в поддерживающей дозе достигнут целевой уровень 25(OH) витамина D.

Таблица 1. Динамика показателей МПК по данным рентгеновской остеоденситометрии

Дата	L_{1-4} , SD	Femur Neck, SD	Total Hip, SD	Radius 33%, SD	Radius Total, SD
2016 г.	-3,7	-2,5	-1,8		
2017 г.	-3,3	-1,8	-1,8		
2018 г.	-2,5	-2,0	-1,5		
2019 г.	-2,4	-0,7	-1,6		
2021 г.	-2,1	-0,9	-1,4	-1,3	-1,2
2022 г.	-1,6	-0,7	-1,0	-1,2	-1,3
2023 г.	-1,2	-0,6	-1,3	-1,2	-1,5

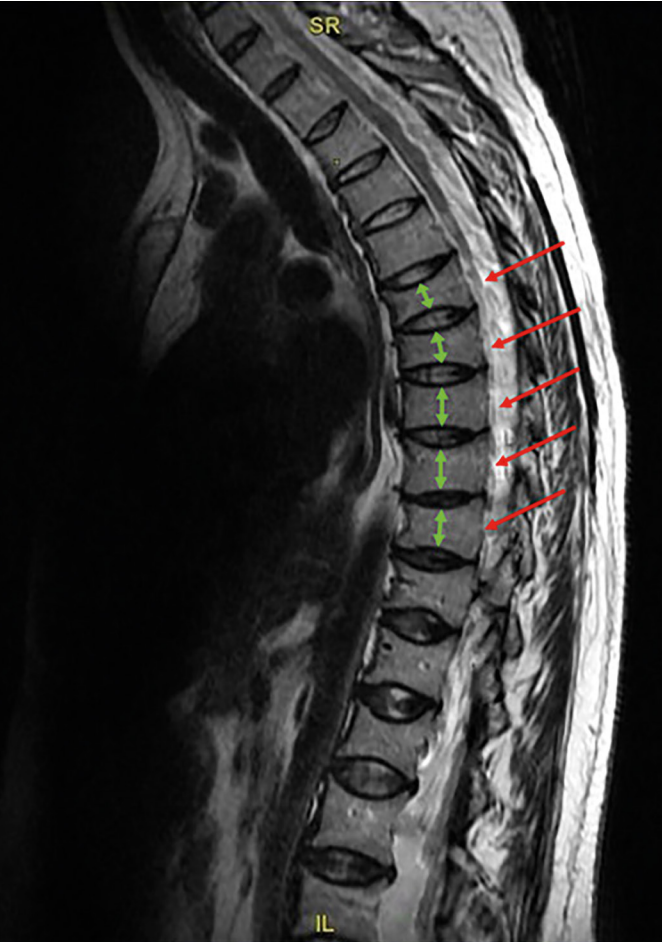


Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника пациентки Б. Режим T₂-ВИ. Сагиттальный срез.

Определяется двояковогнутая деформация замыкательных пластин тел Th₃-Th₁₂ позвонков с формированием деформации по типу «рыбьих» позвонков. Высота тел позвонков снижена, форма тел позвонков напоминает двояковогнутую линзу. Описанные изменения наиболее выражены на уровне Th₄, Th₆, Th₇, Th₁₀, Th₁₁ позвонков, где степень снижения высоты тел превышает 40% (максимальные значения достигают 46%).

Figure 1. MRI of the thoracic spine of patient B. T₂-WI. Sagittal view.

The following is observed: Biconcave deformation of the endplates in the vertebral bodies of Th₃-Th₁₂, resulting in «fish vertebrae» deformities. The vertebral body height is reduced, and their shape resembles a biconcave lens. These changes are most pronounced at the levels of Th₄, Th₆, Th₇, Th₁₀, and Th₁₁, where the degree of vertebral height reduction exceeds 40% (with maximum values reaching 46%).



Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника пациентки Б. Режим T₂-ВИ. Сагиттальный срез.

Определяется двояковогнутая деформация замыкательных пластин тел L₁-L₅ позвонков с формированием деформации по типу «рыбьих» позвонков. Высота тел позвонков снижена, форма тел позвонков напоминает двояковогнутую линзу. Описанные изменения наиболее выражены на уровне L₁ и L₅ позвонков, где степень снижения высоты достигает 43 и 54%, соответственно.

Figure 2. MRI of the lumbar spine of patient B. T₂-WI. Sagittal view.

The following is observed: Biconcave deformation of the endplates in the vertebral bodies of L₁-L₅, resulting in «fish vertebrae» deformities. The vertebral body height is reduced, and their shape resembles a biconcave lens. These changes are most pronounced at the L₁ and L₅ levels, where the degree of height reduction reaches 43% and 54%, respectively.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей

Дата	Са скорр., ммоль/л (2,15–2,55)	ПТГ, пг/мл (15–65)	25(ОН) витамин D, нг/мл (30–60)
<i>С сентября 2017 г. — Ибандроновая кислота 150 мг перорально 1 р/мес</i>			
Декабрь 2019 г.	2,44	40,93	-
Март 2020 г.	-	27,11	15,2
<i>С мая 2020 г. — Терапаратид 20 мкг п/к ежедневно</i>			
Апрель 2021 г.	2,19	40,96	13,7
Апрель 2022 г.	2,23	25,86	34,8
<i>В июне 2022 г. — Золедроновая кислота 5 мг 100 мл в/в</i>			
Ноябрь 2023 г.	2,1	76,86	30,9
Февраль 2025 г.	2,23	48,0	35,4

При обследовании в апреле 2025 г. на фоне проведенного лечения пациенткой отмечено улучшение общего самочувствия, уменьшение интенсивности болей в грудном и поясничном отделах позвоночника. По результатам биохимического исследования крови, данных за нарушения минерального обмена не получено (табл. 2). При проведении DXA МПК во всех отделах скелета соответствует возрастной норме, в связи с чем принято решение о перерыве в лечении бисфосфонатами (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеомалация представляет собой системное поражение скелета, проявляющееся в генерализованной дефектной минерализации зрелой пластинчатой кости. В основе патогенеза заболевания лежит избыточное накопление новосинтезированного неминерализованного остеоида, что приводит к снижению объема минерализованной костной ткани [8]. К наиболее значимым причинам развития данного заболевания относятся дефицит витамина D, патологии околощитовидных желез и почек, синдром мальабсорбции, нарушение всасывания макро- и микроэлементов после бариатрических операций, наследственные формы гипофосфатемического рахита, воздействие ряда лекарственных препаратов, а также мезенхимальные опухоли, продуцирующие фактор роста фибробластов 23 [9].

Остеопороз, ассоциированный с беременностью и лактацией (ОБЛ), — редкое заболевание женщин репродуктивного возраста, патогенез и эпидемиология которого остаются недостаточно изученными. В настоящее время известно, что в третьем триместре беременности увеличивается концентрация паратгормонподобного пептида (ПТГпП), участвующего в минерализации скелета развивающегося плода. ПТГпП, секретируемый плацентой, децидуальной оболочкой и молочными железами, способствует активному транспорту материнского кальция через плацентарный барьер во время беременности и в грудное молоко при лактации. Данные изменения проявляются в виде остеоцитарного остеолита и повышенной резорбции костной ткани, что в норме является временным и обратимым процессом [10–12].

Другая гипотеза развития ОБЛ основывается на наличии генетических мутаций, способствующих патологическому прогрессированию заболеваний костной системы. Работы С. Бутшейдта и соавт., а также Ф. Кука и его коллег продемонстрировали, что распространенность генетических вариантов достигает 50% среди пациенток с ОБЛ. Данные варианты преимущественно затрагивают гены *LRP5*, *WNT1*, *COL1A1/A2*, *MTHFR* и связаны с низкими показателями ремоделирования костной ткани, что располагает к возникновению большего количества тяжелых низкоэнергетических переломов [13, 14].

Характерными симптомами остеомалации являются двусторонние симметричные боли в костях, выраженная мышечная слабость, деформации скелета и повышенный риск патологических переломов. Болевой синдром обусловлен перерастяжением надкостницы в результате накопления избыточно гидратированного остеоида. В связи с неспецифичностью клинических проявлений костная боль при иррадиации в грудную клетку, обуслов-

ленная псевдопереломами ребер, может маскироваться под стенокардию, а при локализации в костях свода черепа — под головную боль напряжения (так называемая «остеомалационная цефалгия»). При длительно некомпенсированном течении заболевания развивается «утиная походка», возникающая в результате сочетания выраженной мышечной слабости и болей в костях [15, 16].

К основным клиническим признакам ОБЛ относятся выраженные боли в спине и, как следствие, функциональные ограничения. Данное заболевание характеризуется стремительной потерей МПК и возникновением низкотравматических, преимущественно компрессионных, переломов тел грудных и поясничных позвонков на поздних сроках беременности или в послеродовом периоде [17].

При остеомалации наиболее частым биохимическим маркером является повышенная сывороточная щелочная фосфатаза [18]. Однако у некоторых пациентов показатель может находиться в референсном интервале даже при гистоморфометрически подтвержденном диагнозе [19]. В преобладающем большинстве случаев определяются выраженные снижения уровней 25(OH) витамина D (<10 нг/мл) и 1,25(OH)₂D₃, в том числе с сопутствующим развитием ВГПТ [20].

В норме средняя ежедневная потеря материнского кальция составляет 280–400 мг для минерализации скелета плода во время беременности и новорожденного в период лактации. Недостаток потребления кальция с пищей является дополнительным фактором, приводящим к ВГПТ и ускоренной резорбции костей в гестационном и послеродовом периодах [21].

Основные рентгенологические признаки остеомалации включают структурные изменения костной ткани, проявляющиеся в генерализованном снижении ее видимой плотности, деформации позвонков и характерных псевдопереломах — зонах Лоозера. Последние представляют собой просветления шириной 2–5 мм, перпендикулярные длинной оси кости или надкостницы и ограниченные склеротическими краями — синдром Милкмана [22]. На МРТ-снимках симметричная двояковыгнутость («рыбьи позвонки») формируется вследствие прогиба мягкой позвоночной кости под давлением межпозвоночных дисков. Эти изменения служат ключевым диагностическим признаком остеомалации и резко контрастируют с переднеклиновидными компрессионными переломами тел позвонков, типичными для остеопороза [23].

Генерализованное снижение костной плотности на рентгенограммах может сопровождаться уменьшением МПК на DXA. Несмотря на разнообразие этиопатогенетических факторов различных видов остеомалации, DXA не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для ее надежного распознавания. Гистоморфометрия биоптата костной ткани с тетрациклиновой меткой является золотым стандартом верификации диагноза [24]. Данный метод высокоинформативен, однако его применение в клинической практике ограничено рядом факторов, включая инвазивность, трудоемкость выполнения, необходимость в специализированном оборудовании и квалифицированном персонале.

При ОБЛ применение рентгенологических методов исследования в период гестации сопряжено с рисками патологического воздействия на развивающийся плод.

Лечение остеомалации, вне зависимости от этиологии ее возникновения, направлено на устранение дефицита витамина D и коррекцию минерального обмена. Основу терапии составляет насыщающий курс колекальциферола с последующим переходом на поддерживающие дозы в комбинации с препаратами кальция. При тяжелых формах с выраженным болевым синдромом, патологическими переломами обосновано назначение активных метаболитов витамина D под контролем показателей кальция сыворотки крови [25].

Согласно данным впервые опубликованного систематического обзора и метаанализа, оценившего сравнительную эффективность терапевтических вмешательств при ОБЛ, наибольший прирост МПК через 12–24 месяца лечения при применении терипаратида в послеродовом периоде составил: от 8 до 24,4% в поясничном отделе позвоночника и 8,4–18,6% в шейке бедра. Бисфосфонаты и деносумаб показали повышение на 5–41,5% и 21,2–32,0% для поясничного отдела позвоночника и 0,7–18% и 5,6–13% в шейке бедра соответственно. На фоне комбинированного приема препаратов кальция и нативной формы витамина D отмечено увеличение МПК на 2–12,2% в поясничном отделе, а при монотерапии альфакальцитолом — на 21,4–36,6% [26].

Представленный клинический случай демонстрирует трудности дифференциальной диагностики остеомалации и ОБЛ.

Исходно выраженный дефицит витамина D, развитие ВГПТ, положительный эффект после назначения терипаратида и коррекции дефицита витамина D у пациентки являются подтверждением нарушения процессов минерализации костей. Постоянный характер клинических проявлений между родами и по завершении грудного вскармливания наряду с повторным ухудшением состояния при нерегулярном приеме препаратов витамина D также свидетельствуют о развитии остеомалации. Жалобы на хроническую головную боль могут быть объяснены «остеомалационной цефалгией» — редким, но патогномичным симптомом остеомалации.

ДХА не позволяет достоверно оценить степень нарушения минерализации костной ткани, что требует применения дополнительных методов диагностики. Отсутствие компрессионных переломов, характерных для остеопороза, и наличие двояковогнутых деформаций тел позвонков на МРТ («рыбьи позвонки») служат важным диагностическим критерием остеомалации. Дополнительным фактором, опровергающим диагноз ОБЛ, яв-

ляется продолжающееся у пациентки прогрессирование болевого синдрома, несмотря на прирост МПК на фоне применения антирезорбтивной терапии.

Сочетание клинических проявлений, результатов биохимических и прежде всего рентгенологических исследований послужили основой для углубленного диагностического поиска. Это позволило ретроспективно верифицировать у пациентки остеомалацию. Приведенный клинический случай подчеркивает важность всесторонней оценки визуализирующих и лабораторных данных, особенно в случаях атипичного течения заболевания у молодых женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеомалация и ОБЛ в равной степени являются значимыми, однако часто недооцененными и труднодиагностируемыми заболеваниями. Тщательная прегравидарная подготовка, включающая выявление и коррекцию дефицита витамина D, имеет основополагающее значение в предупреждении нарушений метаболизма костной ткани во время беременности и в послеродовом периоде.

Междисциплинарный подход, персонализированные стратегии, а также грамотная интерпретация результатов различных методов исследований, в частности рентгенологических, позволят повысить осведомленность специалистов здравоохранения о данных патологиях для обеспечения своевременной диагностики и назначения эффективного патогенетического лечения, повышая качество жизни пациенток и предотвращая раннюю инвалидизацию женщин репродуктивного возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИОКТР №124020700097-8.

Конфликт интересов. Л.К. Дзеранова — заведующий редакцией журнала «Ожирение и метаболизм»; Е.А. Пигарова — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

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

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное согласие от пациента на публикацию фотографий и медицинских данных, упоминаемых в статье, в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ritchie J. Osteomalacia: with a discussion of its aetiology and treatment. *Trans Edinb Obstet Soc.* 1896;21:117–15
2. Rosemblyt E, Hojman D, Halpern J, Iovine E, Silbergleit S. Osteoporomalacia in old age. *Sem Med.* 1962;120:909–919
3. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Diacinti D, Cipriani C, Rao SD. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. *JBM Plus.* 2021;5(1). doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10447>
4. Kann PH, Pfützner A, Dellling G, Schulz G, Meyer S. Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol.* 2006;25(1):30–34. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-005-1132-7>
5. Nordin BE, Roper A. Post-pregnancy osteoporosis; a syndrome? *Lancet.* 1955;268(6861):431–434. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)90214-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)90214-2)
6. Qian Y, Wang L, Yu L, Huang W. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with vertebral fractures: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04776-7>
7. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14896. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232314896>
8. Uday S, Högl W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0383-y>

9. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone Reports*. 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2017.09.002>
10. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*. 2016;96(2):449-547. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>
11. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahra A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33-R63. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1044>
12. Ryan BA, Kovacs CS. The puzzle of lactational bone physiology: osteocytes masquerade as osteoclasts and osteoblasts. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3041-3044. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI130640>
13. Butscheidt S, Tsourdi E, Rolvien T, et al. Relevant genetic variants are common in women with pregnancy and lactation-associated osteoporosis (PLO) and predispose to more severe clinical manifestations. *Bone*. 2021;147:115911. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115911>
14. Cook FJ, Mumm S, Whyte MP, Wenkert D. Pregnancy-associated osteoporosis with a heterozygous deactivating LDL receptor-related protein 5 (LRP5) mutation and a homozygous methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism. *J Bone Miner Res*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2095>
15. Prakash S, Kumar M, Belani P, Susvirkar A, Ahuja S. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(4):650. doi: <https://doi.org/10.4103/0972-2327.120487>
16. Fabbriani G, Pirro M, Leli C, Cecchetti A, Callarelli L, Rinonapoli G, Scarponi AM, Mannarino E. Diffuse musculoskeletal pain and proximal myopathy: do not forget hypovitaminosis D. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2010;16(1): 34-37. doi: <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181c3b2c0>
17. Qian Y, Wang L, Yu L, Huang W. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with vertebral fractures: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):926. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04776-7>
18. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):321-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.001>
19. Bhan A, Qiu S, Rao SD. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Rep*. 2018;8:125-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.005>
20. Uday S, Högl W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res*. 2020. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1961_19
21. Chandran M, Tse Tan SY. Disorders of bone and mineral metabolism in pregnancy and lactation: A case based clinical review. *Osteoporos. Sarcopenia*. 2025;11(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2025.03.002>
22. T-J John, T van der Made, M Conradie, A Coetzee, Osteomalacia and looser zones, *QJM: An International Journal of Medicine*. 2019;112(6):455. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy293>
23. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB et al. Williams Textbook of Endocrinology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
24. Bhan A, Qiu S, Rao S.D. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Reports*. 2018;8:125-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.005>
24. Пигарова Е.А., Глазьева В.С., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Беловалова И.М., Дедов И.И. Особенности диагностики и лечения пациентов с дефицитом витамина D в условиях реальной клинической практики // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 151-160. [Pigarova EA, Glazieva VS, Povaliaeva AA, Dzeranova LK, Belovalova IM, Dedov II. Features of diagnosis and treatment of patients with vitamin D deficiency in real clinical practice. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):151-160. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet13094>
25. Panagiotis Anagnostis, Kalliopi Lampropoulou-Adamidou, Julia K Bosdou, Georgios Trovas, Petros Galanis, et al. Comparative Effectiveness of Therapeutic Interventions in Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024;109(3):879-901. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad548>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Эбаноидзе Лаура Гогиевна**, аспирант [Laura G. Ebanoidze, MD, postgraduate student]; Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3625-6289>; eLibrary SPIN: 4353-7915; e-mail: lauragogievna97@gmail.com

Кацобашвили Илана Александровна, аспирант [Ilana A. Katsobashvili, MD, postgraduate student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-6097>; eLibrary SPIN: 7274-3990; e-mail: kacobashvili.ilana@mail.ru

Берлович Мария Сергеевна, ординатор [Maria S. Berlovich, MD, clinical resident];
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5568-8748>; e-mail: berlovichmaria@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; Scopus Author ID: 55655098500;
Researcher ID: T-9424-2018; e-mail: kpigarova@gmail.com

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

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Хайриева Ангелина Владимировна [Angelina V. Khairieva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6758-5918>;
eLibrary SPIN: 4516-8297; e-mail: komarito@mail.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>;
eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Эбаноидзе Л.Г., Кацобашвили И.А., Берлович М.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Хайриева А.В., Тарбаева Н.В. Трудности дифференциальной диагностики остеомалации и остеопороза, ассоциированного с беременностью и лактацией: клинический случай // *Ожирение и метаболизм*. — 2025. — Т. 22. — №2. — С. 138-144. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13254>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ebanoidze LG, Katsobashvili IA, Berlovich MS, Pigarova EA, Dzeranova LK, Vorotnikova SY, Khairieva AV, Tarbaeva NV. Differential diagnosis challenges in osteomalacia and pregnancy and lactation associated osteoporosis: a clinical case. *Obesity and metabolism*. 2025;22(2):138-144. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13254>

ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К МАТЕРИАЛАМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЗМ»

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. **Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 6000 слов, включая пробелы. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, не более 6000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» - «Просмотреть свойства документа» - «Статистика»). В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «найти и заменить»).

1.3. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

1.3.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**
- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.)
- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения необходимо в скобках указать ФИО руководителя учреждения и его должность. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем

регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме не должен превышать 250 слов (для коротких сообщений, новостей, некрологов, редакторских заметок – не более 150 слов).

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова - от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

1.3.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию
- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом, или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN (см. ниже).
- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru
- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.
- **Key words.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

1.3.3. **Полный текст** (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материалы и методы (пациенты и методы), результаты, выводы, обсуждение (дискуссия).

1.3.4. **Дополнительная информация** (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.** Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.
 - **Информация о спонсорстве.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
 - **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся её авторами.
- 1.3.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти на сайте журнала в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них:
- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а НЕ в алфавитном порядке.
 - Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников;
 - В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
 - В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. В случае, если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «и др.» или "et al.". Недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя.
 - Формат пристатейных списков литературы должен соответствовать требованиям и стандартам MedLine (U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.29-2005 [R2010]), что обеспечит в дальнейшем индексирование статьи в международных базах данных (см. раздел «Оформление библиографии»). При ссылке на журнальные статьи (наиболее частый источник информации для цитирования) следует придерживаться шаблона:
Автор АА, Соавтор ББ. Название статьи. Название журнала. Год;Том(Номер):стр-стр.
 - Следует обратить внимание на то, что после инициал авторов не следует ставить точки. Название статьи и журнала не следует разделять знаком «//». Для описания даты выхода, тома, номера журнала и страниц, на которых опубликована статья, следует использовать сокращенный формат записи. Пример:
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. NEJM. 2002 Jul 25;347(4):284-287.
Дедов ИИ, Шестакова МВ. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. Ожирение и метаболизм. 2010;(3):17–22.
2. **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.
 3. **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.
 4. **Рисунки** должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключение работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.
 5. **Изображения** (НЕ графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие рисованные иллюстрации) необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. К изображениям относятся снимки, полученные в ходе визуализирующих методов исследования, фотографии, скриншоты экранов и др. Файлам изображений необходимо

присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

6. **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен

этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, её расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

7. **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо).

Интернет-сайт журнала «Ожирение и Метаболизм»:
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

Журнал «Ожирение и Метаболизм» рекомендован ВАК для публикации результатов научных работ.

**Оформить подписку на журнал можно
 в любом почтовом отделении связи.
 Индекс издания – 18351**

Рукописи для публикации в журнале следует подавать в редакцию через сайт
<https://www.omet-endojournals.ru/jour>

