

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

50 (3) • 2022

Исследование АТОС: эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике в Российской Федерации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавших инсулинотерапию

Субъективные пищевые восприятия: влияние на структуру питания больных сахарным диабетом 2-го типа

Профиль пациентов, направляемых в Московский областной центр остеопороза

Клинические характеристики и эффективность лечения акромегалии в Удмуртской Республике по данным регионального регистра

Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики

Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Комплексная оценка сердечно-сосудистых осложнений у пациента с сахарным диабетом 1-го типа, хронической болезнью почек и диабетической нейроостеоартропатией

ТЕМА НОМЕРА:

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 50 • № 3 • 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Галстян Г.Р.

Исследование ATOS: эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике в Российской Федерации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавших инсулинотерапию 149

Полякова Е.Ю., Крюкова И.В., Красулина К.А.

Профиль пациентов, направляемых в Московский областной центр остеопороза 158

Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И., Маслова И.С., Николаева А.Р.

Клинические характеристики и эффективность лечения акромегалии в Удмуртской Республике по данным регионального регистра 170

Старостина Е.Г.

Субъективные пищевые восприятия: влияние на структуру питания больных сахарным диабетом 2-го типа 177

Обзор

Глибка А.А., Мазурина Н.В., Саранцева К.А., Харкевич Г.Ю., Лактионов К.К., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А.

Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа 187

Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В.

Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики 196

Клинические наблюдения

Бондаренко О.Н., Ярославцева М.В., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Тарбаева Н.В.

Комплексная оценка сердечно-сосудистых осложнений у пациента с сахарным диабетом 1-го типа, хронической болезнью почек и диабетической нейроостеоартропатией 205

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

Журнал индексируется в Russian Science
Citation Index на платформе Web of Science

© 2022 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифры научных специальностей:
3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские
науки)
3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки)
3.1.20 – Кардиология (медицинские науки)
3.1.24 – Неврология (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки) – по 16.10.2022

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –

некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 50 • Number 3 • 2022

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

G.R. Galstyan

ATOS study: effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in the real world clinical practice in insulin-naïve type 2 diabetic patients in the Russian Federation 149

E.Yu. Polyakova, I.V. Kryukova, K.A. Krasulina

The profile of patients referred to the Moscow Regional Osteoporosis centre 158

G.M. Nurullina, G.I. Akhmadullina, I.S. Maslova, A.R. Nikolaeva

Clinical characteristics and efficacy of acromegaly treatment in the Udmurt Republic 170

E.G. Starostina

Subjective food perceptions in type 2 diabetic patients and their impact on the structure of their diet 177

Review Article

A.A. Glibka, N.V. Mazurina, K.A. Sarantseva, G.Yu. Kharkevich, K.K. Laktionov, E.A. Troshina, G.A. Mel'nichenko

Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors therapy of malignant tumors 187

V.S. Pronin, M.B. Antsiferov, T.M. Alexeeva, E.V. Pronin

Targeted treatment with somatostatin analogues: widening horizons of clinical practice 196

Clinical Cases

O.N. Bondarenko, M.V. Yaroslavceva, A.Yu. Tokmakova, G.R. Galstyan, N.V. Tarbaeva

Comprehensive assessment of cardiovascular complications in a patient with type 1 diabetes mellitus, chronic kidney disease and diabetic neuroosteoarthropathy 205

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific Citation (RISC): www.elibrary.ru

The journal is indexed by Russian Science Citation Index based on the Web of Science platform

© 2022 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI, 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Исследование ATOS: эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике в Российской Федерации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавших инсулинотерапию

Галстян Г.Р.¹

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением диабетической стопы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. Тел.: +7 (985) 644 78 09. E-mail: galstyangagik964@gmail.com

Обоснование. Базальный инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Гла-300) – аналог инсулина второго поколения – характеризуется сопоставимой эффективностью и меньшей вариабельностью в сравнении с аналогом инсулина длительного действия первого поколения гларгином 100 ЕД/мл.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения инсулина Гла-300 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), ранее не получавших инсулинотерапию, в реальной клинической практике в России.

Материал и методы. ATOS (NCT03703869) – проспективное наблюдательное международное многоцентровое исследование продолжительностью 12 месяцев. В исследование включены 4422 пациента старше 18 лет с СД2, не достигшие целей гликемического контроля (уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) >7 и ≤ 11%) на 1 и более пероральных сахароснижающих препаратах, которым лечащий врач решил добавить к терапии Гла-300. Проведен незапланированный протоколом дополнительный анализ популяции пациентов из России, принявших участие в исследовании.

Результаты. Российская популяция исследования ATOS составила 1493 пациента, получавших инсулинотерапию Гла-300. За 6 месяцев терапии индивидуального целевого уровня HbA1c достигли 25,9% пациентов; за 12 месяцев терапии – 53,3%. Средний уровень HbA1c снизился с $9,3 \pm 0,9\%$ исходно до $7,6 \pm 0,7\%$ через

6 месяцев и до $7,2 \pm 0,7\%$ через 12 месяцев. Частота гипогликемии в целом была низкой; в течение 6 месяцев тяжелая гипогликемия возникла только у 0,07% пациентов и в течение 12 месяцев – у 0,13%. Исходная средняя суточная доза инсулина Гла-300 составляла $13,2 \pm 4,9$ ЕД в сутки; к 6-му месяцу доза возросла до $23,6 \pm 9,1$ и к 12-му месяцу – до $26,0 \pm 9,8$ ЕД в сутки.

Заключение. В реальной клинической практике назначение инсулина гларгин 300 Ед/мл пациентам с СД2, не достигшим целевых значений гликемии на пероральных сахароснижающих препаратах, сопровождается улучшением гликемического контроля с низким риском гипогликемий.

Ключевые слова: гликемический контроль, гипогликемия, аналоги инсулина, сахарный диабет 2-го типа, гларгин 300 ЕД

Для цитирования: Галстян Г.Р. Исследование ATOS: эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл в реальной клинической практике в Российской Федерации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ранее не получавших инсулинотерапию. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):149–157. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-027.

Поступила 24.08.2022; доработана 31.08.2022; принята к публикации 05.09.2022; опубликована онлайн 14.09.2022

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – хроническое прогрессирующее заболевание, осложнения которого, такие как ретинопатия, нефропатия, нейропатия, а также макрососудистые осложнения, часто становятся причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [1]. Важную роль

в предупреждении развития и прогрессирования поздних осложнений СД2 играет достижение адекватного гликемического контроля. Сегодня для достижения индивидуальных целевых значений гликемии применяются различные классы пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Выбор грамотной сахароснижающей

терапии, направленной на достижение индивидуальных целей гликемического контроля и профилактику рисков развития диабетических осложнений, определяет долгосрочный прогноз пациента [2].

В соответствии с действующими международными рекомендациями по лечению СД2 при неэффективности пероральной терапии иницируют инъекционную терапию, в том числе базальным инсулином [3]. Согласно российским «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA1c), превышающем целевой на $\geq 2,5\%$, сразу может быть назначена комбинация инсулина с другими препаратами [4]. Для инсулинов длительного действия предложены различные схемы подбора стартовой дозы и схемы титрации – сначала они были изучены в рандомизированных клинических исследованиях и теперь применяются в клинической практике.

Инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Гла-300) представляет собой аналоговый препарат базального инсулина второго поколения. По данным рандомизированных клинических исследований, инсулин Гла-300 характеризуется меньшей вариабельностью и большей продолжительностью действия (> 24 ч), а также меньшим риском развития гипогликемии в сравнении с аналогом инсулина длительного действия первого поколения гларгин 100 ЕД/мл [5–7]. Вместе с тем данных об эффективности и безопасности применения инсулина Гла-300 в реальной клинической практике в Российской Федерации нет, что определило необходимость проведения данного исследования. ATOS (A Toujeo® Observational Study) – проспективное наблюдательное международное многоцентровое исследование, проведенное в странах за пределами США и Западной Европы. В данной статье будут представлены результаты, касающиеся российской популяции пациентов с СД2.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с СД2, ранее не получавших инсулинотерапию, в реальной клинической практике в России.

Материал и методы

Дизайн исследования. В период с марта 2018 по февраль 2020 г. в Российской Федерации пациентам с СД2, соответствующим критериям включения, которым планировалось назначение базального инсулина при неэффективности ПССП, было предложено участие в исследовании. Все

пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании (ATOS NCT03703869).

Пациенты, включенные в исследование, были обследованы в исследовательском центре 4 раза: исходно, через 3, 6 и 12 месяцев. Визиты запланированы и выполнены в соответствии с рутинной клинической практикой; визит, наиболее близкий к дате визита по протоколу, считался визитом по исследованию. Исходно собраны сведения по анамнезу заболевания, сопутствующей патологии и принимаемым препаратам. На каждом визите оценивали эффективность терапии (уровень HbA1c, глюкозы в плазме натощак (ГПН), глюкозы натощак по данным самоконтроля (ГНСК), дозу инсулина Гла-300 и других сахароснижающих препаратов), безопасность (частоту эпизодов гипогликемии, массу тела, нежелательные явления (НЯ) и серьезные НЯ (СНЯ)).

Критерии соответствия. Критериями включения пациентов в исследование были подписанное пациентом информированное согласие, установленный диагноз СД2, терапия 1 и более ПССП на протяжении > 6 месяцев до включения в исследование, возраст > 18 лет, уровень HbA1c $> 7,0\%$ и $\leq 11\%$ в течение 3 месяцев до включения в исследование, решение врача о добавлении базального инсулина Гла-300 в соответствии с действующими рекомендациями к проводимой терапии ПССП.

Критериями невключения пациента в исследование были другой (кроме СД2) тип сахарного диабета; текущая или предшествующая инсулинотерапия либо терапия инъекционными сахароснижающими препаратами (кроме предшествующей кратковременной инсулинотерапии в связи с наличием интеркуррентного заболевания – не более 10 дней/год; инсулинотерапии при гестационном сахарном диабете более чем за 1 год до включения в исследование); противопоказания к применению инсулина Гла-300; беременность и ее планирование, грудное вскармливание; злоупотребление наркотиками/алкоголем в течение года; сопутствующее заболевание с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года; участие в другом клиническом исследовании.

Условия проведения. Общий размер выборки в исследовании 4525 пациентов (для всех стран) был рассчитан исходя из основной цели – оценить долю пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA1c через 6 месяцев терапии с учетом 10% выбывания в течение первых 6 месяцев. Из России в исследовании приняли участие 1493 пациента. Ожидаемая доля пациентов,



достигших целевого уровня HbA1c через 6 месяцев, составляла при расчете выборки 25%.

Включенные пациенты: все включенные пациенты, подписавшие форму информированного согласия.

Пациенты, соответствующие критериям: все включенные пациенты, подписавшие информированное согласие, соответствующие критериям включения/исключения и начавшие терапию Гля-300 в течение ± 31 дня от начала исследования.

Выборка пациентов, подлежащая оценке: все пациенты, соответствующие критериям, с имеющимися данными об уровне HbA1c через 6 месяцев.

Основной исход исследования. Первичная конечная точка – доля пациентов, достигших индивидуального целевого уровня HbA1c через 6 месяцев. Если не был указан индивидуальный целевой уровень HbA1c, таковым считался $< 7,0\%$.

Дополнительные исходы исследования. Вторичными конечными точками в исследовании были доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c через 3 и 12 месяцев; динамика уровня HbA1c, ГПН через 3, 6 и 12 месяцев; необходимость в интенсификации сахароснижающей терапии.

Частоту гипогликемии анализировали в популяции пациентов, соответствующих критериям. Учитывали все эпизоды гипогликемии и НЯ, внесенных в электронную историю болезни. Анализ проводился с учетом симптоматических гипогликемий (уровень глюкозы крови $\leq 3,9$ и $< 3,0$ ммоль/л), развившихся в любое время суток и в ночное время, а также тяжелых гипогликемий (в любое время и ночью). Частоты НЯ и СНЯ оценивали в популяции включенных пациентов.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты, ставшие объектами исследования, подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования в Российской Федерации одобрено Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 1 заседания от 26.01.2018).

Статистический анализ. Все непрерывные переменные были обработаны с использованием показателей описательной статистики с указанием среднего, стандартного отклонения (СО), медианы и квартилей. Для всех категориальных переменных применяли частотные и процентные характеристики. Описательная статистика

количественных параметров эффективности и безопасности проводилась по наблюдаемым случаям, то есть в анализ включались только пациенты с имеющимися данными на конкретном визите. Для вторичных конечных точек эффективности (HbA1c, ГПН, ГНСК) использовалась модель со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) для оценки изменений от исходного уровня к месяцам 3, 6 и 12. Эта модель предоставила средние оценки с поправкой на исходный уровень методом наименьших квадратов (LS) и 95% доверительный интервал (ДИ) изменений на отрезках 3, 6 и 12 месяцев. При анализе прогностических факторов достижения целевого уровня HbA1c использовали одномерный логистический регрессионный анализ.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование в Российской Федерации включено 1508 человек. Популяция пациентов, соответствующих критериям, составила 1493; 15 (0,99%) пациентов не соответствовали критериям включения по срокам определения HbA1c до включения в исследование. Двенадцатимесячный период наблюдения завершил 1481 пациент. Причинами досрочного прекращения участия в исследовании были решение пациента – 7 (0,5%) случаев, смерть – 3 (0,2%), утрата контакта с пациентом – 2 (0,13%). Причинами отказа от введения препарата исследования были НЯ – в 1 (0,07%) случае, недостаточная эффективность – 1 (0,07%), решение пациента – 4 (0,3%), стоимость препарата – 2 (0,13%), другие причины – 3 (0,2%).

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $60,9 \pm 9,1$ года. Значительная доля пациентов относилась к возрастной группе младше 65 лет (62,4%). Преобладали женщины (64,9%). На момент включения в исследование из сопутствующих заболеваний и поздних осложнений СД2 у 66,6% пациентов была артериальная гипертензия, у 56,1% – дислипидемия, у 13,4% – ишемическая болезнь сердца и у 65,3% – периферическая нейропатия. Средняя длительность диабета составила $9,9 \pm 5,7$ года; у 44,9% пациентов стаж СД2 превышал 10 лет.

Из 1493 включенных пациентов 944 (63,2%) принимали 2 ПССП, 247 (16,5%) – 3 и более ПССП; наиболее часто пациенты получали метформин, препараты сульфонилмочевины и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа: 86,9, 80,8 и 22,0% соответственно. Демографические и анамнестические данные пациентов суммированы в табл. 1.

**Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов, соответствующих критериям*

Характеристика	Пациенты, соответствующие критериям (n = 1493)
Возраст, годы	60,9 ± 9,1
Возрастная группа, абс. (%)	
< 65 лет	932 (62,4)
65–75 лет	479 (32,1)
≥ 75 лет	82 (5,5)
Пол, n (%)	
мужчины	524 (35,1)
женщины	969 (64,9)
ИМТ, кг/м ²	37 ± 5,4
Группы по ИМТ, абс. (%)	
< 25	105 (9,0)
25–30	357 (30,6)
30–35	431 (36,9)
≥ 35	274 (23,5)
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, абс. (%)	
артериальная гипертония	995 (66,6)
дислипидемия	838 (56,1)
ишемическая болезнь сердца	200 (13,4)
инфаркт миокарда	54 (3,6)
хроническая сердечная недостаточность	115 (7,7)
фибрилляция предсердий	25 (1,7)
реваскуляризация коронарных артерий	23 (1,5)
инсульт	37 (2,5)
заболевания периферических артерий	114 (7,6)
другие сердечно-сосудистые заболевания	37 (2,6)
Средняя длительность СД2, годы (среднее ± СО)	9,9 ± 5,7
Длительность СД2 (годы), абс. (%)	
1–5	252 (16,9)
5–10	571 (38,2)
≥ 10	670 (44,9)
Наличие поздних осложнений СД2, абс. (%)	
диабетическая ретинопатия	431 (28,9)
автономная нейропатия	21 (1,4)
периферическая нейропатия	975 (65,3)
хроническая болезнь почек	198 (13,3)
Длительность терапии ПССП, годы (медиана [Q1; Q3])	9,0 [5; 13]
Количество применяемых ПССП исходно, абс. (%)	
1	302 (20,2)
2	944 (63,2)
≥ 3	247 (16,5)
Принимаемые ПССП исходно, абс. (%)	
бигуаниды	1298 (86,9)
препараты сульфонилмочевины	1206 (80,8)
глиниды	4 (0,3)
ингибиторы ДПП-4	329 (22,0)
ингибиторы НГЛТ-2	100 (6,7)
другие	0
HbA1c исходно, % (среднее ± СО)	9,3 ± 0,9
HbA1c исходно (%), абс. (%)	
от 7 до < 7,5	23 (1,5)
от ≥ 7,5 до < 8	101 (6,8)
от ≥ 8 до < 9	455 (30,5)
от ≥ 9 до < 10	534 (35,8)
≥ 10	380 (25,5)
Целевой HbA1c (%), абс. (%)	
< 7,0	154 (10,3)
от ≥ 7 до < 7,5	936 (62,7)
от ≥ 7,5 до < 8	335 (22,4)
≥ 8	68 (4,6)
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л (среднее ± СО)	10,9 ± 2,3
Глюкоза плазмы натощак при самоконтроле, ммоль/л (среднее ± СО)	10,7 ± 2,0

Основные результаты исследования

Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, отражена на рис. 1. Средний уровень HbA1c на момент включения в исследование составил $9,3 \pm 0,9\%$. Через 6 месяцев наблюдения 25,9% (95% ДИ 23,6–28,2%) пациентов (381/1473) достигли индивидуального целевого HbA1c. При дальнейшем наблюдении, через 12 месяцев целевого уровня HbA1c достигли 53,3% пациентов (784/1471). При этом уровня HbA1c < 7,5% достигли через 6 месяцев терапии 41,1% пациентов (609/1480), через 12 месяцев – 71,9% (1057/1471), < 8,0% – 70,9% (1049/1480) и 88,8% (1306/1471) соответственно.

Дополнительные результаты исследования

Были проанализированы возможные прогностические факторы, ассоциированные с достижением целевого уровня HbA1c через 6 месяцев (табл. 2). Исходный уровень HbA1c от ≥ 7 до < 8% был ассоциирован с более высокой вероятностью достижения целевого уровня HbA1c к 6-му месяцу по сравнению с исходным уровнем HbA1c от ≥ 8% до < 9% (отношение шансов (ОШ) 0,4; 95% ДИ 0,3–0,7), от ≥ 9% до < 10% (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,4) и ≥ 10% (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–0,3). Наличие от 2 до 4 коморбидных заболеваний также сопровождалось более низкой вероятностью достижения целевых значений гликемического контроля по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний.

Динамика уровня HbA1c на протяжении исследования. Отмечено снижение уровня HbA1c от исходных значений к визитам через 3, 6 и 12 месяцев: через 6 и 12 месяцев среднее снижение HbA1c составило -1,6 и -2,0% соответственно (рис. 2). Что касается динамики уровня ГПН в сравнении с исходными значениями, снижение среднего уровня ГПН через 6 и 12 месяцев было -3,5 и -3,9 ммоль/л (рис. 3).

Изменение дозы инсулина на протяжении исследования. Стартовая доза инсулина Гла-300 составила $13,2 \pm 4,9$ ЕД в день, то есть $0,15 \pm 0,1$ ЕД/кг. К 3-му месяцу терапии доза инсулина была $20,3 \pm 8,0$ ЕД

Гла-300 – инсулин гларгин 300 ЕД/мл, ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4-го типа, ИМТ – индекс массы тела, НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; ПССП – пероральный сахароснижающий препарат; принимаемые ПССП исходно – препараты, принимаемые в течение 6 месяцев до скрининга; СД2 – сахарный диабет 2-го типа, СО – стандартное отклонение

* Пациенты, соответствующие критериям: все включенные в исследование пациенты, подписавшие информированное согласие, соответствующие критериям включения/исключения и начавшие терапию Гла-300 в течение ± 31 дня от начала исследования



($0,2 \pm 0,1$ ЕД/кг), к 6-му месяцу – $23,6 \pm 9,1$ ЕД ($0,3 \pm 0,1$ ЕД/кг) и к 12-му – $26,0 \pm 9,8$ ЕД ($0,3 \pm 0,1$ ЕД/кг).

Динамика массы тела. На протяжении исследования масса тела в сравнении с исходными значениями ($88,4 \pm 16,1$ кг) менялась незначительно, составив $88,0 \pm 14,9$ кг к 6-му и $87,8 \pm 14,6$ кг к 12-му месяцу терапии (изменение среднего по методу наименьших квадратов $-0,1$ (95% ДИ $-0,3 - 0,1$) и $-0,4$ (95% ДИ $-0,6 - -0,1$) соответственно).

Гипогликемии. В целом частота гипогликемий была низкой: число случаев подтвержденных симптоматических гипогликемий (уровень гликемии $\leq 3,9$ и $< 3,0$ ммоль/л) за 6 и 12 месяцев наблюдения равнялось 9 (0,6%) и 17 (1,1%) соответственно. За период 6 и 12 месяцев было зарегистрировано 1 (0,07%) и 2 (0,13%) тяжелых эпизода гипогликемии соответственно. Ни одного ночного эпизода гипогликемии с уровнем глюкозы плазмы $\leq 3,0$ ммоль/л или тяжелой гипогликемии не зафиксировано (табл. 3).

Нежелательные явления

За период наблюдения частота НЯ составила 17 (1,1%) и 20 (1,3%) за 6 и 12 месяцев соответственно.

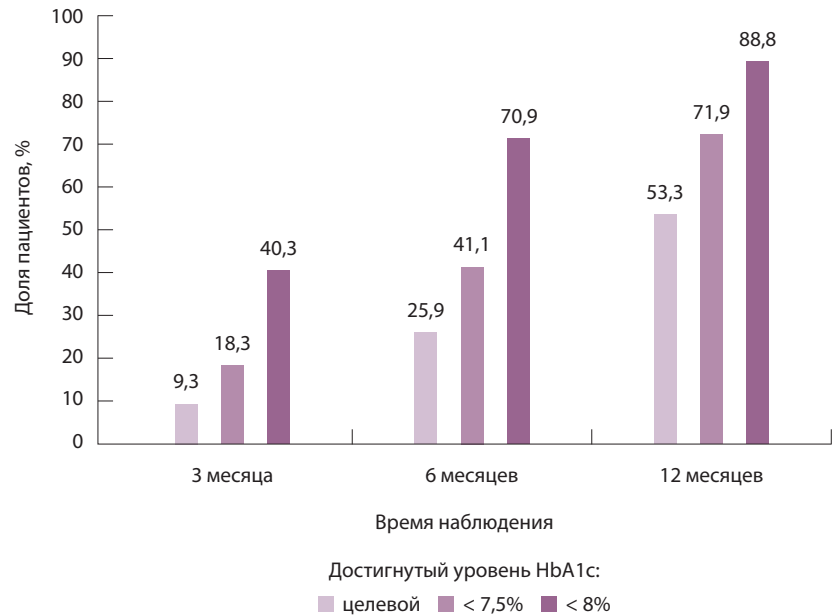


Рис. 1. Достижение уровня HbA1c

Число СНЯ было 8 (0,5%) и 9 (0,6%) за 6 и 12 месяцев соответственно. Характеристика наиболее часто встречающихся НЯ дана в табл. 4.

Таблица 2. Прогностические факторы достижения целевого уровня HbA1c через 6 месяцев

Фактор	Количество пациентов		ОШ (95% ДИ)	Значение p
	всего, абс.	достигли целевого HbA1c, абс. (%)		
Пол				
мужчины	518	128 (24,7)	референсный 1,1 (0,9–1,4)	0,456
женщины	955	253 (26,5)		
Возраст, годы				
< 65	922	208 (22,6)	референсный 1,5 (1,1–1,9) 2,4 (1,5–3,8)	< 0,001
65–75	473	141 (29,8)		
≥ 75	78	32 (41)		
ИМТ, кг/м ²				
< 25	103	27 (26,2)	референсный 0,9 (0,6–1,6) 1,1 (0,7–1,8) 0,8 (0,5–1,4)	0,495
25–30	353	90 (25,5)		
30–35	427	121 (28,3)		
≥ 35	268	62 (23,1)		
Исходный уровень HbA1c, %				
7–8	123	62 (50,4)	референсный 0,4 (0,3–0,7) 0,3 (0,2–0,4) 0,2 (0,1–0,3)	< 0,001
8–9	449	141 (31,4)		
9–10	527	114 (21,6)		
≥ 10	374	64 (17,1)		
Наличие коморбидных заболеваний, абс.				
0	273	88 (32,2)	референсный 0,9 (0,6–1,4) 0,5 (0,3–0,8) 0,6 (0,4–0,9) 0,6 (0,4–0,9) 0,8 (0,6–1,1)	0,010
1	147	44 (29,9)		
2	223	43 (19,3)		
3	253	55 (21,7)		
4	199	47 (23,6)		
≥ 5	378	104 (27,5)		

ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов

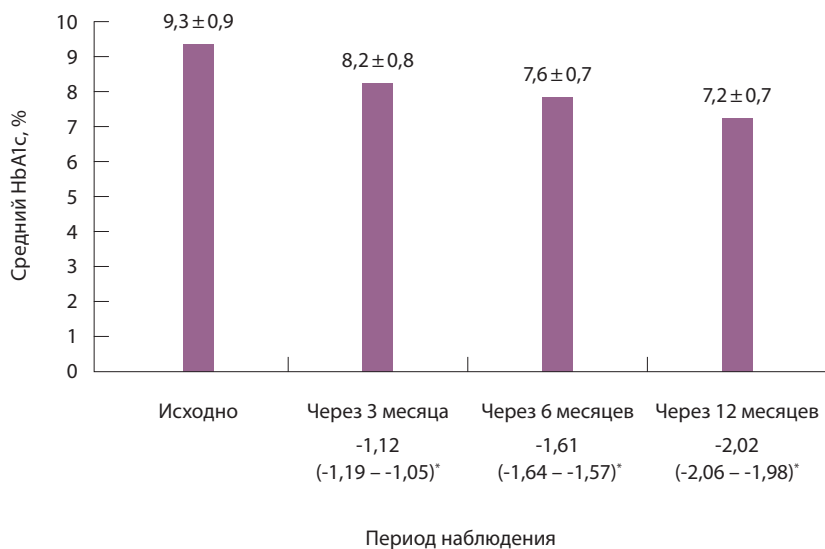


Рис. 2. Динамика уровня HbA1c; * динамика среднего HbA1c от исходного значения (анализ модели со смешанными эффектами для повторных измерений), среднее по методу наименьших квадратов (95% доверительный интервал)

Обсуждение

Согласно результатам проведенных рандомизированных клинических исследований, базальный инсулин Гла-300 характеризуется аналогичной эффективностью и меньшей вариабельностью фармакодинамического профиля действия, а также меньшим риском гипогликемий в сравнении с аналогом инсулина Гла-100. Нередко результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, отличаются от данных реальной клинической практики, полученных на более широкой когорте, где нет строгих критериев включения. Именно поэтому результаты по эффективности и безопасности применения препарата в рутинной клинической практике имеют большое практическое значение. Данные исследований реальной клинической практики, проведенных в США и странах Европы, подтвердили клинические преимущества Гла-300, полученные в рандомизированных клинических исследованиях [8–10].

Основанием для проведения данного проспективного наблюдательного международного многоцентрового исследования продолжительностью 12 месяцев послужила необходимость оценить эффективность и безопасность инсулина Гла-300 в странах, где ранее его эффективность не исследовалась в реальной клинической практике, в том числе в Российской Федерации. В исследование включались взрослые (≥ 18 лет) с СД2, не достигшие целей гликемического контроля (уровень HbA1c > 7 и $\leq 11\%$) на 1 и более

ПССП, если лечащий врач решил добавить к терапии Гла-300.

При включении в исследование целевой уровень HbA1c $< 7\%$ был определен у 10,3% пациентов, в большинстве случаев – у 62,7% – целевой уровень HbA1c был в диапазоне от 7 до 7,5%. По-видимому, относительно высокий индивидуальный целевой уровень HbA1c для большинства пациентов обусловлен их возрастом и наличием сопутствующих, прежде всего сердечно-сосудистых, заболеваний. Следует отметить, что исходный уровень HbA1c был достаточно высоким – $9,3 \pm 0,9\%$, при этом значительная доля пациентов имела выраженную декомпенсацию: исходно HbA1c 9–10% зарегистрирован у 35,8%, $> 10\%$ – у 25,5% больных.

Первичная конечная точка, индивидуальный целевой уровень HbA1c, через 6 месяцев был достигнут только в 25,9% случаев. Через 12 месяцев индивидуального целевого уровня HbA1c достигли 53,3% больных. Учитывая, что исходный уровень HbA1c был высоким, возможно, нужен

Таблица 3. Частота гипогликемий, N (%)*

Тип гипогликемии / период наблюдения	Все гипогликемии	Ночные гипогликемии
Любой эпизод гипогликемии		
6 месяцев	19 (1,3)	1 (0,07)
12 месяцев	30 (2,0)	2 (0,13)
Симптоматические гипогликемии (гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л)		
6 месяцев	9 (0,6)	1 (0,07)
12 месяцев	17 (1,1)	2 (0,13)
Симптоматические гипогликемии (гликемия $\leq 3,0$ ммоль/л)		
6 месяцев	2 (0,13)	0
12 месяцев	5 (0,3)	0
Тяжелые гипогликемии		
6 месяцев	1 (0,07)	0
12 месяцев	2 (0,13)	0

* N (%) – абсолютное число и доля пациентов, у которых развился эпизод гипогликемии

Таблица 4. Наиболее часто встречавшиеся в исследовании нежелательные явления*

Характеристика	Количество, абс. (%)
Повышение артериального давления	2 (0,1)
Инфекции (острая инфекция верхних дыхательных путей, воспаление подкожной клетчатки)	2 (0,1)
Патология органов дыхания	2 (0,1)
Неврологические нарушения	2 (0,1)

* Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании чаще 1 раза

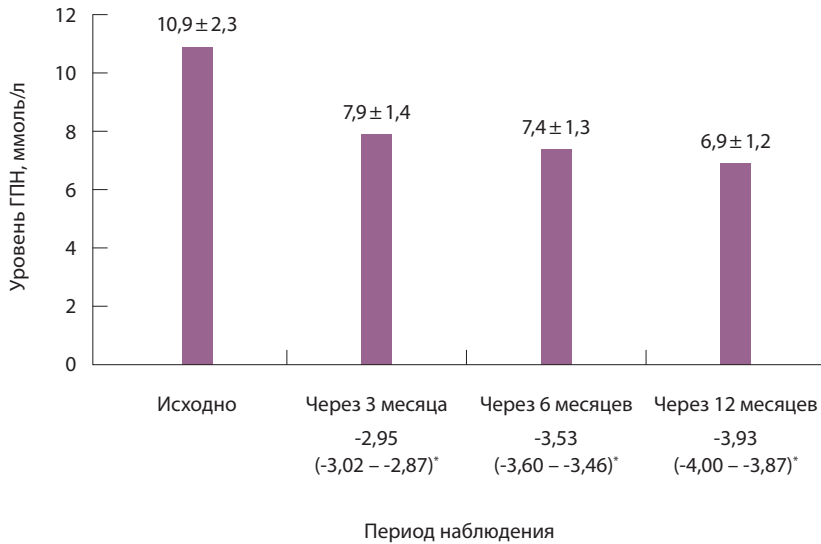


Рис. 3. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН); * динамика среднего уровня ГПН от исходных значений (анализ модели со смешанными эффектами для повторных измерений), среднее по методу наименьших квадратов (95% доверительный интервал)

более длительный период наблюдения для достижения целевых значений гликемического контроля у большего числа пациентов. Однако следует отметить, что и через 12 месяцев практически половина пациентов находилась вне целей гликемического контроля. Результаты анализа вторичных конечных точек показали, что, независимо от индивидуального целевого уровня HbA1c, уровень HbA1c < 7,5% был достигнут у 18,8, 41,1 и 71,9% пациентов на 3, 6 и 12-м месяцах соответственно, а уровень HbA1c < 8,0% был достигнут у 40,3, 70,9 и 88,8% пациентов через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. Недостижение адекватного гликемического контроля отчасти можно объяснить недостаточной титрацией дозы инсулина: стартовая доза инсулина Гла-300 составила 13,2 ± 4,9 ЕД в день, к 6-му месяцу – 23,6 ± 9,1 ЕД и к 12-му – 26,0 ± 9,8 ЕД. Таким образом, доза инсулина была всего 0,3 ± 0,1 ЕД/кг массы тела. Во всей когорте пациентов исследования АТОС (по всем странам) результаты оказались сопоставимыми: стартовая доза Гла-300 – 14,6 ± 6,5 ЕД/день, через 6 и 12 месяцев дозы инсулина возрастали до 21,8 ± 9,5 и 23,3 ± 10,3 ЕД соответственно [11]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях по применению аналогов инсулина в реальной клинической практике – и Гла-300, и Гла-100 [10, 12, 13]. Более медленная и в целом недостаточная титрация дозы базального инсулина – одна из основных проблем в реальной клинической практике. Доза инсулина как на

протяжении данного исследования, так и к его окончанию была существенно ниже, чем в ранее проведенных рандомизированных клинических исследованиях инсулина Гла-300 [6, 7].

При анализе прогностических факторов, ассоциированных с достижением целевого уровня HbA1c через 6 месяцев, выявлено, что исходно более высокий HbA1c (от 8% и выше) ассоциирован с более низкой вероятностью достижения целевого уровня HbA1c к 6-му месяцу по сравнению с исходным уровнем HbA1c от ≥ 7 до < 8%. Выявлена также связь между наличием 2–4 коморбидных заболеваний с более низкой вероятностью достижения целевых значений гликемического контроля по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний. С более частым достижением целей гликемического контроля был ассоциирован старший возраст. По-видимому, это объясняется более высокими целевыми значениями HbA1c у пациентов старшего возраста.

Следует отметить, что динамика уровня глюкозы плазмы натощак на протяжении исследования была достаточно выраженной: от исходного уровня ГПН 9,3 ± 0,9 ммоль/л снижение составило -3,5 ммоль/л через 6 месяцев и -3,9 ммоль/л – через 12 месяцев терапии, что также отражает улучшение гликемического контроля. При этом снижение ГПН и HbA1c не сопровождалось значительным повышением риска гипогликемий. Таким образом, гипогликемии не были барьером для оптимизации инсулинотерапии. Можно сделать вывод о том, что более активная титрация дозы базального инсулина позволит большему числу пациентов достичь своего целевого уровня HbA1c в условиях реальной клинической практики.

При назначении инсулинотерапии нередко у врача возникают опасения по поводу прибавки массы тела. В проведенном исследовании динамика массы тела была незначительной и к 12-му месяцу терапии составила в среднем -0,4 кг (95% ДИ - 0,6 – -0,1), что клинически незначимо. Во всей когорте пациентов исследования АТОС результаты были сходными: динамика массы тела равнялась -0,0 (95% ДИ -0,1 – 0,1) и -0,1 кг (95% ДИ -0,3 – -0,0) через 6 и 12 месяцев соответственно [11].

Одним из наиболее важных аспектов при выборе сахароснижающей терапии, особенно при назначении инсулинотерапии, считается риск гипогликемий. В проведенном исследовании частота симптоматических гипогликемий (уровень гликемии ≤ 3,9 и < 3,0 ммоль/л) была низкой. Тяжелые гипогликемии зарегистрированы



только у 1 (0,07%) и 2 (0,13%) пациентов за 6 и 12 месяцев соответственно. Терапия инсулином Гла-300 сопряжена с меньшим риском гипогликемии по сравнению с инсулином Гла-100. Так, по результатам исследований EDITION 1, 2, 3 за 6 месяцев терапии число подтвержденных или тяжелых гипогликемий в любое время суток равнялось 15,22 на 1 пациента в год в группе терапии инсулином Гла-300 и 17,73 эпизода – в группе терапии инсулином Гла-100 [5–7]. Сходные результаты были в исследовании реальной клинической практики стран Европы – у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию, регистрировали более низкую частоту гипогликемий в группе Гла-300 по сравнению с Гла-100 [14].

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относятся прежде всего неинтервенционный дизайн, отсутствие рандомизации и отсутствие группы сравнения. Ограничением является то, что пациентам проводился контроль глюкозы натощак, но не проводился контроль гликемии в течение дня, в частности постпрандиально. Возможно, недостаточное снижение HbA1c обусловлено не

только медленной титрацией дозы инсулина, но и тем, что у части пациентов сохранялась постпрандиальная гипергликемия. Кроме того, нет информации о том, на какой комбинации ПССП и инсулина Гла-300 были пациенты на протяжении всего периода исследования, в том числе неизвестно, какова была динамика назначения неинсулиновых сахароснижающих препаратов.

Заключение

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в реальной клинической практике назначение инсулина Гла-300 пациентам с СД2, не достигшим целевых значений гликемии на ПССП, сопровождается улучшением гликемического контроля с низким риском гипогликемий. Исходно достаточно высокие значения HbA1c свидетельствуют о возможной отсрочке интенсификации сахароснижающей терапии, в том числе инициации инсулинотерапии, у пациентов с СД2. В целом результаты исследования ATOS в Российской Федерации соответствуют данным об эффективности и безопасности инсулина Гла-300, полученным в ранее проведенных рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование спонсировалось компанией Sanofi (Париж, Франция).

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204–221. doi: 10.14341/DM12759. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. [Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021]. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204–221. Russian. doi: 10.14341/DM12759.]
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10. М.; 2021. doi: 10.14341/DM12802. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. [Standards of specialized diabetes care]. 10th ed. Moscow; 2021. Russian. doi: 10.14341/DM12802.]
- Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37(10):2755–2762. doi: 10.2337/dci14-0991.
- Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235–3243. doi: 10.2337/dci14-0990.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386–394. doi: 10.1111/dom.12438.
- Zhou FL, Ye F, Berhanu P, Gupta VE, Gupta RA, Sung J, Westerbacka J, Bailey TS, Blonde L. Real-world evidence concerning clinical and



- economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1293–1297. doi: 10.1111/dom.13199.
9. Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, Bosnyak Z, Westerman J, Berria R, Jimenez J, Eliasson B, Hramiak I, Bailey T, Meneghini L. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther.* 2019;10(2):617–633. doi: 10.1007/s13300-019-0568-8.
 10. Pfohl M, Jornayvaz FR, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Pegelow K, Seufert J. Effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes after failure of oral therapy in a real-world setting. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(5):759–766. doi: 10.1111/dom.13952.
 11. Galstyan GR, Tirosh A, Vargas-Uricoechea H, Mabunay MA, Coudert M, Naqvi M, Pilorget V, Khan N. Real-World Effectiveness and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL in Insulin-Naïve People with Type 2 Diabetes: the ATOS Study. *Diabetes Ther.* 2022;13(6):1187–1202. doi: 10.1007/s13300-022-01266-4.
 12. Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):439–443. doi: 10.1111/dom.13535.
 13. Pscherer S, Anderten H, Pfohl M, Fritsche A, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Seufert J. Titration of insulin glargine 100 U/mL when added to oral antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: results of the TOP-1 real-world study. *Acta Diabetol.* 2020;57(1):89–99. doi: 10.1007/s00592-019-01383-w.
 14. Escalada J, Bonnet F, Wu J, Bonnemaire M, Gupta S, Cambron-Mellott JM, Nicholls C, Müller-Wieland D. Reduced Hypoglycemia Risk in Type 2 Diabetes Patients Switched to/Initiating Insulin Glargine 300 vs 100 U/ml: A European Real-World Study. *Adv Ther.* 2020;37(9):3863–3877. doi: 10.1007/s12325-020-01436-5.

ATOS study: effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in the real world clinical practice in insulin-naïve type 2 diabetic patients in the Russian Federation

G.R. Galstyan¹

Rationale: Basal insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) is a second-generation basal insulin analogue that has comparable efficacy and lower variability compared to the first generation long-acting insulin analogue glargine 100 U/mL.

Aim: To assess the effectiveness and safety of Gla-300 in insulin-naïve type 2 diabetic patients in the real world practice in Russia.

Materials and methods: ATOS (NCT03703869) was a 12-month, prospective observational international multicenter study. The study included 4422 adults (≥ 18 years) with uncontrolled type 2 diabetes ($\text{HbA1c} > 7$ and $\leq 11\%$) with ≥ 1 oral anti-hyperglycemic drug and for whom the treating physician had decided to add Gla-300. We performed a post-hoc sub-analysis of the study participants recruited in Russia.

Results: The Russian study group included 1493 patients receiving Gla-300. At 6 months, 25.9% of the patients achieved their predefined individualized HbA1c target and 53.3% achieved their HbA1c target at month 12. Their mean (\pm SD) HbA1c level decreased from $9.3 \pm 0.9\%$ at baseline to $7.6 \pm 0.7\%$ and 7.2 ± 0.7 at months 6 and 12.

The incidence of hypoglycemia was generally low; overall, severe hypoglycemia was reported only in 0.07% and 0.13% of the patients at 6 and 12 months. The baseline average daily dose of Gla-300 was 13.2 ± 4.9 Units; it to 23.6 ± 9.1 and 26.0 ± 9.8 Units at months 6 and 12.

Conclusion: In the real world setting, initiation of insulin Gla-300 in type 2 diabetic patients who had been out of their target glucose range with oral hypoglycemic agents is associated with improved glycemic control and low risk of hypoglycemia.

Key words: glucose control, hypoglycemia, insulin analogue, type 2 diabetes, glargine 300 U/ml

For citation: Galstyan GR. ATOS study: effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/mL in the real world clinical practice in insulin-naïve type 2 diabetic patients in the Russian Federation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(3):149–157. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-027.

Received 24 August 2022; revised 31 August 2022; accepted 5 September 2022; published online 14 September 2022

Gagik R. Galstyan – MD, PhD, Professor, Head of Department of Diabetic Foot¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

✉ Ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 644 78 09. E-mail: galstyangagik964@gmail.com

Funding

The study was sponsored by Sanofi France.

Conflict of interests

The author declares no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

¹Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation



Оригинальная статья

Профиль пациентов, направляемых в Московский областной центр остеопороза

Полякова Е.Ю.¹ • Крюкова И.В.¹ • Красулина К.А.¹

Полякова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-0271>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 74 20.
E-mail: polyakova_eu@mail.ru

Крюкова Ирина Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7876-5105>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 631 74 92.
E-mail: kiv200877@yandex.ru

Красулина Ксения Андреевна – ординатор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-930X>.
E-mail: krasulinaka@gmail.com

Обоснование. Прогнозируемое старение населения и увеличение количества больных с остеопорозом определяют необходимость грамотного подхода к выявлению людей с высоким риском переломов, рациональной маршрутизации при проведении инструментальных исследований и своевременного назначения терапии. Предварительная оценка структуры пациентов, которые обращаются в специализированные центры остеопороза, позволит оптимизировать оказание лечебно-диагностической помощи.

Цель – проанализировать профиль пациентов, направляемых на денситометрическое исследование и/или к специалисту Московского областного центра остеопороза, для оптимизации помощи данному контингенту больных в регионе.

Материал и методы. Исследование проведено в Московском областном центре остеопороза на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт всех последовательных пациентов, обратившихся самостоятельно или по направлению на денситометрию и/или консультацию за период с 1 января по 31 декабря 2019 г.

Результаты. В исследование включено 1940 больных в возрасте от 42 до 90 лет. Женщины составили 96,5% (n=1873), средний возраст 65,4±8,5 года; мужчины – 3,5% (n=67), средний возраст 65,6±9,0 года. Пациенты, у которых диагноз остеопороза ранее не был установлен, составили 63,8% (n=1238), и 36,2% (n=702) уже имели данный диагноз. Среди всех больных низкоэнергетические переломы в анамнезе были у 27,8% (n=540). В 88,1% случаев пациенты были направлены эндокринологами или ревматологами. Основной целью обращения было проведение рентгеновской денситометрии и назначение терапии остеопороза (61%).

Медиана риска основных переломов по FRAX в общей группе составила 8,2 [6,9; 13,0] %

(n=1277), у женщин риск был значительно выше, чем у мужчин, – 8,3 [7; 13] и 4,6 [4,2; 7,7] % (p<0,001) соответственно. При оценке минеральной плотности костной ткани по Т-критерию (n=1928) показатель $\geq +0,1$ SD выявлен у 6,6% (n=127), «норма» – у 11,6% (n=224), «остеопения» – у 44,4% (n=856), «остеопороз» – у 37,4% (n=721). По итогам консультации клинический диагноз остеопороза установлен у 53,2% пациентов (n=1032), «другое заболевание» зарегистрировано у 0,3% (n=5), патологии костной ткани не выявлено у 19,2% (n=373), к категории «другое» отнесены 27,3% (n=530). Доля пациентов, которым показано лечение остеопороза, составила 56% (n=1089), из них инициировать терапию рекомендовано 45% (n=489), продолжить прием ранее используемых препаратов – 36,7% (n=400), изменить тактику лечения – 18,3% (n=200).

Заключение. Результаты исследования демонстрируют часто необоснованное направление с целью проведения рентгеновской денситометрии пациентов с низкой вероятностью переломов, что диктует необходимость использования алгоритма FRAX как инструмента скрининга не только «узкими» специалистами, но и врачами первичного звена для диагностики остеопороза и своевременного назначения антиостеопоротической терапии.

Ключевые слова: остеопороз, риск переломов, FRAX, рентгеновская денситометрия, центр остеопороза

Для цитирования: Полякова ЕЮ, Крюкова ИВ, Красулина КА. Профиль пациентов, направляемых в Московский областной центр остеопороза. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):158–169. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-024.

Поступила 12.07.2022; доработана 02.08.2022; принята к публикации 08.08.2022; опубликована онлайн 12.08.2022

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся хрупкостью костей и патологическими переломами вследствие снижения костной массы и нарушения микроархитектоники костной ткани. Выявление людей с высоким риском переломов и назначение им медикаментозной терапии остеопороза направлено на предотвращение его осложнений, способствующих снижению качества жизни, в том числе у пожилых больных [1].

По данным последнего Аудита по оценке состояния проблемы остеопороза [2], население России старело большими темпами, чем предполагалось ранее, и на 2019 г. в Российской Федерации (РФ) уже было зарегистрировано 51,5 млн человек в возрасте старше 50 лет против ожидаемых 48 млн человек на 2020 г. На фоне прогнозируемого снижения общей численности населения РФ к 2035 г. доля людей старше 50 лет увеличится на 9%, а старше 70 лет – на 50% (по сравнению с 2015 г.) [2]. Согласно международным критериям, население считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7%. В настоящее время в РФ 15,8% жителей страны находится в возрасте 65 лет и более, в том числе в Московской области (МО) – 15,1% (<https://rosstat.gov.ru>).

По прогнозам, к 2050 г. в РФ высокий риск переломов будут иметь 50 млн человек (22 млн человек – остеопороз и 28 млн – остеопения), а общее число переломов проксимального отдела бедра (ППОБ) достигнет 160 тыс. случаев в год [2]. При этом общая численность населения снизится до 132 млн человек, и, таким образом, доля лиц с остеопорозом и патологическими переломами прогрессивно увеличится. В РФ каждую минуту происходит 7 переломов позвонков и каждые 5 минут – перелом шейки бедра [3], поэтому важно выявлять пациентов с высоким риском переломов для ранней диагностики остеопороза и своевременного назначения фармакотерапии.

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (англ. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) – количественный метод измерения минеральной плотности кости (МПК), который используется для определения риска переломов, принятия решения о начале терапии и мониторинга эффективности лечения остеопороза. Однако метод DXA не позволяет выявлять всех пациентов с высоким риском переломов, которые могут возникать при показателях T-критерия $\leq -2,5$ SD [4, 5], так как остеопороз является заболеванием, на развитие которого

оказывают влияние многие факторы риска, не зависящие от уровня МПК [6].

По результатам Аудита-2020 обеспеченность DXA-аппаратами в РФ далека от рекомендуемых норм (11 денситометров на 1 млн населения) [7] и в 2019 г. составила 2,9 денситометра на 1 млн населения [2], при этом денситометрия доступна в основном жителям крупных городов [8]. В связи с данными ограничениями массовый популяционный скрининг с использованием DXA экономически нецелесообразен даже в старших возрастных группах, и поэтому необходимо следовать действующим клиническим рекомендациям по остеопорозу, где четко определены критерии отбора пациентов для проведения рентгеновской денситометрии [1].

В Подмоскowie рентгеновские денситометры установлены в головном учреждении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) с 2008 г. и муниципальных лечебно-профилактических учреждениях шести районов области с 2016 г. В настоящее время рентгеновская денситометрия в РФ не входит в систему обязательного медицинского страхования, и только в ряде регионов России, в том числе в МО, возможно проведение данного исследования на бесплатной основе [2, 8]. При этом сегодня в МО рентгеновская денситометрия не выделена в отдельную услугу территориального фонда обязательного медицинского страхования и входит в услугу «прием специалиста», что усложняет маршрутизацию амбулаторных пациентов.

Доступным альтернативным методом прогнозирования риска переломов, включенным в федеральные клинические рекомендации по остеопорозу [1], является алгоритм FRAX (англ. fracture risk assessment tool), позволяющий рассчитывать индивидуальную вероятность переломов (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) [6, 9]. С помощью калькулятора FRAX в процентах рассчитывается 10-летний абсолютный риск основных остеопорозных переломов (ООП), включая ППОБ, позвонков, плечевой кости и предплечья) и отдельно риск ППОБ у женщин в постменопаузе в возрасте ≥ 40 лет и у мужчин ≥ 50 лет с учетом определенных клинических факторов риска [1]. Оценка риска переломов возможна как с учетом показателей минеральной плотности шейки бедренной кости, так и без результатов предварительного денситометрического исследования.

Алгоритм FRAX широко используется в мировой практике, и для каждой



страны разработана своя модель, в том числе и для России. Кроме того, в каждой стране принят свой «порог терапевтического вмешательства», то есть тот уровень риска переломов, при котором необходимо начинать лечение, чтобы предотвратить переломы. Для выявления лиц с высоким риском переломов имеется несколько подходов, основанных на оценке 10-летнего абсолютного риска: 1) фиксированный 20% порог вмешательства (США, Канада); 2) возраст-зависимый усредненный порог, который используется в Великобритании и ряде европейских стран («европейский»), и 3) российский возраст-зависимый порог терапевтического вмешательства с учетом эпидемиологических данных по переломам и показателей смертности населения в стране [10].

Несмотря на активное внедрение алгоритма FRAX в РФ с 2012 г., доля охвата населения старших возрастных групп этим методом остается низкой: на 01.09.2019 количество подсчетов составило 314 381 [2].

Прогнозируемое старение населения и увеличение количества людей с остеопорозом требуют активного участия врачей первичного звена в оказании помощи данным пациентам, что даст возможность специалистам сосредоточиться на дифференциальной диагностике различных форм вторичного остеопороза, выявлении редкой вторичной патологии и случаях непереносимости/неэффективности проводимой терапии.

Таким образом, для оптимизации лечебно-диагностической помощи больным остеопорозом необходим структурный анализ пациентов, которые обращаются для проведения DXA и/или консультации специалиста.

Цель исследования – проанализировать профиль пациентов, направляемых на денситометрическое исследование и/или к специалисту Московского областного центра остеопороза, для оптимизации помощи данному контингенту больных в регионе.

Материал и методы

Исследование проведено в Московском областном центре остеопороза на базе МОНКИ по протоколу, разработанному Российской ассоциацией по остеопорозу. Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт всех последовательных пациентов, которые обращались в МОНКИ самостоятельно или по направлению из медицинских учреждений МО на денситометрию и/или прием к специалисту по остеопорозу за период с 1 января по 31 декабря

2019 г. При этом все пациенты подписывали информированное согласие на использование персональных данных и проведение обследования при оформлении медицинской документации в консультативно-диагностическом центре МОНКИ.

В ходе исследования анализировали следующие параметры:

1) пол;
2) возраст;
3) наличие ранее диагностированного остеопороза;

4) наличие низкоэнергетических переломов (НП) в анамнезе;

5) кем направлен больной: участковым врачом, другим специалистом, в рамках службы профилактики повторных переломов, самостоятельное обращение;

6) цель консультации: денситометрия без консультации специалиста; денситометрия, установление диагноза остеопороза и назначение лечения; установление диагноза остеопороза и назначение лечения при наличии данных денситометрии, выполненной в другом учреждении; дифференциальная диагностика остеопороза с другим заболеванием; коррекция проводимого лечения; плановый визит, назначенный самим специалистом центра остеопороза; цель четко не указана; другое;

7) 10-летний риск ООП по FRAX;

8) 10-летний риск ППОБ по FRAX;

9) результат денситометрии: самый низкий Т-критерий (Z-критерий); зона исследования, в которой получен самый низкий Т-критерий (Z-критерий);

10) диагноз в результате консультации: установлен/подтвержден диагноз остеопороза (соответственно, назначено лечение); диагностировано другое заболевание костной ткани; не выявлена патология костной ткани; установлен другой диагноз;

11) варианты результатов консультации специалиста по лечению остеопороза: рекомендовано начать лечение; продолжить проводившуюся терапию; изменить проводившееся лечение; отмена терапии в связи с отсутствием необходимости; другое (лечение не показано, наблюдение, профилактический прием кальция и витамина D).

Десятилетний индивидуальный риск ООП и ППОБ рассчитывался на консультативном приеме врачом центра остеопороза с помощью российской версии программы FRAX на сайте www.shef.ac.uk/FRAX на основании оценки



клинических факторов риска без учета минеральной плотности шейки бедра тем пациентам, кто не получал лечение остеопороза на момент первичного обращения в МОНИКИ. Для удобства статистического анализа показателя FRAX при оценке результатов использовали фиксированный порог риска переломов и за высокий риск ООП принимали значение $\geq 20\%$, ППОБ – $\geq 3\%$.

Денситометрию проводили всем пациентам методом DXA на аппарате Hologic Discovery A с измерением МПК двух отделов скелета: поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и проксимального отдела бедра, в том числе в шейке бедра, а при наличии показаний – в $\frac{1}{2}$ дистального отдела предплечья. Оценку результатов DXA проводили по T-критерию, и только у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет – по Z-критерию [1]. Рентгеновская денситометрия проводилась одним и тем же коллективом специалистов отдела лучевой диагностики в течение всего анализируемого периода.

Статистический анализ

С помощью программы Microsoft Excel 2016 осуществляли сбор первичных данных исследования, которые были импортированы в пакет программ IBM SPSS Statistics v.23 для операционной системы Windows для дальнейшего статистического анализа с использованием параметрических и непараметрических методов. Описание количественных переменных, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднearифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Количественные переменные, которые отличались от нормального распределения, представлены медианами и межквартильными размахами – 25-й и 75-й перцентили [Me (Q1; Q3)]. Качественные характеристики отражены абсолютными значениями и относительными частотами, выраженными в процентах (n, %). Сравнение количественных признаков в двух группах проводили при помощи критерия Манна – Уитни. Различия количественных переменных в трех и более группах оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Апостериорные попарные сравнения были выполнены с использованием критерия Данна с поправкой Бонферрони. Сравнение качественных признаков проводили с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Характеристика выборки

В исследование включено 1940 человек в возрасте от 42 до 90 лет. Женщины составили 96,5% (n = 1873), средний возраст $65,4 \pm 8,5$ года; мужчины – 3,5% (n = 67), средний возраст $65,6 \pm 9,0$ года.

Пациенты, у которых на момент обращения диагноз остеопороза не был установлен, составили 63,8% (n = 1238), и 36,2% (n = 702) уже имели данный диагноз. У пациентов без диагноза остеопороза медиана значений T-критерия, 10-летнего риска ООП и ППОБ составили $-1,6 [-2,4; -0,9]$ SD, $8 [6,8; 11]$ % и $0,7 [0,3; 1,7]$ % против $-2,6 [-3,1; -2,1]$ SD, $18 [15; 22]$ % и $3,7 [2,2; 5,9]$ % в группе с установленным диагнозом остеопороза. Как видно, пациенты, которые уже наблюдались с диагнозом остеопороза, имели не только более высокие показатели FRAX, но и более низкую костную плотность, что подтверждает наличие у них высокой вероятности переломов.

Низкоэнергетические переломы

Среди пациентов, обратившихся в центр остеопороза, НП в анамнезе были у 27,8% (n = 540), и 72,2% (n = 1400) не имели истории переломов. Важно отметить, что несмотря на наличие переломов в 31,3% случаев (n = 169), диагноз остеопороза не был установлен до обращения в МОНИКИ. У всех нативных пациентов был проведен расчет FRAX: у 45% (n = 242) в группе с наличием НП и 74% (n = 1035) без истории переломов. У лиц с НП в анамнезе величина FRAX была ожидаемо выше (Me 10-летнего риска ООП и ППОБ – $18 [15; 21]$ % и $3,3 [2,1; 5,5]$ %), чем в группе пациентов без переломов (Me 10-летнего риска ООП и ППОБ – $7,7 [6,6; 9,2]$ % и $0,6 [0,3; 1,3]$ %). Медиана значений T-критерия исследуемых отделов скелета у лиц с НП составила $-2,7 [-3,3; -1,9]$ SD, а в группе без переломов $-1,5 [-2,3; -0,8]$ SD. Следует отметить, что в группе с НП практически половина больных не получала антиостеопоротическую терапию, и пациенты были направлены на DXA с целью подтверждения диагноза.

В связи с тем что оценка МПК по Z-критерию проводилась лишь у небольшого количества больных, они были исключены из общего анализа результатов рентгеновской денситометрии.

По результатам DXA у лиц с НП значимо чаще регистрировался остеопороз по сравнению с пациентами без переломов и реже выявлялись как нормальные значения МПК, так и остеопения (табл. 1). Однако диагноз остеопороза не устанавливается только на основании денситометрических показателей, и в нашем

**Таблица 1.** Уровень минеральной плотности кости у пациентов с наличием и отсутствием переломов

Уровень МПК, Т-критерий, SD	НП, n (%), n=540	Отсутствие НП, n (%), n=1388	Значение p
≥ +0,1	5 (1)	122 (8,8)	0,0001
Норма	13 (2,4)	211 (15,2)	0,0001
Остеопения	201(37,2)	655 (47,2)	0,0001
Остеопороз	321 (59,4)	400 (28,8)	0,0001

МПК – минеральная плотность кости, НП – низкоэнергетический перелом

исследовании 40,6% пациентов с переломами в анамнезе имели значения Т-критерия выше $-2,5$ SD. Наличие в анамнезе НП предопределяет назначение лечения без предварительного проведения DXA, и исследование костной плотности в данном случае рекомендуется только с целью дальнейшего мониторинга эффективности терапии остеопороза [1].

Кем и с какой целью направлены пациенты

В большинстве случаев (88,1%) на консультацию к врачу центра остеопороза и/или денситометрию пациенты были направлены «другими специалистами», а именно эндокринологами или ревматологами МО, всего 2 человека (0,1%) направлены участковым терапевтом и 11,8% обратились самостоятельно. К сожалению, в настоящее время в МО нет службы профилактики повторных переломов, в связи с чем таких направлений не было.

Основной целью направления было проведение DXA и назначение лечения остеопороза, что составило 61%, только диагностика остеопороза – 2,5%, плановый визит к специалисту МОНИКИ и коррекция назначенной терапии – 33%, цель не была четко указана в 3,1%, другие цели составили 0,4%.

Таким образом, более чем у половины пациентов причиной обращения было получение направления на рентгеновскую денситометрию, что нецелесообразно с точки зрения использования времени врача, консультирующего в центре остеопороза. Незначительное количество пациентов, направленных терапевтами, говорит о низкой вовлеченности врачей первичного звена в работу по выявлению лиц с высокой вероятностью переломов.

Результаты расчета FRAX

Десятилетний риск по FRAX рассчитывался у пациентов, которые не получали лечение

остеопороза на момент первичного обращения (n=1277, из них женщин 1224, мужчин – 53). В общей группе медиана 10-летней вероятности ООП составила 8,2 [6,9; 13,0] % и ППОБ – 0,8 [0,4; 2,0] %. У женщин показатели 10-летнего риска ООП были значимо выше, чем у мужчин, – 8,3 [7; 13] % и 4,6 [4,2; 7,7] % (p<0,001) соответственно.

В обследованной когорте у женщин отмечалось увеличение риска ООП с возрастом (рис. 1). Так, медиана 10-летнего риска ООП в группе моложе 50 лет составила 6,1 [5,5; 7,4] %, что было самым низким показателем среди женщин. Для других возрастов Ме 10-летней вероятности переломов была следующей: 50–59 лет – 7,3 [6,5; 9,7] %, 60–69 лет – 8,3 [7,2; 13] %, 70–79 лет – 9,5 [7,7; 15] % и для возраста ≥80 лет – 12 [8,4; 18] %. В возрастной группе 50–59 лет 10-летняя вероятность ООП была значимо меньше, чем в группах 60–69, 70–79 и ≥80 лет (p<0,001). Не обнаружено различий в риске ООП между группами 60–69 и 70–79 лет (p=0,12), но в группе ≥80 лет этот риск был существенно выше, чем у женщин в возрасте 60–69 лет (p<0,001) и 70–79 лет (p=0,03). Минимальные значения 10-летней вероятности ППОБ наблюдались у женщин в возрасте 50–59 лет (Ме 0,4 [0,2; 0,9] %), а наиболее высокие – в возрасте ≥80 лет (Ме 3,3 [1,9; 5,9] %, p<0,001).

Наши результаты, свидетельствующие о более высокой вероятности ООП у пожилых женщин, аналогичны данным ранее проведенных эпидемиологических исследований, которые показали, что риск переломов у женщин

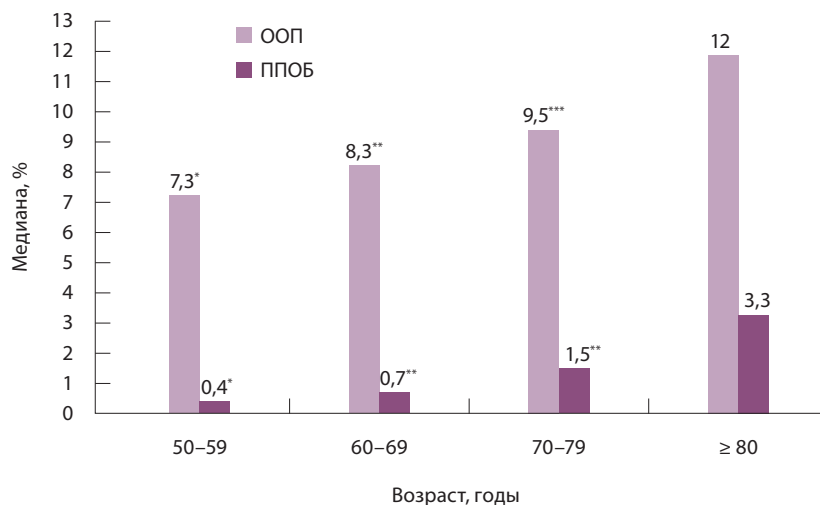


Рис. 1. Медиана FRAX у женщин различных возрастных групп; ООП – основные остеопорозные переломы, ППОБ – переломы проксимального отдела бедра; * p<0,001 по сравнению с группами 60–69, 70–79 и 80 лет и старше; ** p<0,001 по сравнению с группой 80 лет и старше; *** p=0,03 по сравнению с группой 80 лет и старше

**Таблица 2.** Показатель Т-критерия в зависимости от уровня риска переломов

Десятилетний риск ООП, %	Количество пациентов, n (%)	Т-критерий, Ме [Q1; Q3]
< 10	829 (65,4)	-1,3 [-1,9; -0,6]*
10–19	346 (27,3)	-2,6 [-3,1; -2,0]
20–29	76 (6)	-2,9 [-3,5; -2,4]
≥ 30	17 (1,3)	-3,6 [-4,1; -2,1]

ООП – основные остеопорозные переломы

*p < 0,001 по сравнению с группами риска 10–19%, 20–29% и ≥ 30%

постепенно увеличивается с возрастом, при этом у мужчин увеличение риска ООП было менее выраженным [11–13]. Число женщин с высоким риском ООП (> 20%) также увеличивалось с возрастом: 50–59 лет – 3,7%, 60–69 лет – 5,9%, 70–79 лет – 13,7% и ≥ 80 лет – 18,2%, что ожидаемо, так как возраст является одним из ассоциированных с остеопорозом и переломами значимых факторов. Кроме того, с возрастом происходит накопление факторов риска, и каждый вносит свой вклад в результат расчета FRAX.

В связи с малочисленностью выборки мужчин (n=67) деление их по аналогичным возрастным группам было нецелесообразным, и анализ 10-летней вероятности ООП и ППОБ был проведен для возрастов 50–69 и ≥ 70 лет. Значимых различий риска ООП между возрастными группами выявлено не было – Ме 4,60 [4,2; 8,1] % против Ме 4,65 [4,1; 5,9] % (p=0,59), в то же время риск ППОБ увеличился – 0,4 [0,3; 0,7] % и 1,05 [0,8; 1,7] % (p=0,002) соответственно.

В нашем исследовании 10-летний риск ООП < 20% выявлен у 92,7% и риск ППОБ < 3% – у 84,3% человек. Соответственно, риск ООП > 20% был у 7,3% и ППОБ > 3% – у 15,7% пациентов (табл. 2). Для детального анализа группа низкого риска ООП < 20% была разделена на две подгруппы: пациенты с риском < 10%, которые составили большинство – 65,4%, и пациенты с риском 10–19% – 27,3%. В группе риска > 20% (n=93) пациенты с риском ООП 20–29% составили 6% и ≥ 30% – 1,3%.

Как оказалось, если применить фиксированный порог вмешательства на нашей выборке, практически все пациенты имели низкий риск переломов. Вероятно, врачи МО не используют алгоритм FRAX, и это предопределяет значительный поток больных в центр остеопороза, имеющих низкий риск переломов, в то время как исходный расчет вероятности переломов позволяет направить на DXA и/или

специализированный прием большее число пациентов с высоким прогностическим риском ООП.

В своей работе О.А. Никитинская и Н.В. Торопцова [10] показали, что российский возраст-зависимый порог терапевтического вмешательства является оптимальным способом для принятия решения о начале терапии остеопороза на основании оценки 10-летнего абсолютного риска перелома по FRAX. В то же время в клинической практике использование показателя фиксированного порога может быть более удобным с точки зрения как сокращения времени, затраченного врачом для решения вопроса об инициации терапии, особенно на амбулаторном приеме, так и доступности объяснения пациенту необходимости лечения или только динамического наблюдения [10, 14].

Нами также проведен анализ значений наименьшего Т-критерия (n=1268) в зависимости от уровня риска переломов. В группе с низким риском ООП (< 20%) Ме значений Т-критерия составила -1,6 [-2,5; -0,8] SD, в то время как при 20–29% Ме была -2,9 [-3,5; -2,4] SD и ≥ 30% – Ме -3,6 [-4,1; -2,1] SD. Ме значений Т-критерия при уровне риска < 10% была -1,3 [-1,9; -0,6] SD, а при риске 10–19% Ме составила -2,6 [-3,1; -2,0] SD (см. табл. 2). При 10-летней вероятности риска ППОБ < 3% Ме Т-критерия составила -1,5 [-2,2; -0,8] SD, а при риске > 3% она была -2,9 [-3,5; -2,3] SD.

В группе риска 10–19% Ме Т-критерия соответствовала остеопорозу, в связи с чем был проведен анализ МПК в каждой подгруппе (табл. 3). Наибольшее число пациентов с нормальными показателями МПК выявлено в группе риска < 10% – 37,6% (p < 0,001). В группах с 10-летним риском ООП 10–19 и 20–29% лица

Таблица 3. Уровень минеральной плотности кости в зависимости от риска переломов

Десятилетний риск ООП, %	МПК по Т-критерию, n (%)		
	норма	остеопения	остеопороз
< 10	312 (37,6)*	424 (51,2)*.***	93 (11,2)*
10–19	12 (3,5)	130 (37,6)***	204 (59)**
20–29	1 (1,3)	19 (25)***	56 (73,7)
≥ 30	0	6 (35,3)	11 (64,7)

МПК – минеральная плотность кости, ООП – основные остеопорозные переломы

* p < 0,001 по сравнению с группами 10–19, 20–29 и ≥ 30%

** p < 0,02 по сравнению с группой 20–29%

*** p = 0,0001 (остеопения по сравнению с остеопорозом в каждой группе риска)

с «нормой» составили 3,5 и 1,3%, а в группе риска $\geq 30\%$ значений Т-критерия в пределах нормы обнаружено не было. Количество пациентов с остеопенией также было максимальным в группе риска $< 10\%$ – 51,2%, в то же время остеопороз здесь выявлялся значительно реже, чем в других группах – 11,2% ($p < 0,001$). Интересно, что в группе с риском переломов 10–19% при DXA в 59% случаев был обнаружен остеопороз, что значимо больше, чем в группе риска $< 10\%$ ($p < 0,001$). Найдено различие в частоте остеопороза между группами риска 10–19 и 20–29% ($p = 0,02$), при этом разницы с группой $\geq 30\%$ не было ($p = 0,82$). Как видно из табл. 2, в группах с риском ООП 20–29 и $\geq 30\%$ остеопения и остеопороз выявлялись с сопоставимой частотой ($p = 0,57$ и $p = 0,65$ соответственно). Оценка показателей МПК в каждой из подгрупп показала, что у пациентов с риском переломов $< 10\%$ остеопения регистрировалась чаще, чем остеопороз ($p < 0,001$), а в группах с риском ООП 10–19 и 20–29% остеопения выявлялась реже ($p < 0,001$). Отметим, что в группе риска $\geq 30\%$ разницы в частоте выявления остеопения и остеопороза не было ($p = 0,17$).

Таким образом, с увеличением 10-летней вероятности риска ООП количество пациентов с нормальной МПК уменьшалось, с «osteопенией» не менялось, а с показателями Т-критерия в зоне «osteопороза» – ожидаемо увеличивалось. Данный анализ показал, что направление на DXA лиц, имеющих риск переломов по FRAX менее 10%, неоправдан, а пациенты с риском ООП 10–19%, у которых обнаружен «osteопороз» по денситометрическим критериям, возможно, недостаточно обследованы для выявления причин низкой МПК. Однако в нашем исследовании не предусматривалась детализация факторов риска, поэтому сложно определить, какие из них оказали негативное влияние на состояние костной ткани.

Результаты рентгеновской денситометрии

В нашем исследовании среди пациентов, которым оценка показателей МПК проводилась по Т-критерию ($n = 1928$), МПК $\geq +0,1$ SD выявлена у 6,6% ($n = 127$), нормальные значения Т-критерия – у 11,6% ($n = 224$), «osteопения» – у 44,4% ($n = 856$) и «osteопороз» – у 37,4% ($n = 721$) (рис. 2). При этом в позвоночнике «osteопороз» диагностирован в 46% случаев и в шейке бедра – в 16,3%; «osteопения» выявлялась в 41,4 и 52% соответственно. Показатели МПК в пределах нормальных значений в позвоночнике

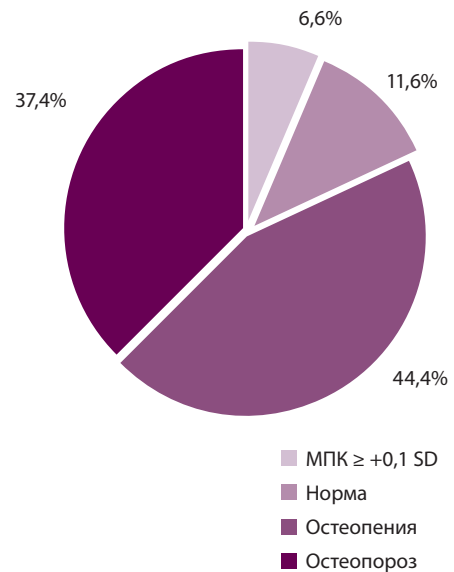


Рис. 2. Оценка результатов денситометрии (Т-критерий; $n = 1928$)

были у 12,6% и в шейке бедра у 31,7% больных, из них значения Т-критерия $\geq +0,1$ SD имели в поясничном отделе 44,1% и шейке бедра – 28,7% пациентов. В 1/3 предплечья наименьшее значение Т-критерия зарегистрировано только у 9 человек: «osteопения» – 22% ($n = 2$) и «osteопороз» – 77,8% ($n = 7$).

Двенадцати пациентам оценка МПК проводилась по Z-критерию, из них у двоих костная плотность была ниже $-2,0$ SD, что классифицировалось как МПК «ниже ожидаемых значений для возраста», у остальных значения Z-критерия были выше $-2,0$ SD, то есть «в пределах возрастной нормы» [1]. Средний возраст данных пациентов составил $44,8 \pm 2,0$ года; Ме значений Z-критерия, 10-летней вероятности риска ООП и ППОБ составили $-1,25$ [$-3,0; 0,4$] SD, 5,5 [4,1; 8,4] % и 0,20 [0,10; 0,90] % соответственно.

При проведении рентгеновской денситометрии на показатели МПК могут оказывать влияние различные артефакты, в том числе и дегенеративные изменения тел позвонков и области тазобедренного сустава, которые часто диагностируются, особенно у людей пожилого возраста, и могут приводить к «ложноположительным» результатам DXA [15]. Поэтому для получения достоверных результатов уровня костной плотности при DXA-сканировании необходимо заранее исключить дегенеративные заболевания с помощью других методов лучевой диагностики (рентгенографии, магнитно-резонансной и компьютерной томографии).



По результатам DXA значения Т-критерия $\leq -2,5$ SD в поясничном отделе позвоночника выявлены менее чем в половине случаев, а в шейке бедра этот показатель встречался еще реже. Таким образом, если ориентироваться на показатели МПК и принимать решение о начале терапии только на основании Т-критерия, без учета других факторов риска, можно пропустить пациентов, которые в будущем перенесут патологические переломы. В своей работе по анализу данных исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) J.A. Kanis и соавт. показали, что средний 10-летний риск ООП у пациентов с Т-критерием в зоне остеопороза составлял 17,3%, что существенно ниже, чем у пациентов, перенесших переломы, – 19% [16, 17]. В российском исследовании были получены сходные результаты – 16,6 и 19,1% соответственно, что подтверждает выводы о том, что Т-критерий ниже $-2,5$ SD является диагностическим порогом, но не во всех случаях интервенционным, поэтому выявление высокого риска переломов не может ограничиваться только проведением DXA [14].

Нами также проанализирована группа пациентов без переломов с Т-критерием $\leq -2,5$ SD ($n = 221$) с рассчитанной величиной FRAX и получили следующие данные: Ме 10-летней вероятности ООП здесь составила 11 [8,9; 13] %, что ниже, чем в группе с переломами, – 18 [15; 21] %. Пациенты без переломов с показателем FRAX менее 20%, возможно, не имели клинических факторов риска, и Т-критерий ниже $-2,5$ SD был находкой при проведении DXA. Интересно, что у 8 человек вероятность ООП была $> 20\%$, однако данным пациентам не инициировалась терапия остеопороза до консультации в МОНКИИ.

Диагноз по итогам консультации

Клинический диагноз устанавливался специалистом центра остеопороза на основании данных анамнеза, в том числе с учетом показателей FRAX, и необходимых инструментальных и лабораторных исследований [1]. Из всех обследованных диагноз остеопороза был подтвержден у 53,2% пациентов ($n = 1032$), другое заболевание – у 0,3% (миеломная болезнь, $n = 5$), патологии костной ткани не было выявлено у 19,2% ($n = 373$) и к категории «другое» отнесены 27,3% ($n = 530$): остеопения, первичный гиперпаратиреоз, ревматоидный артрит (рис. 3). Среди впервые обратившихся за консультацией пациентов остеопороз был диагностирован у 32,3%, другое заболевание скелета – у 0,2%, отсутствие снижения костной

плотности – у 29% и остеопения – у 38,5%, тогда как в группе пациентов с диагнозом остеопороза в анамнезе – у 90,2, 0,4, 1 и 8,4% соответственно. При этом число лиц с переломами в группе наблюдавшихся по поводу остеопороза составило 52,8 против 13,7% больных без диагноза остеопороза в анамнезе.

У пациентов с высокой 10-летней вероятностью ООП ($> 20\%$) и ППОБ ($> 3\%$) клинический диагноз остеопороза был подтвержден в 100% случаев, а у лиц с риском ООП $< 20\%$ и ППОБ $< 3\%$ эти цифры были ожидаемо ниже и составили 32,8 и 27%.

Среди женщин диагноз остеопороза подтвержден в 54% случаев, из них в возрастной группе до 50 лет – у 22,2%, в возрасте 50–64 лет – у 47,4% и 65 лет и старше – у 60,8%.

В небольшой выборке мужчин диагноз остеопороза установлен в 28,4% случаев, из них 1 пациент (5,3%) был моложе 50 лет, пациенты возрастной группы 50–69 лет составили 68,4% и ≥ 70 лет – 26,3%. Надо отметить, что у 13 человек были переломы в анамнезе, из них у 9 в возрасте до 70 лет (69,2%). Лечение остеопороза у пациентов с НП было назначено только в 38,5% случаев ($n = 5$). Ме значений Т-критерия в возрасте 50–69 лет составила $-1,3$ [$-2,5$; $-0,20$] SD, а в группе 70 лет и старше $-1,5$ [$-1,9$; $-0,8$] SD. Высокий риск ООП ($> 20\%$) выявлен у одного мужчины, и у двоих риск ООП был 10–19%.

Как среди впервые обратившихся за консультацией, так и в группе больных с ранее установленным диагнозом остеопороза выявлялось

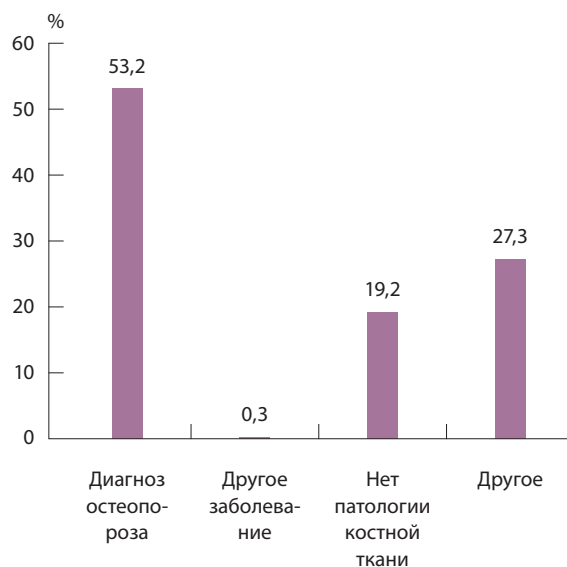


Рис. 3. Диагноз, установленный в результате консультации в центре остеопороза

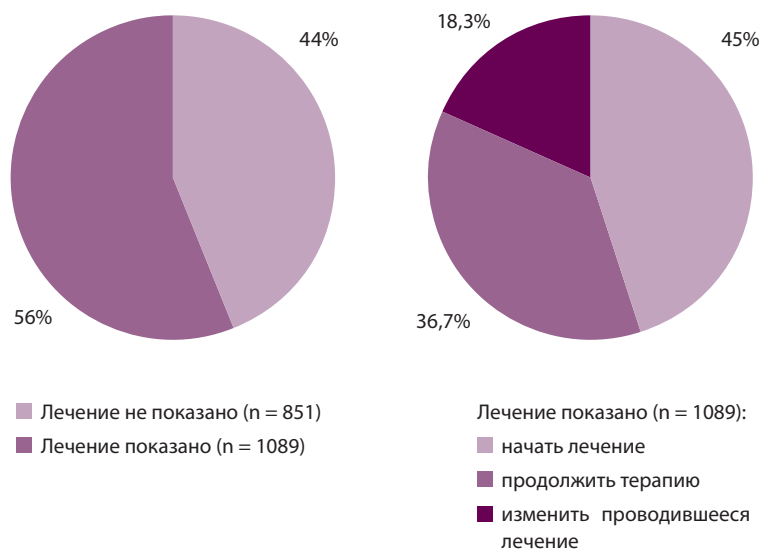


Рис. 4. Варианты рекомендаций по назначению лечения остеопороза по результатам консультации

крайне мало лиц с другой патологией костной ткани, из чего следует, что пациентов не направляют для проведения дифференциальной диагностики, в том числе вторичного остеопороза, и при подозрении на редкие заболевания костной ткани. В группе впервые обратившихся пациентов только в трети случаев установлен диагноз остеопороза, при этом столько же пациентов не имели костной патологии, что говорит о необоснованности направлений. Применение алгоритма FRAX в клинической работе позволяет быстро и эффективно выявлять пациентов с высоким риском переломов и при этом оптимально использовать возможности метода DXA, избегая проведения необоснованных исследований, которые не несут полезной информации для врача и пациента. По результатам нашего исследования именно у пациентов с высоким риском переломов остеопороз выявлялся в 100% случаев.

Кроме того, наши результаты демонстрируют, что у мужчин переломы чаще встречаются в более молодом возрасте, когда следует внимательно исключать вторичные причины остеопороза. Небольшое количество мужчин в нашей выборке говорит о том, что, вероятно, в МО проблеме остеопороза у мужчин уделяется недостаточно внимания.

Результаты консультации по назначению лечения остеопороза

Число пациентов, которым показано терапевтическое вмешательство, составило 56% (n = 1089),

из них инициировать терапию было рекомендовано 45% (n = 489), продолжить прием ранее используемых препаратов – 36,7% (n = 400), изменить тактику лечения – 18,3% (n = 200) (рис. 4). В том числе антирезорбтивная терапия назначалась при установленной костной форме первичного гиперпаратиреоза или пациентам, получающим ингибиторы ароматазы по поводу рака молочной железы с целью профилактики потерь МПК (n = 57).

Показаний к назначению терапии остеопороза не было в 44% случаев (n = 851), из них 2% (n = 36) составили лица, которым терапия отменена в связи с отсутствием необходимости. У пациентов, которым не было назначено лечение остеопороза, Me 10-летнего риска ООП составила 7,2 [6,3; 8,2] % и ППОБ – 0,4 [0,2; 0,8] %, при этом у больных, которые получали терапию остеопороза, Me риска ООП была 14 [11; 19] % и ППОБ 2,3 [1,3; 4] % (p < 0,001). Me показателей T-критерия также различалась – у пациентов без показаний к лечению она составила -1,2 [-1,7; -0,6] SD, а при назначении терапии -2,7 [-3,1; -2,2] SD (p < 0,001).

Доля пациентов старшего возраста, получающих терапию остеопороза, была больше, чем в группе без лечения. По нашему мнению, это связано с возрастным увеличением риска по FRAX как ООП, так и ППОБ у женщин. Разницы в возрастной категории 60–69 лет между группами выявлено не было (p = 0,74), при этом пациентов моложе 50 лет и в возрасте 50–59 лет, не получающих терапию остеопороза, было существенно больше, чем в группе лечения (табл. 4).

В группе, где было показано лечение остеопороза, показатели МПК в пределах «нормы» встречались в 1,3% случаев, «остеопения» – в 32,3%, «остеопороз» – в 66,4%. Среди пациентов, которые не нуждались в терапии, нормальные значения МПК выявлены у 40,4%,

Таблица 4. Распределение пациентов по возрасту в группах в зависимости от необходимости назначения лечения остеопороза

Возраст, годы	Лечение показано, n (%), n = 1089	Лечение не показано, n (%), n = 851	Значение p
< 50	10 (0,9)	27 (3,2)	0,0006
50–59	210 (19,3)	247 (29)	0,000
60–69	489 (44,9)	375 (44)	0,74
70–79	291 (26,7)	161 (19)	0,0001
≥ 80	89 (8,2)	41 (4,8)	0,004



Таблица 5. Уровень минеральной плотности кости у пациентов в зависимости от необходимости назначения лечения остеопороза

Уровень МПК	Лечение показано, n (%), n = 1089	Лечение не показано, n (%), n = 851	Значение p
Норма	14 (1,3)	344 (40,4)	< 0,001
Остеопения	352 (32,3)	507 (59,6)	
Остеопороз	723 (66,4)	0	

МПК – минеральная плотность кости

«остеопения» у 59,6%, и ни у кого не был обнаружен «остеопороз» (табл. 5).

Таким образом, у 44% пациентов не было показаний к лечению, и следует отметить, что в этой группе не выявлено показателей МПК $\leq -2,5$ SD, что говорит о необоснованности направлений данных пациентов на консультацию в центр остеопороза и рентгеновскую денситометрию.

Преимущество нашего исследования – объемная выборка всех последовательных пациентов, которым на одной клинической базе в течение календарного года была выполнена рентгеновская денситометрия, что наглядно представило контингент больных, обращающихся в областной центр остеопороза.

Проведенное исследование также имело ряд ограничений, главным из которых следует признать его одноцентровой характер, что позволило проанализировать профиль пациентов в центре остеопороза только в отдельно взятом регионе. Другое существенное ограничение наблюдения – небольшая выборка мужчин, особенно старшей возрастной группы.

Заключение

Анализ обращений в областной центр остеопороза позволяет сделать вывод о недостаточно

активном использовании алгоритма FRAX врачами МО в повседневной практике, что приводит к неоправданному проведению DXA у большого числа пациентов с отсутствием факторов риска и/или с низким риском ООП. Важно еще раз подчеркнуть, что полученные результаты демонстрируют необходимость детального обследования пациентов с вероятностью ООП 10–19%, а при риске менее 10% проведение рентгеновской денситометрии нецелесообразно. Рентгеновская денситометрия не является методом массового скрининга остеопороза в нашей стране, и поэтому важно выделять пациентов, которые действительно нуждаются в оценке МПК. В конечном итоге показания для проведения DXA определяются величиной риска по FRAX. При этом пациентам, перенесшим переломы, лечение должно назначаться независимо от доступности рентгеновской денситометрии и/или результатов исследования.

Использование алгоритма FRAX как инструмента скрининга при диагностике остеопороза дает возможность выявлять пациентов с высоким прогностическим риском ООП, по показаниям направлять на рентгеновскую денситометрию, а также своевременно назначать патогенетическую терапию. В случае отсутствия интернет-ресурсов на рабочем месте в клинической практике для определения 10-летней вероятности переломов можно использовать бумажную версию калькулятора FRAX.

Кроме того, в МО назрела необходимость вывести рентгеновскую денситометрию в отдельную услугу территориального фонда обязательного медицинского страхования, что упростит маршрутизацию пациентов и позволит специалистам центра остеопороза сосредоточиться на более сложных с диагностической точки зрения ситуациях, а также осуществлять назначение и, в случаях непереносимости или неэффективности, коррекцию терапии остеопороза. [Ⓔ]

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Е.Ю. Полякова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; И.В. Крюкова – концепция и дизайн исследования, обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта

текста рукописи; К.А. Красулина – статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность д-ру мед. наук, профессору кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президенту Российской ассоциации по остеопорозу О.М. Лесняк и канд. мед. наук, врачу-ревматологу, заместителю главного врача по клинико-экспертной работе СПб ГБУЗ «КРБ № 25» Е.Н. Гладковой за участие в разработке протокола исследования.



Литература / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации. Остеопороз [Интернет]. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4. [Ministry of Health of the Russian Federation. Index for clinical guidelines. Clinical Guidelines. Osteoporosis [Internet]. 2021. Russian. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4.]
2. Российская ассоциация по остеопорозу. Аудит состояния проблемы остеопороза 2020 [Интернет]. 10.02.2022. Доступно на: <https://osteoporosis-russia.ru/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoz-2020>. [Russian Association of Osteoporosis. Audit of the state of the osteoporosis problem in 2020 [Internet]. 2022 Feb 10. Russian. Available from: <https://osteoporosis-russia.ru/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoz-2020>.]
3. Международный фонд остеопороза. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 [Интернет]. Доступно на: https://www.osteoporosis.foundation/sites/IOFbonehealth/files/2019-06/2010_Eastern_European_Central_Asian_Audit_Russian.pdf. [International Osteoporosis Foundation. Audit of the state of the osteoporosis problem in the countries of Eastern Europe and Central Asia in 2010 [Internet]. Russian. Available from: https://www.osteoporosis.foundation/sites/IOFbonehealth/files/2019-06/2010_Eastern_European_Central_Asian_Audit_Russian.pdf.]
4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
5. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, Hochberg MC, Vogt MT, Orwoll ES; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2787–2793. doi: 10.1210/jc.2004-1568.
6. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey EV; Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2011;22(9):2395–2411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z.
7. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int*. 2005;16(3):229–238. doi: 10.1007/s00198-004-1811-2.
8. Lesnyak O, Bilezikian JP, Zakroyeva A; Working Group for the Audit on Burden of Osteoporosis in Eurasian Region. Report on the Audit on Burden of Osteoporosis in Eight Countries of the Eurasian Region: Armenia, Belarus, Georgia, Moldova, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, the Russian Federation, and Uzbekistan. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):175. doi: 10.1007/s11657-020-00836-y.
9. FRAX®. Инструмент оценки риска перелома [Интернет]. Доступно на: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>. [FRAX®. Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=en>.]
10. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Течение остеопороза: стратификация риска переломов. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):4–9. doi: 10.14341/oste09620. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV. [Progress of osteoporosis: stratification of fracture risk]. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(1):4–9. Russian. doi: 10.14341/oste09620.]
11. Лесняк ОМ, Ершова ОБ, Белова КЮ, Гладкова ЕН, Синицына ОС, Ганерт ОА, Романова МА, Ходырев ВН, Йоханссон Х, Макклоски Е, Кэнис ДА. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российской модель FRAX. *Остеопороз и остеопатии*. 2014;17(3):3–8. doi: 10.14341/oste021433-8. [Lesnyak OM, Yershova OB, Belova KYu, Gladkova EN, Sinitsyna OS, Ganert OA, Romanova MA, Hodyrev VN, Johanson H, McCloskey E, Kanis JA. [Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the Russian model of FRAX]. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2014;17(3):3–8. Russian. doi: 10.14341/oste021433-8.]
12. Скрипникова ИА, Гурьев АВ, Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Гагагонова ТМ, Ефанов АЮ, Ильин ВА, Кулакова НВ, Недогода СВ, Романчук СА, Бойцов СА. Распространенность основных факторов риска остеопороза и оценка 10-летней вероятности переломов с помощью FRAX® у городского населения различных климато-географических ареалов РФ. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):30–31. doi: 10.14341/oste0216230-31. [Skrpnikova IA, Gur'ev AV, Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Efanov AYU, Il'in VA, Kulakova NV, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Boytsov SA. [The prevalence of major risk factors for osteoporosis and estimation of 10-year probability of fractures using FRAX® in urban populations from different climatic and geographical areas of the Russian Federation]. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):30–31. Russian. doi: 10.14341/oste0216230-31.]
13. Никитинская ОА, Торопцова НВ. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX в популяционных выборках 5 регионов России. *Медицинский Совет*. 2017;(15):103–107. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107. [Nikitinskaya OA, Toropectsova NV. [Assessment of 10-year probability of osteoporotic fractures with the Russian model of FRAX® in a population-based sample 5 regions of Russia. *Medical Council*. 2017;(15):103–107. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107.]
14. Лесняк ОМ, Гладкова ЕН, Ершова ОБ, Скрипникова ИА, Аношенкова ОН, Ахвердян ЮР, Белова КЮ, Белоусова ИБ, Большакова ЕВ, Древаль АВ, Заводовский БВ, Ильин МВ, Косматова ОВ, Крюкова ИВ, Латфуллин АА, Лейкаускене ЕА, Леонова НВ, Максимова ЮВ, Мягкова МА, Новиков ВЕ, Нуриев АР, Полякова ЕЮ, Полякова ЮВ, Сивордова ЛЕ, Тавлуев ВА, Шавалиева ЛР. Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как? *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):626–635. doi: 10.14412/1995-4484-2019-626-635. [Lesnyak OM, Gladkova EN, Ershova OB, Skripnikova IA, Anoshenkova ON, Akhverdyan YuR, Belova KYu, Belousova IB, Bolshakova EV, Dreval AV, Zavadovsky BV, Ilyin MV, Kosmatova OV, Kryukova LV, Latfullin AA, Leikauskene EA, Leonova NV, Maksimova YuV, Myagkova MA, Novikov VE, Nuriev AR, Polyakova EYu, Polyakova YuV, Sivordova LE, Tavluiev VA, Shavaliyeva LR. [The ten-year probability of fractures with the FRAX tool: which threshold for intervention to be used and how?]. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):626–635. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2019-626-635.]
15. Скрипникова ИА, Щеплягина ЛА, Новиков ВЕ, Косматова ОВ, Абирова АС. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. Второе изд., доп. М.: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России; 2015. 36 с. [Skrpnikova IA, Shcheplyagina LA, Novikov VE, Kosmatova OV, Abirova AS. [The possibilities of bone X-ray densitometry in clinical practice: guidelines]. 2nd ed., revised. Moscow: State Scientific and Research Center for Preventive Medicine; 2015. 36 p. Russian.]
16. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137–1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
17. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, Johanson H, Leslie WD. Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2015;30(10):1747–1753. doi: 10.1002/jbmr.2531.



The profile of patients referred to the Moscow Regional Osteoporosis centre

E.Yu. Polyakova¹ • I.V. Kryukova¹ • K.A. Krasulina¹

Background: The expected ageing of the population and the increase in the number of patients with osteoporosis require a correct approach to identification of individuals with a high fracture risk, to their rational routing for the work-up and timely prescription of therapy. A preliminary analysis of characteristics of patients referred to specialized osteoporosis centers may help to optimize medical care for these patients.

Aim: To analyze the profile of patients referred for densitometry and/or to an osteoporosis specialist at the Moscow Regional Osteoporosis Centre in order to optimize care for this patient population in the region.

Materials and methods: The study was performed in the Moscow Regional Osteoporosis Centre located in Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). We retrospectively analyzed medical files of all consecutive outpatients attending the center at their own or with a referral for densitometry and/or specialist consultation January 1 to December 31, 2019.

Results: The study included 1940 patients aged 42 to 90 years, with 96.5% (n=1873) being female, with the mean age of 65.4 ± 8.5 years; males accounted for 3.5% (n=67), their mean age was 65.6 ± 9.0 years. Patients who had not previously been diagnosed with osteoporosis accounted for 63.8% (n=1238), whereas 36.2% (n=702) of the patients have been diagnosed earlier. 27.8% (n=540) of all patients, were remarkable for the history of low-energy fractures. 88.1% of the patients were referred by endocrinologists or rheumatologists. The main purpose of the referral was to perform densitometry and get the prescription of treatment for osteoporosis (61%).

The median FRAX-based risk of major fractures in the total group was 8.2 [6.9; 13.0] % (n=1277),

with the risk in women being significantly higher than in men (8.3 [7; 13] % vs. 4.6 [4.2; 7.7] %, respectively, p<0.001). When bone mineral density was assessed with the T-score (n=1928), the result of ≥ +0.1 SD was found in 6.6% (n=127), whereas 11.6% (n=224), 44.4% (n=856), 37.4% (n=721) were judged as “normal values”, “osteopenia”, and “osteoporosis”, respectively.

According to the specialist consultation in the Centre, a clinical diagnosis of osteoporosis was made in 53.2% of the cases (n=1032), while 0.3% (n=5) had another bone disease, 19.2% (n=373) had no bone disease, and 27.3% (n=530) had some other problems. The proportion the patients with indications for treatment for osteoporosis was 56% (n=1089); 45% (n=489) of them were recommended to initiate therapy, 36.7% (n=400) continued with their previous medication and 18.3% (n=200) needed a modification of their management.

Conclusion: The study results have shown that patients are frequently referred for densitometry without enough grounds and with a low risk of fracture. This makes highly relevant the use of the FRAX algorithm as a screening tool for diagnosis and timely administration of treatment for osteoporosis not only by specialists, but also by primary care physicians.

Key words: osteoporosis, fracture risk, FRAX, X-ray densitometry, osteoporosis center

For citation: Polyakova EYu, Kryukova IV, Krasulina KA. The profile of patients referred to the Moscow Regional Osteoporosis centre. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(3):158–169. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-024.

Received 12 July 2022; revised 2 August 2022; accepted 8 August 2022; published online 12 August 2022

Elena Yu. Polyakova – MD, PhD, Research Fellow, Department of Diagnostic Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-0271>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 20.
E-mail: polyakova_eu@mail.ru

Irina V. Kryukova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7876-5105>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 74 92.
E-mail: kiv200877@yandex.ru

Ksenia A. Krasulina – Resident, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-930X>.
E-mail: krasulinaka@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

Authors' contributions

E.Yu. Polyakova, the study concept and design, data collection and management, data analysis and interpretation, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; I.V. Kryukova, the study concept and design, data management, analysis and interpretation of the results, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; K.A. Krasulina, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text writing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge O.M. Lesnyak, MD, PhD, Professor of Chair of Family Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, President of the Russian Association of Osteoporosis, and E.N. Gladkova, Rheumatologist, Deputy of Head Physician on Clinical Expertise, Clinical Rheumatological Hospital No. 25, for their participation in the development of the study protocol.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Клинические характеристики и эффективность лечения акромегалии в Удмуртской Республике по данным регионального регистра

Нуруллина Г.М.^{1,2} • Ахмадуллина Г.И.¹ • Маслова И.С.² • Николаева А.Р.¹

Актуальность. Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, сопровождающееся многообразными клиническими проявлениями, тяжелыми осложнениями и прогрессирующей инвалидизацией в случае отсутствия биохимического контроля. Российский регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области позволяет оценить эпидемиологические, демографические и клинические характеристики больных с акромегалией, а также эффективность различных методов лечения.

Цель – определить эпидемиологические, клинические характеристики и эффективность лечения акромегалии у пациентов в Удмуртской Республике.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование по данным регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области Удмуртской Республики по состоянию на июнь 2022 г., в который внесены данные 77 пациентов с акромегалией. В исследование включены 59 (76,62%) человек, по которым имелась достаточная информация для оценки стадии заболевания и его осложнений.

Результаты. По данным регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области распространенность акромегалии в Удмуртской Республике составила 6,71 случая на 100 тыс. населения. У пациентов с акромегалией в Удмуртской Республике зарегистрирована высокая частота артралгий, увеличения размеров рук и стоп, общей слабости, храпа/остановок дыхания во сне, повышенной потливости, головокружения, периферических отеков, ожирения, нарушения менструального цикла, сахарного диабета, узлового зоба, патологических переломов и гипопитуитаризма. Нейрохирургическое лечение было проведено у 44/59 (74,57%) больных, из которых у 18/44 (40,9%) человек достигнута ремиссия акромегалии. Медикаментозную терапию получали 25/59 (42,37%) пациентов, из них 22 человека – аналоги соматостатина длительного действия 1-го поколения. Лучевая терапия была проведена 13/59 (22,03%) пациентов. Биохимического контроля достигли 40/59 (67,8%) пациентов с акромегалией, что связано с проведением нейрохирургического лечения у большинства пациентов, а также с использованием антагониста рецепторов гормона роста и/или комбинированного медикаментозного лечения.

Заключение. Распространенность акромегалии в Удмуртской Республике согласуется с международными данными. Клинические характеристики акромегалии в целом соответствуют классическому течению заболевания, однако ряд симптомов чаще наблюдается у пациентов Удмуртской Республики по сравнению с данными регистра Российской Федерации, что может быть связано с качеством заполнения регистров. Эффективность лечения акромегалии в Удмуртской Республике сопоставима с международными данными.

Ключевые слова: акромегалия, регистр, биохимический контроль, нейрохирургическое вмешательство, медикаментозное лечение акромегалии

Для цитирования: Нуруллина ГМ, Ахмадуллина ГИ, Маслова ИС, Николаева АР. Клинические характеристики и эффективность лечения акромегалии в Удмуртской Республике по данным регионального регистра. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):170–176. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-037.

Поступила 06.06.2022; доработана 02.10.2022; принята к публикации 11.10.2022; опубликована онлайн 24.10.2022

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, сопровождающееся многообразными осложнениями и прогрессирующей инвалидизацией в случае отсутствия биохимического контроля. Распространенность акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость – 0,2–1,1 новых случая на 100 тыс. населения в год [1]. Распространенность акромегалии в различных регионах Российской Федерации (РФ), по данным регистра на 01.02.2019, варьирует от 0 до 8,65 случая на 100 тыс. населения. Российский регистр опухолей гипоталамо-гипофизарной области

объединяет и систематизирует эпидемиологические, демографические и клинические характеристики больных акромегалией [2], что позволяет оценить своевременность диагностики и эффективность различных методов лечения заболевания. Однако большой пул данных не позволяет увидеть все особенности ведения пациентов в различных регионах такой масштабной страны, как РФ. Региональные регистры по акромегалии могут дать дополнительную информацию об эпидемиологических и клинических особенностях заболевания, помочь оценить частоту достижения контроля акромегалии в конкретном регионе, сравнить эффективность различных видов лечения с международными данными.



Цель – определить эпидемиологические, клинические характеристики и эффективность лечения пациентов с акромегалией в Удмуртской Республике (УР).

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование по данным регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области УР по состоянию на июнь 2022 г. Активное ведение указанного регистра в УР проводится с июня 2020 г., в него внесены данные 77 пациентов с акромегалией. В анализ включены 59 (76,62%) человек, по которым имелась информация, достаточная для оценки стадии заболевания и его осложнений. Латентным периодом акромегалии считался период от первых симптомов (со слов пациента) до диагностики заболевания.

Публикация результатов анализа регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области УР была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 739 от 28.06.2022). В исследование включены данные только тех пациентов, которые добровольно подписали форму информированного согласия на использование в научных целях личной медицинской информации.

Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 фирмы StatSoft. Для количественных данных рассчитывалась медиана с указанием нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения качественных показателей использовали критерий Хи-квадрат Пирсона. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Критериями достижения биохимического контроля или ремиссии акромегалии были базальная концентрация инсулиноподобного фактора роста 1-го типа в сыворотке крови в пределах половозрастной нормы, а также минимальная концентрация соматотропного гормона на фоне перорального глюкозотолерантного теста < 1 нг/мл и базальная концентрация соматотропного гормона $< 2,5$ нг/мл. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипофиза проводили для визуализации опухоли, при наличии противопоказаний к МРТ применяли компьютерную томографию головного мозга [3].

Результаты

Эпидемиологические данные

Численность населения УР по данным Росстата на 01.01.2022 составила 1 484 460 человек, взрослого

Нуруллина Гузель Михайловна – канд. мед. наук, и.о. ассистента кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии¹, врач-эндокринолог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-6024>
✉ 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, Российская Федерация. Тел.: +7 (3412) 46 55 92, +7 (912) 856 41 63. E-mail: dalllila@mail.ru

Ахмадуллина Гузаль Илгисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, врач-эндокринолог¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-2516>. E-mail: guzal-work@mail.ru

Маслова Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая отделением эндокринологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9846-3289>. E-mail: irinams1810@yandex.ru

Николаева Александра Руслановна – студентка 5-го курса лечебного факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4339-4655>. E-mail: sashanikolaeva09@mail.ru

населения – 1 146 415 человек [4]. Впервые выявлено больных акромегалией в 2019 г. 8 человек, в 2020 – 2, в 2021 – 4. Распространенность акромегалии в республике на 2021 г. составила 6,71 случая на 100 тыс. взрослого населения, заболеваемость – 0,34 случая на 100 тыс. взрослого населения.

Среди обследованных пациентов было 42 (71,18%) женщины, 17 (28,8%) мужчин, соотношение мужчин и женщин – 1:2,4. Медиана возраста пациентов составила 56 (43; 63) лет, продолжительности заболевания от начала клинических проявлений – 12 (5; 22) лет. Медиана возраста выявления заболевания составила 41 год, латентного периода – 5 лет. При диагностике акромегалии гиперпродукция пролактина зафиксирована у 18/59 (30,5%) пациентов, адренокортикотропного гормона – у 1/58 человек (1,69%). В 60,46% случаев (26/43) акромегалию выявляли эндокринологи, в 11,62% (5/43) – неврологи, в 9,3% (4/43) – терапевты, в 6,97% (3/43) – гинекологи, в 4,65% (2/43) – офтальмологи и кардиологи, в 2,32% (1/43) – сурдолог.

У 41/49 (83,67%) пациентов при выявлении заболевания была диагностирована макроаденома гипофиза, в 8/49 (16,33%) случаев – микроаденома гипофиза, у 10 человек исходные размеры аденомы гипофиза не предоставлены. У 44 пациентов известны данные роста опухоли гипофиза при диагностике акромегалии: у 28/44 (63,63%) пациентов аденома имела параселлярный и супраселлярный рост, у 16/44 (36,36%) пациентов – инфраселлярный, у 3 пациентов – интраселлярный, у 1 пациента – антеселлярный, ретроселлярный.

Ни у одного пациента не было родственников с выявленными опухолями гипоталамо-гипофизарной области.

Клинические проявления акромегалии

Клинические признаки акромегалии и их встречаемость по данным регистра УР представлены на рис. 1.

Наиболее часто регистрировались следующие проявления заболевания: изменение внешности, увеличение кистей и стоп, артралгии, общая слабость, цефалгический синдром, храп / остановки дыхания во сне, повышенная потливость, головокружение, отеки, боли в костях.

Зрительные нарушения в виде снижения зрения наблюдались у 37/57 (61,41%) пациентов, сужения полей зрения – у 6/57 (10,52%), частичной атрофии зрительного нерва – у 9/57 (15,78%), компрессии правого глазодвигательного нерва – у 1/57 (1,75%), компрессии правого отводящего нерва – у 1/57 (1,75%).

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России; 426034, Удмуртская республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, Российская Федерация

² БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Минздрава Удмуртской Республики»; 426039, Удмуртская республика, г. Ижевск, Воткинское шоссе, 57, Российская Федерация



Рис. 1. Распространенность клинических проявлений акромегалии в Удмуртской Республике

У 38/55 (69%) пациентов отмечалась артериальная гипертензия, 5/55 (9%) пациентов перенесли инсульт, 1/55 (1,8%) – инфаркт миокарда. Частота сахарного диабета составила 34,54% (19/55), нарушение толерантности к углеводам – 9% (5/55), нарушение гликемии натощак – 1,8% (1/55). Диффузный зоб диагностирован у 24/54 (44,44%) пациентов, узловой зоб – у 38/55 (69%). Остеопороз подтвержден у 16,36% (9/55), патологические переломы зафиксированы у 14,54% (8/55).

Гипопитуитаризм выявлен у 27/55 (49,09%) пациентов, у 4 человек гормональные исследования не проводились. Вторичный гипотиреоз наблюдался у 17/55 (30,9%), у 3 человек вторичный гипотиреоз развился исходно, у 11 – после операции, у 3 – после лучевой терапии. Вторичный гипокортицизм встречался у 24% (13/54) пациентов: у 9 человек в стадии компенсации, у 4 – в стадии декомпенсации, медиана дозы гидрокортизона – 20 мг/сут (15–20). У 1 человека вторичный гипокортицизм развился исходно, у 12 – после операции. Вторичный гипогонадизм был диагностирован 40,74% (22/54) пациентов, во всех

случаях в стадии декомпенсации. У 7/22 человек вторичный гипогонадизм развился исходно, у 11/22 – после операции, у 1 человека – после лучевой терапии, у 3 необходимые данные неизвестны. У 3 человек наблюдался стойкий центральный несахарный диабет, у 2 – транзиторный центральный несахарный диабет, у всех пациентов данное осложнение развилось после операции. У 2 из 3 пациентов течение центрального несахарного диабета было компенсированным, у 1 компенсации заболевания отсутствовала. Дефицит пролактина наблюдался у 7/52 человек (13,46%).

Наиболее значимые сопутствующие заболевания были следующими: у 1/59 человек выявлен первичный гиперпаратиреоз, у 1/59 диагностирована кортикостерома, у 3/59 – рак молочной железы, у 6/59 – миома матки, у 18/56 – кисты почек (32,14%).

Данные о стойкой нетрудоспособности и структура смертности пациентов с акромегалией выглядели следующим образом: 48,27% (28/58) пациентов присвоена 3-я группа инвалидности, 15,51% (9/58) – 2-я группа инвалидности, 36,2% (21/58) не имеют группы инвалидности.

За 2020–2021 гг. умерли 3/59 человек с акромегалией: у одного смерть наступила в исходе коронавирусной пневмонии, у второго – вследствие злокачественного образования, у третьего – от острого коронарного синдрома.

Лечение акромегалии

В целом на момент проведения данного анализа у 40/59 (67,8%) человек достигнут контроль акромегалии, у 19/59 (32,2%) пациентов контроль заболевания отсутствует.

Нейрохирургическое лечение было проведено у 44/59 (74,57%) пациентов: у 35/44 (79,55%) трансназальным доступом в условиях федеральных центров, у 9/44 (20,45%) транскраниальным доступом в условиях региональных нейрохирургических отделений. Повторное нейрохирургическое вмешательство выполнено в 6/44 (13,63%) случаев: у 5 человек трансназальным доступом, у 1 – транскраниальным. У 18/44 (40,9%) пациентов после операции была достигнута ремиссия акромегалии.

Послеоперационный гипопитуитаризм развился в 9/9 случаев после транскраниальной аденомэктомии, в 10/35 (28,57%) случаев – после трансназальной аденомэктомии. Назальная ликворея в послеоперационном периоде возникла у 5/44 (11,36%) человек, менингит – у 2/44 (4,54%), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона – у 1/44 (2,27%). По данным МРТ

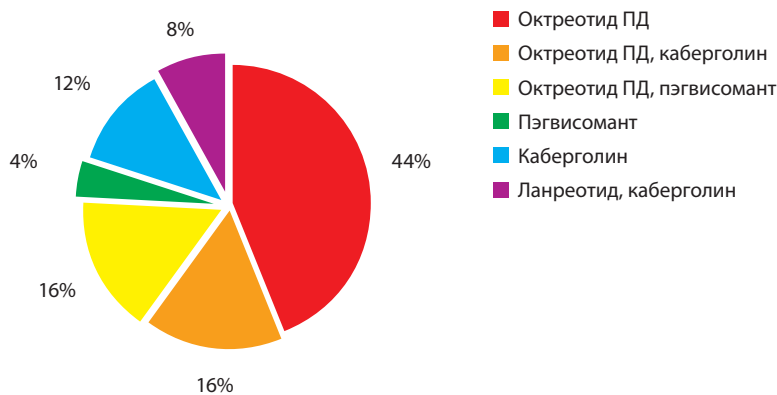


Рис. 2. Распределение пациентов с акромегалией в зависимости от вида получаемой медикаментозной терапии; ПД – пролонгированное действие

гипофиза, после операции у 22/44 (50%) пациентов визуализировалась остаточная опухолевая ткань, которая в 16 (72,7%) случаях имела инфраселлярный рост, в 15 (68,2%) – параселлярный, в 5 (22,7%) – супраселлярный.

Медикаментозная терапия в лечении акромегалии применяется у 25/59 (42,37%) пациентов (рис. 2). У 10/59 (16,95%) пациентов медикаментозное лечение используется как терапия первой линии в связи с отказом от нейрохирургического лечения, из них у 4 человек достигнута ремиссия.

Аналоги соматостатина пролонгированного действия I-го поколения (АСС1) – октреотид пролонгированного действия, ланреотид – получают 22/59 (37,28%) пациентов: 1/22 (4,54%) человек вводит октреотид пролонгированного действия в дозировке 10 мг/28 дней, 10/22 (45,45%) – 20 мг/28 дней, 6/22 (27,27%) – 30 мг/28 дней, 3/22 (13,63%) – 40 мг/28 дней, 2/22 (9%) вводят ланреотид в дозировке 120 мг/28 дней.

Сравнительная характеристика основных методов лечения акромегалии и частоты достижения ремиссии

Показатель, %	По объединенным данным 19 национальных регистров [6]	Регистр Удмуртской Республики
Частота достижения биохимического контроля	61,2	67,8
Нейрохирургическое вмешательство	78,8	74,57
Медикаментозная терапия	59,6	42,37
Медикаментозное лечение как терапия первой линии	27,9	16,95
Лучевая терапия	26,8	22,03

Частичная или полная резистентность к АСС1 диагностирована у 10/59 (16,95%) пациентов, из них у 5 достигнута ремиссия акромегалии (у 2 человек с помощью комбинации октреотида пролонгированного действия 30 мг/28 дней с каберголином, у 2 – комбинации октреотида пролонгированного действия 30 мг/28 дней с пэгвисомантом 10 мг/сут, у 1 человека – с помощью монотерапии пэгвисомантом).

Лечение пэгвисомантом в настоящее время получают 5/59 (8,4%). Всего терапию пэгвисомантом назначали 6 пациентам, однако 1 человеку препарат был отменен из-за развития острого лекарственного гепатита. В настоящее время 5 пациентов вводят пэгвисомант в дозе 10 мг/сут подкожно, 1 из 5 рекомендовано повышение дозы до 15 мг/сут.

Лучевая терапия была проведена 13/44 (22,03%) пациентов.

Обсуждение

Распространенность акромегалии в УР (6,71 случая на 100 тыс. населения) согласуется с международными данными (2,8–13,7 случая на 100 тыс. населения) [1] и сопоставима с данными соседней республики Татарстан (5,6 случая на 100 тыс. населения) [5]. Заболеваемость в УР (0,34 случая на 100 тыс. населения) также сопоставима с данными по республике Татарстан (0,3 случая на 100 тыс. населения в год) [5].

В УР данные медианы возраста диагностики заболевания (41 год), длительности латентного периода (5 лет), превалирования макродемом гипофиза, а также преобладания женщин среди пациентов с акромегалией сопоставимы с объединенными данными 19 национальных регистров, в которых было проанализировано 16 130 пациентов с акромегалией [6].

В УР, так же как и в целом по РФ [2], наиболее распространенными клиническими проявлениями акромегалии у пациентов были изменение внешности, увеличение размеров рук и стоп, боли в суставах, головные боли и общая слабость (см. рис. 1).

У пациентов с акромегалией в УР чаще по сравнению с регистром РФ регистрировались артралгии, увеличение размеров рук и стоп, общая слабость, храп/остановки дыхания во сне, артериальная гипертензия, узловый зоб, повышенная потливость, головокружение, отеки, ожирение, нарушение менструального цикла, сахарный диабет, патологические переломы [2]. Расхождение данных, наиболее вероятно, связано с негосударственным статусом регистра и недостаточным

заполнением в отдельных регионах. Так, например, по данным Рязанского регистра акромегалии, опубликованного в 2019 г., узловой зоб был выявлен у 24 пациентов из 42 обследованных (57,14%) [7], сахарный диабет диагностирован у 27 из 65 пациентов (41,53%) [8], что в большей степени соответствует данным по УР.

Нейрохирургическое лечение признается методом выбора в лечении акромегалии согласно российским и международным клиническим рекомендациям [3, 9]. В УР аденомэктомия была проведена у 74,57% пациентов. Этот показатель несколько выше, чем в среднем по РФ (49,6%) [2], и сопоставим с данными объединенных национальных регистров (78,8%) [6]. Эффективность нейрохирургического лечения у пациентов в УР (40,9%) сопоставима с российскими данными (40,47%) [2]. Медикаментозная терапия в лечении акромегалии применяется у 25 (42,37%) человек, что реже по сравнению с национальными регистрами других стран (59,6%) (таблица) [6].

Гипопитуитаризм был выявлен у 49,09% пациентов с акромегалией в УР, что выше по сравнению со средними показателями в регистре РФ [2]. Средняя частота гипопитуитаризма по объединенным данным национальных регистров составляет 22,2% (реже по сравнению с УР, $p < 0,0001$) [6], однако варьирует от 8,4% (в Греции на 2011 г.) до 66% (Мальта, данные 2012 г.), 68% (Новая Зеландия, данные 2004 г.) [10–12]. Различия частоты гипопитуитаризма можно объяснить разными критериями включения пациентов (до или после нейрохирургического вмешательства и/или лучевого лечения), различиями методов лечения (транскраниальный или трансназальный доступ) и другими факторами. В недавно опубликованном исследовании у пациентов с соматотропиномами частота гипопитуитаризма до проведения какого-либо лечения составила 14% [13]. У большинства пациентов с акромегалией в УР (70,37%) гипопитуитаризм развился после нейрохирургического лечения. Более высокую частоту нарушения функции гипофиза среди больных акромегалией в УР можно объяснить проведением нейрохирургического вмешательства транскраниальным доступом в каждом пятом случае. В метаанализе 2015 г. P. Carvalho и соавт., в котором проанализированы данные 6988 пациентов с акромегалией, частота послеоперационного гипопитуитаризма была ниже и составила 12,79% (95% доверительный интервал 9,88–16,00) [14]. Совершенствование нейрохирургического лечения и снижение частоты использования

транскраниального доступа в УР могут быть опциями снижения частоты гипопитуитаризма у пациентов с акромегалией.

Наиболее часто среди пациентов с акромегалией в УР выявлялся вторичный гипогонадизм (40,74%), вторичный гипотиреоз (30,9%), несколько реже – вторичный гипокортицизм (24%). Структура гипопитуитаризма сопоставима с таковой у пациентов до проведения нейрохирургического вмешательства [13]. Это косвенно свидетельствует о том, что нейрохирургическое вмешательство увеличивает частоту гипопитуитаризма, но не влияет на его составляющие.

Как и во всем мире, в УР пациентам с акромегалией наиболее часто назначаются АСС1. При частичной или полной резистентности к данным препаратам применяется терапия пэгвисомантом (как комбинированная с АСС1, так и в виде монотерапии), а также комбинация АСС1 с каберголином, что соответствует современным подходам преодоления резистентности к АСС1 [15]. Медикаментозное лечение как терапия I линии применяется у незначительной части пациентов в УР, что соответствует общепринятым стандартам [3, 6]. Лучевая терапия использовалась в лечении акромегалии у 22,03% пациентов, что сопоставимо с международными данными (26,8%) [6]. Таким образом, тактика лечения пациентов с акромегалией в УР в целом соответствует российским клиническим рекомендациям [3], и частота достижения контроля заболевания сопоставима с международными показателями [6].

Заключение

По данным регистра акромегалии в УР, длительность латентного периода, возраст постановки диагноза, доля женщин с акромегалией, частота макроаденом гипофиза при диагностике заболевания аналогичны данным других регионов Российской Федерации и объединенным данным 19 национальных регистров. Высокая частота характерных для акромегалии симптомов в момент диагностики заболевания (изменение внешности, увеличение размеров рук и стоп, боли в суставах, головные боли и общая слабость, храп/остановки дыхания во сне, артериальная гипертензия, узловой зоб, повышенная потливость, зрительные нарушения) свидетельствует о необходимости внедрения скрининга акромегалии для более раннего ее распознавания.

Частота применения нейрохирургического лечения как первой линии терапии соответствует мировым тенденциям, однако отмечается



относительно высокая частота применения транскраниальных аденомэктомий и значительная частота послеоперационного гипопитуитаризма. Основные усилия по оптимизации тактики ведения пациентов с акромегалией

могут быть направлены на улучшение исходов нейрохирургических вмешательств с использованием трансназального подхода, а также на увеличение частоты назначения медикаментозной терапии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Г.М. Нуруллина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Г.И. Ахмадуллина, И.С. Маслова – анализ результатов исследования, написание текста; А.Р. Николаева – сбор и обработка материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4–9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
2. Белая ЖЕ, Голоунина ОО, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Исаков МА, Луценко АС, Алексеева ТМ, Зенкова ТС, Пржиалковская ЕГ, Панюшкина ГМ, Илюхина ОБ, Иванова ЕИ, Кришталь ЕА, Вачугова АА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Марова ЕИ, Арапова СД, Мамедова ЕО, Гребенникова ТА, Анциферов МБ, Древалъ АВ, Дедов ИИ. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):93–103. doi: 10.14341/probl10333. [Belaya ZE, Golouнина OO, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Isakov MA, Lutsenko AS, Alekseeva T, Zenkova TS, Przhialkovskaya EG, Panyushkina GM, Ilukhina OB, Ivanova EI, Krishtal EA, Vachyugova AA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Marova EI, Arapova SD, Mamedova EO, Grebennikova TA, Antsiferov MB, Dreval AV, Dedov II. [Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors]. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):93–103. Russian. doi: 10.14341/probl10333.]
3. Дедов ИИ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. *Проблемы Эндокринологии*. 2013;59(6):4–18. doi: 10.14341/probl20135964-18. [Dedov II, Molitvoslova NN, Rozhinskaya LI, Melnichenko GA. [Russian Association of Endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Acromegaly*]. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(6):4–18. Russian. doi: 10.14341/probl20135964-18.]
4. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Удмуртской Республике [Интернет]. Доступно на: [https://udmstat.gks.ru/direction\(https://udmstat.gks.ru/direction](https://udmstat.gks.ru/direction(https://udmstat.gks.ru/direction). [Territorial Body of the Federal State Statistics Service on Udmurt Republic [Internet]. Available from: [https://udmstat.gks.ru/direction\(https://udmstat.gks.ru/direction](https://udmstat.gks.ru/direction(https://udmstat.gks.ru/direction). Russian.]
5. Ваганова ГР, Пашаев БЮ, Ашимова РР, Хафизов АР, Мохова ЮВ. Эффективность лечения акромегалии в Республике Татарстан по данным регионального регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(4):254–260. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-040. [Vagapova GR, Pashaev BY, Ashimova RR, Khafizov AR, Mokhova IV. [The effectiveness of acromegaly treatment according to the Registry of patients with pituitary tumors in the Republic of Tatarstan]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):254–260. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-040.]
6. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(2):101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
7. Жулидова АЮ, Клепко ВО, Никифоров АА, Твердова ЛВ, Дубинина ИИ. Заболевания щитовидной железы при акромегалии. Регистровое исследование. *Врач-аспирант*. 2019;93(2):4–10. [Zhulidova AYU, Klepko VO, Nikiforov AA, Tverdova LV, Dubinina II. [Thyroid diseases in acromegaly. Register-based research]. *Postgraduate Doctor*. 2019;93(2):4–10. Russian.]
8. Жулидова АЮ. Результаты лечения нарушений углеводного обмена при акромегалии. *Смоленский медицинский альманах*. 2019;(1):110–112. [Zhulidova AYU. [The results of treatment disorders of carbohydrate metabolism in acromegaly]. *Smolenskiy Meditsinskiy Al'manakh [Smolensk Medical Almanac]*. 2019;(1):110–112. Russian.]
9. Flaseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, Molitch ME, Samson SL, Strasburger CJ, van der Lely AJ, Melmed S. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
10. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Polyzos SA, Adamidou F, Slavakis A, Saprandidis M, Litsas ID, Katergari S, Selalmatzidou D, Kita M. Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *Int J Clin Pract*. 2011;65(8):896–902. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02682.x.
11. Mercieca C, Gruppeta M, Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur J Intern Med*. 2012;23(8):e206–e207. doi: 10.1016/j.ejim.2012.07.010.
12. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667–674. doi: 10.1210/jc.2003-031199.
13. Кривошеева ЮГ, Иловайская ИА. Частота гипопитуитаризма у пациентов с макроаденомами гипофиза с различной гормональной активностью. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(4):261–267. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-047. [Krivosheeva YG, Ilovayskaya IA. [The prevalence rate of hypopituitarism in patients with pituitary macroadenomas with various hormonal activities]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):261–267. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-047.]



14. Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary*. 2015;18(6):844–860. doi: 10.1007/s11102-015-0661-6.

15. Голоунина ОО, Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Беляя ЖЕ. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):150–162. doi: 10.14341/omet12710.

[Golounina OO, Dzeranova LK, Pigarova EA, Belaya ZE. [Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it]. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):150–162. Russian. doi: 10.14341/omet12710.]

Clinical characteristics and efficacy of acromegaly treatment in the Udmurt Republic

G.M. Nurullina^{1,2} • G.I. Akhmadullina¹ • I.S. Maslova² • A.R. Nikolaeva¹

Background: Acromegaly is a severe neuroendocrine disorder caused by chronic overproduction of growth hormone and insulin-like growth factor 1 and associated with a variety of clinical manifestations, debilitating complications and progressive disability, if no biochemical control has been achieved. The Russian registry of hypothalamic-pituitary tumors allows for evaluation of the epidemiological, demographic and clinical characteristics of patients with acromegaly, as well as of the effectiveness of various treatment methods.

Aim: To identify epidemiological and clinical characteristics and treatment efficacy for acromegaly in the patients in the Udmurt Republic.

Materials and methods: We performed a cross-sectional study based on the registry of hypothalamic-pituitary tumors of the Udmurt Republic as per June 2022. It contains data from 77 patients with acromegaly. The study included 59 (76.62%) patients with the information sufficient for evaluation of the disease stage and its complications.

Results: According to the registry of hypothalamic-pituitary tumors, the prevalence of acromegaly in the Udmurt Republic was 6.71 cases per 100,000 of the population. Patients with acromegaly in Udmurt Republic had a high prevalence of arthralgia, abnormally large feet and hands, weakness/fatigue, snoring/sleep apnea, increased sweating, dizziness, peripheral edema, obesity, menstrual cycle abnormalities, diabetes mellitus, nodular goiter, pathological fractures and hypopituitarism. Neurosurgery has been performed in 74.57% (n = 44) of the patients, with a remission of

acromegaly achieved in 18 (40.9%). Medical treatment was given to 25/59 (42.37%) of the patients, with 22 of them being treated with 1st generation long-acting somatostatin analogues. Radiation therapy has been administered to 13 patients (22.03%). Biochemical control was achieved in 40/59 (67.8%) of patients with acromegaly, related to neurosurgery in most patients, as well as to the use of a growth hormone receptor antagonist and/or combined medical treatment.

Conclusion: The prevalence of acromegaly in the Udmurt Republic is consistent with international data. Clinical characteristics of acromegaly generally correspond to the classic disease course, although a number of symptoms are more commonly found in the Udmurt Republic patients than in the Russian Federation registry; this might be related to the quality of the registry management. The effectiveness of treatment for acromegaly in Udmurt Republic is comparable to the international data.

Key words: acromegaly, registry, biochemical control, neurosurgery, medical treatment of acromegaly

For citation: Nurullina GM, Akhmadullina GI, Maslova IS, Nikolaeva AR. Clinical characteristics and efficacy of acromegaly treatment in the Udmurt Republic. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(3):170–176. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-037.

Received 6 June 2022; revised 2 October 2022; accepted 11 October 2022; published online 24 October 2022

Guzel M. Nurullina – MD, PhD, a.i. Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology¹; Endocrinologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6892-6024>
✉ Ul. Kommunarov 281, Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russian Federation. Tel.: +7 (3412) 46 55 92, +7 (912) 856 41 63. E-mail: dallila@mail.ru

Guzyal I. Akhmadullina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy with Courses of Endocrinology and Hematology, Endocrinologist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-2516>. E-mail: guzal-work@mail.ru

Irina S. Maslova – MD, PhD, Head of Department of Endocrinology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9846-3289>. E-mail: irinams1810@yandex.ru

Alexandra R. Nikolaeva – 5th Year Student, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4339-4655>. E-mail: sashanikolaeva09@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions

G.M. Nurullina, the study concept and design, data collection, management, and analysis; text writing and editing; G.I. Akhmadullina and I.S. Maslova, analysis of the results, text writing; A.R. Nikolaeva, data collection and management. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Izhevsk State Medical Academy; ul. Kommunarov 281, Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russian Federation

²The First Republican Clinical Hospital of Udmurt Republic; Votkinskoe shosse 57, Izhevsk, Udmurt Republic, 426039, Russian Federation



Оригинальная статья

Субъективные пищевые восприятия: влияние на структуру питания больных сахарным диабетом 2-го типа

Старостина Е.Г.¹

Актуальность. Различные аспекты субъективного восприятия продуктов питания и возможное влияние этого фактора на выбор продуктов и соблюдение диеты в российской популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) не изучено.

Цель – изучить пищевые восприятия и их возможное влияние на фактическое питание больных СД2 на примере референтной группы молочных продуктов.

Материал и методы. В данное исследование поперечного типа вошли 300 последовательно набранных амбулаторных и стационарных больных СД2 (средний возраст $60,8 \pm 10,2$ года, длительность СД от 1 года до 35 лет). Пациенты прошли стандартное клинико-лабораторное обследование и заполнили опросник пищевых восприятий шести молочных продуктов (обезжиренный творог, обезжиренное молоко, жирное молоко, сметана, сыр, сладкие сырки / сладкая творожная масса) по пяти аспектам: влияние на общее состояние здоровья, влияние на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, роль в контроле гликемии, вкус и удобство применения. Указанные аспекты восприятий сопоставлялись с частотой использования конкретного продукта (согласно самоотчету пациентов), демографическими и клиническими характеристиками.

Результаты. Самым полезным для общего состояния здоровья пациенты считали обезжиренный творог, на втором месте находились обезжиренное молоко и сыр ($p < 0,0001$ при сравнении с творогом). Жирное молоко и сметану пациенты воспринимали как вредные для

здоровья ($p < 0,0001$ при сравнении с «полезными для здоровья» продуктами). Наиболее вредными для здоровья в целом пациенты считали сладкие сырки / сладкую творожную массу ($p < 0,0001$ при сравнении с каждым из остальных продуктов). Все остальные медицинские аспекты восприятия (как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и влияния на контроль диабета) умеренно или сильно коррелировали между собой и с восприятием для общего состояния здоровья (r Спирмена от 0,42 до 0,72, все $p < 0,0001$). Вкусовые восприятия всех продуктов, кроме сметаны, значимо умеренно коррелировали с восприятием в плане удобства (r Спирмена от 0,36 до 0,47, во всех случаях $p < 0,0001$). Мужчины считали обезжиренное молоко более приятным на вкус, а сметану – более полезной для здоровья, чем женщины ($p = 0,029$ и $0,046$ соответственно). Женщины воспринимали сметану как более вкусную ($p = 0,019$), а творог и сыр – как более полезные для здоровья в целом, нежели мужчины ($p = 0,009$ и $0,014$ соответственно). Частота использования продуктов в первую очередь зависела от медицинских аспектов их восприятия: обезжиренное молоко, обезжиренный творог и сыр пациенты употребляли значимо чаще, чем жирное молоко и сладкие сырки ($p < 0,0001$), а сметана занимала промежуточное положение по частоте употребления. На первое место по доле пациентов, часто использующих продукт, также вышли обезжиренный творог и сыр (91,3 и 90,7% пациентов соответственно), на второе – обезжиренное молоко (82%), на третье – сметана (75%), тогда как от употребления жирного

молока и сладких сырков пациенты чаще отказываются (32 и 32,3% соответственно). Частота использования продуктов в существенно меньшей степени зависела от вкусового восприятия или удобства применения и не была ассоциирована с их стоимостью.

Заключение. Больные СД2 четко дифференцируют продукты изученной группы (молочные продукты) по таким аспектам, как польза для общего состояния здоровья, сердечно-сосудистой системы и контроля гликемии, при этом в большинстве случаев эта оценка не коррелирует с вкусовым восприятием. Именно медицинские аспекты субъективных пищевых восприятий в большей степени влияют на фактическое употребление тех или иных продуктов, чем их вкус и удобство применения. Этот факт может служить благоприятной основой для обучения пациентов основам рационального питания, однако представления пациентов о составе продуктов и об их соответствующем влиянии на состояние здоровья нуждаются в существенной коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, питание, диета, выбор продуктов, пищевые восприятия

Для цитирования: Старостина Е.Г. Субъективные пищевые восприятия: влияние на структуру питания больных сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):177–186. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-021.

Поступила 01.06.2022; доработана 23.06.2022; принята к публикации 04.07.2022; опубликована онлайн 15.07.2022

Рациональное питание, или диетотерапия, – краеугольный камень лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2) [1]. Однако диетические рекомендации соблюдают не более 50% пациентов [2], так как они считают диету одним из факторов, в наибольшей степени нарушающих их повседневную жизнь

[3–5]. Это происходит, среди прочего, потому, что на «противоположной чаше весов», с точки зрения пациента, находятся многочисленные факторы, давно сложившиеся в жизни и влияющие на выбор продуктов. Эти факторы можно разделить на следующие категории [6, 7]. Первую категорию составляют собственные характеристики



продуктов питания (их органолептические свойства, пищевая ценность, значение для состояния здоровья, качество). Вторая категория отражает характеристики продуктов, привнесенные извне, такие как информация на упаковке, этические аспекты производства, торговые марки, реклама, авторитетные мнения (в том числе в средствах массовой информации), доступность продуктов, условия и время их продажи. Третья, наиболее обширная категория, складывается из индивидуальных характеристик пациента, включая пол, возраст, генетические и метаболические параметры, особенности регуляции аппетита и насыщения, сопутствующие заболевания, психологические особенности (эмоциональное состояние, мотивация, привычки и личный опыт, стереотипы питания, уровень знаний и навыков, предпочтения, ожидаемые последствия от того или иного продукта питания) и социокультурные факторы (этнические, образовательные, ценностные); Наконец, важную роль играет и четвертая категория – социально-экономические факторы, включая уровень дохода, цены, сельскохозяйственную политику и законодательство в области оборота продуктов питания в стране проживания и др.

Важнейшим аспектом, влияющим на питание и соблюдение или несоблюдение диеты, следует признать так называемые пищевые восприятия (англ. food perceptions) [8, 9], то есть оценку пациентом тех или иных продуктов по ряду параметров. Пищевые восприятия и продиктованный ими выбор продуктов в высшей степени субъективны, имеют сложный генез, включающий психологические, физиологические, ситуационные, социокультурные аспекты жизни больных и характеристики собственно продукта [6, 10, 11]. У здоровых людей в целом и у пожилых в частности с частотой использования тех или иных продуктов коррелируют такие пищевые восприятия, как вкус, польза или вред для здоровья, удобство применения, привычность продукта, вопросы престижа и переносимости [6, 12, 13]. У пациентов с хроническими болезнями существенным элементом пищевых восприятий выступает то, как они оценивают продукты в плане влияния на их собственное здоровье («рациональное восприятие»). Однако большинство авторов сильным предиктором выбора тех или иных продуктов называют восприятие вкуса, отражающее сенсорный компонент восприятия пищи («эмоциональное восприятие») [12–15].

Как и насколько восприятие пищи и предпочтения меняются после получения диетических

Старостина Елена Георгиевна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 73 79. E-mail: elena.starostina@rambler.ru

рекомендаций – вопрос, который у больных СД изучен далеко не в полной мере. Голландские авторы А.С. Niewind и соавт. разработали шкалу оценки субъективных пищевых восприятий по ряду аспектов, значимых при СД (вкусовые свойства продукта, удобство его употребления, влияние на состояние здоровья в целом, на контроль гликемии/течение СД, а также на сердечно-сосудистую систему) [8, 9]. С помощью этой шкалы было показано, что больные СД в целом осведомлены о неодинаковом влиянии продуктов на компоненты здоровья и что пищевые восприятия достаточно сильно сопряжены с суждением об удобстве применения того или иного продукта. Тем не менее самым сильным предиктором выбора того или иного продукта в работе этих авторов было вкусовое, то есть эмоциональное, а не рациональное, восприятие.

В отечественной диабетологической науке нет исследований, посвященных различным аспектам субъективного восприятия продуктов питания и их возможному влиянию на выбор продуктов. Очевидно, что эта проблема должна быть изучена в российской когорте больных СД2 с учетом социокультурных особенностей, что и определило цель данной работы. Эта публикация завершает серию работ, проводимых нами на протяжении ряда лет и посвященных стилю питания больных СД2 [3, 16–18].

Материал и методы

В настоящее исследование поперечного типа вошла когорта из 300 больных СД2, клинические и лабораторные характеристики которых, а также методы обследования были подробно описаны нами в других публикациях [3, 18].

В дополнение к методикам, описанным в указанных статьях, пациентам предлагали заполнить опросник субъективных пищевых восприятий, за основу которого был взят опросник Niewind [8]. Для сравнения профилей пищевых восприятий опросник должен был включать достаточно однородную группу продуктов, которые удовлетворяли бы следующим критериям: а) каждый из продуктов может употребляться в пищу отдельно, сам по себе, что позволяет избежать проблем интерпретации пищевых восприятий смешанной пищи; б) продукты должны употребляться с разной частотой; в) продукты должны обладать различными нутритивными характеристиками, значимыми для больных СД2, то есть содержать различные соотношения жиров, углеводов и белков, и г) продукты должны обладать разными вкусовыми качествами и стоимостью.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Всем названным условиям удовлетворяют молочные продукты. Для оценки пищевых восприятий были выбраны обезжиренное молоко (0,5 или 1,5%), жирное молоко (3,5–6%), сметана, обезжиренный творог, сыр, сладкие сырки / сладкая творожная масса. Первая часть опросника содержала список продуктов с вариантами частоты их использования по 9-балльной шкале Ликерта: более 3 раз в день, 2–3 раза в день, 1 раз в день, 4–6 раз в неделю, 2–3 раза в неделю, 1 раз в неделю, 2–3 раза в месяц, 1 раз в месяц и реже 1 раза в месяц (от 1 до 9 баллов соответственно). Во второй части опросника пациенты оценивали продукты в баллах по таким параметрам, как значение данного продукта для общего состояния здоровья, компенсации СД/контроля гликемии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также вкусовые свойства и удобство использования (приготовления, хранения, транспортировки). Каждый продукт оценивали по 5-балльной шкале Ликерта от «очень хорошо» (1 балл) до «очень плохо» (5 баллов).

Данные обрабатывали стандартными методами описательной статистики, они представлены в виде среднего и стандартного отклонения (при необходимости в квадратных скобках приведено значение медианы). Частотные показатели даны в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение групп проводили с применением тестов Стьюдента или Манна – Уитни (в зависимости от типа распределения), хи-квадрат, а также дисперсионного анализа ANOVA. Связь между балльной оценкой восприятия каждого вида продукта и частотой их употребления оценивали

путем корреляционного анализа по Спирмену. За уровень статистической значимости принимали значение $\chi^2 = 0,05$.

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен ученым советом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в рамках утверждения темы докторской диссертации в 2002 г.

Результаты

Средние баллы по пяти аспектам восприятия каждого молочного продукта приведены на рис. 1. Построенные кривые отображают существенно различные профили каждого продукта. Они иллюстрируют, что больные СД2 четко дифференцируют продукты по таким аспектам, как польза для общего состояния здоровья, сердечно-сосудистой системы и контроля гликемии. Пациенты считают обезжиренное молоко, творог и в меньшей степени сыр благоприятными в этих отношениях, а жирное молоко, сметану и сладкие сырки – неблагоприятными.

Самым полезным для здоровья в целом пациенты считали обезжиренный творог, ставя на второе место обезжиренное молоко и сыр ($p < 0,0001$ при сравнении с творогом; значимой разницы между обезжиренным молоком и сыром нет). Жирное молоко и сметану пациенты воспринимали как вредные для здоровья ($p < 0,0001$ при сравнении с полезными для здоровья продуктами; без различий между жирным молоком и сметаной). По мнению больных, наиболее вредны для здоровья сладкие сырки/сладкая

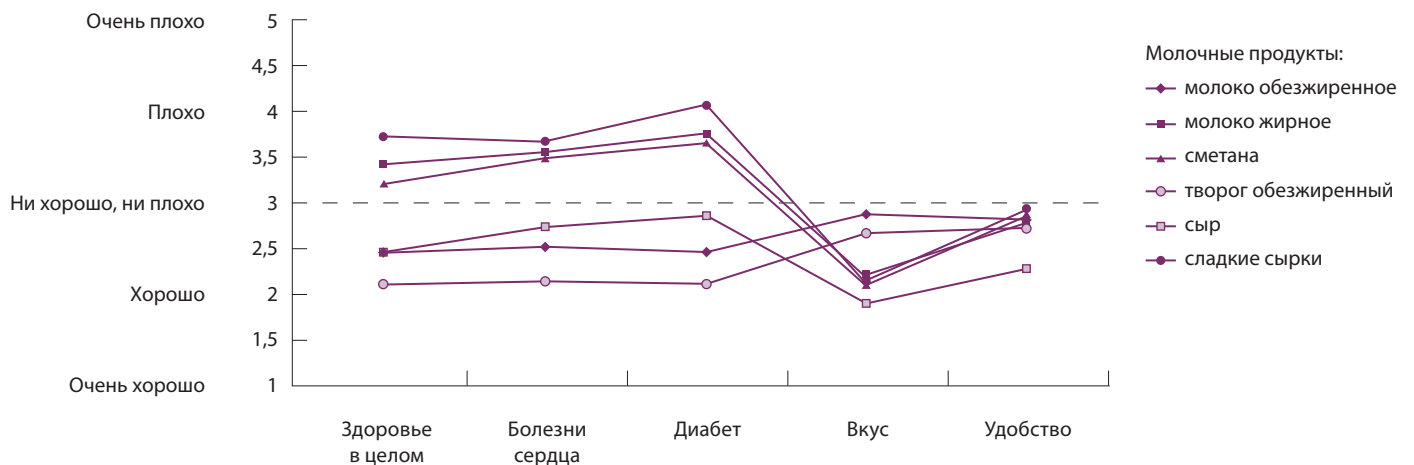


Рис. 1. Субъективное восприятие (в баллах) шести молочных продуктов по следующим аспектам: польза для здоровья в целом, польза в качестве средства профилактики болезней сердца и сосудов, польза для контроля гликемии / компенсации сахарного диабета, вкусовые показатели, удобство употребления (300 больных сахарным диабетом 2-го типа)

творожная масса ($p < 0,0001$ при сравнении с каждым из остальных продуктов).

В плане профилактики сердечно-сосудистых заболеваний наиболее полезными пациенты также считали обезжиренный творог ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами), на втором месте находилось обезжиренное молоко ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами), на третьем – сыр ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами). Сметану, жирное молоко и сладкие сырки больные воспринимали как вредные для сердечно-сосудистой системы ($p < 0,0001$ для разницы с первыми тремя «полезными для сердца» продуктами, в отсутствие значимой разницы между собой).

Наиболее полезным для контроля гликемии пациенты считали обезжиренный творог ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами), на втором месте шло обезжиренное молоко ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами), на третьем – сыр ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами). Как и в двух предыдущих случаях, жирное молоко и сметана воспринимались вредными для контроля гликемии ($p < 0,0001$ при сравнении с первыми тремя полезными для контроля гликемии продуктами, в отсутствие значимой разницы между собой). Сладкие сырки расценивались как самые вредные для контроля гликемии ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами).

Если говорить о вкусовых предпочтениях, здесь значимое преимущество ожидаемо получили продукты с более высоким содержанием жира (на первом месте – сыр, за ним сметана и сладкие сырки, на третьем месте жирное молоко), тогда как обезжиренные продукты (молоко, творог) воспринимались гораздо менее вкусными ($p < 0,0001$ при сравнении каждого из них с «вкусными» продуктами). Наконец, в плане удобства применения преимущество закономерно получил сыр ($p < 0,0001$ при сравнении со всеми остальными продуктами), а остальные продукты в этом отношении между собой не различались.

Половые различия пищевых восприятий были выявлены в отношении небольшого числа продуктов и аспектов их восприятия. Мужчины считали обезжиренное молоко более приятным на вкус, а сметану – более полезной для здоровья, чем женщины ($p = 0,029$ и $0,046$ соответственно). Женщины воспринимали сметану как более вкусную ($p = 0,019$), а творог и сыр – как более полезные для здоровья в целом, нежели мужчины ($p = 0,009$ и $p = 0,014$ соответственно). На восприятие творога и сыра женщинами явно влияла

их определенная информированность о значении данных продуктов как источников кальция и пользы для состояния костной ткани.

По каждому из молочных продуктов исследовались внутренние связи между 5 аспектами их субъективного восприятия. В исследованиях по питанию, где на потребление пищи влияет очень много факторов, клинически значимым считается значение коэффициента корреляции $\geq 0,3$ [19]. Для 29 из 36 возможных комбинаций коэффициенты корреляции Спирмена составили $\geq 0,30$, то есть были клинически значимыми. Вкусовое восприятие всех продуктов, кроме сметаны, значимо умеренно коррелировало с восприятием в плане удобства: обезжиренное молоко – 0,47, жирное молоко – 0,38, обезжиренный творог – 0,39, сыр – 0,41, сладкие сырки/сладкая творожная масса – 0,36 (для всех корреляций $p < 0,0001$). Для всех продуктов без исключения выявлена значимая умеренная или сильная связь между восприятием продукта как средства для профилактики болезней сердца и восприятием в отношении контроля гликемии: обезжиренное молоко – 0,60, жирное молоко – 0,62, сметана – 0,58, обезжиренный творог – 0,62, сыр – 0,52, сладкие сырки – 0,52 (для всех корреляций $p < 0,0001$). Восприятие всех продуктов в плане их пользы для состояния здоровья умеренно или сильно коррелировало с восприятием в отношении пользы для профилактики болезней сердца: обезжиренное молоко – 0,52, жирное молоко – 0,65, сметана – 0,66, обезжиренный творог – 0,72, сыр – 0,57, сладкие сырки – 0,72 ($p < 0,0001$ во всех случаях). Для всех продуктов значимыми были умеренные и сильные связи между восприятием в отношении пользы для состояния здоровья и контроля гликемии: обезжиренное молоко – 0,42, жирное молоко – 0,55, сметана – 0,51, обезжиренный творог – 0,61, сыр – 0,47, сладкие сырки – 0,55 (для всех коэффициентов корреляции $p < 0,0001$). Наконец, восприятие в плане пользы для здоровья было связано со вкусовым восприятием обезжиренного молока – 0,30, творога – 0,34 и сыра – 0,35, а также с удобством использования этих продуктов – 0,30, 0,30 и 0,31 соответственно ($p < 0,0001$ во всех случаях). Таким образом, «медицинские» аспекты пищевых восприятий (в отношении здоровья в целом, сердца, диабета) тесно связаны между собой, при этом коэффициенты корреляции для каждого аспекта в большинстве случаев количественно были очень сходными.

Учитывая выявленные взаимосвязи многих аспектов пищевых восприятий, мы сочли, что восприятие каждого продукта в целом

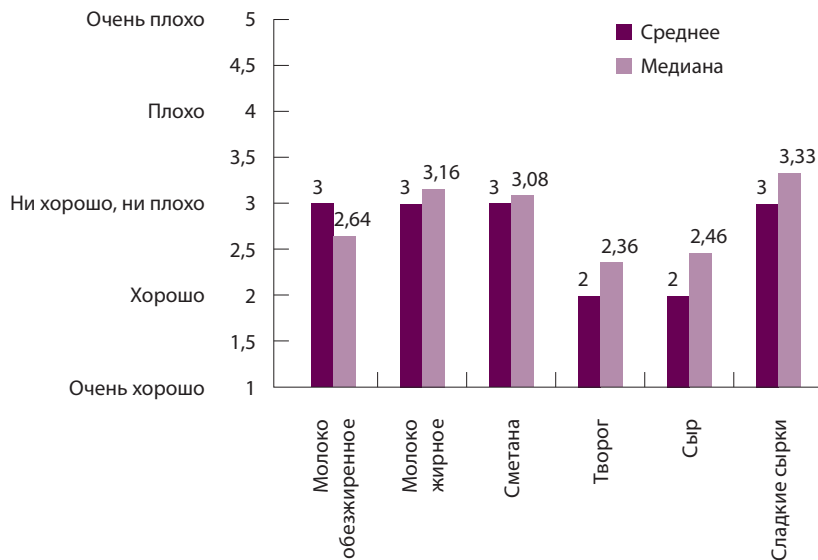


Рис. 2. Средние и медианы суммарных баллов пищевых восприятий молочных продуктов (по 5 аспектам) больными сахарным диабетом 2-го типа; $p < 0,001$ для сравнения 6 продуктов, критерий Краскела – Уоллиса

целесообразно представить в виде среднего суммарного балла всех пищевых восприятий и медианы (рис. 2). Из рисунка хорошо видно, что больные СД2 в целом отдают предпочтение обезжиренному творогу и сыру, далее с некоторым отрывом следует обезжиренное молоко. Сметана парадоксально (то есть несмотря на высокое содержание жиров) воспринимается как в целом нейтральный продукт, а жирное молоко и сладкие сырки – закономерно как скорее вредные, чем полезные продукты.

Частота использования продуктов референтной группы представлена в табл. 1.

В пересчете на баллы различные молочные продукты использовались со следующей

частотой: сыр – $5,0 \pm 2,0$ (медиана 5, то есть 2–3 раза в неделю), обезжиренное молоко – $5,1 \pm 2,3$ и обезжиренный творог – $5,1 \pm 1,9$ (для обоих продуктов медиана 5, то есть 2–3 раза в неделю), сметана – $6,7 \pm 1,8$ (медиана 7, то есть 2–3 раза в месяц), жирное молоко – $8,0 \pm 1,9$ и сладкие сырки/сладкая творожная масса – $8,2 \pm 1,5$ (в обоих случаях медиана 9, то есть реже 1 раза в месяц). Вопреки ожиданиям, частота применения этих продуктов не зависела от их стоимости, что позволило в дальнейшем проводить анализ без внесения поправки на стоимость. Жирное молоко и сладкие сырки больные СД2 употребляют значительно реже, чем обезжиренное молоко, творог и сыр ($p < 0,0001$); сметана занимает промежуточное положение по частоте использования. Указанные особенности не зависели от вида сахароснижающей терапии (пероральные препараты или инсулин).

Частота использования обезжиренного молока не зависела от пола, возраста, длительности СД, уровня образования, семейного и социального статуса, уровня доходов, прохождения обучения по СД и не коррелировала с уровнем HbA1c. Пациенты с индексом массы тела менее 30 кг/м^2 чаще употребляли обезжиренное молоко, чем с индексом массы тела $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,048$, тест χ^2); аналогичная закономерность выявлена в отношении комплаентных пациентов (балл поведения, связанного с диабетом (ПСД), ≥ 12) в сравнении с менее комплаентными (балл ПСД < 12 , $p = 0,04$, тест χ^2). Обезжиренный творог чаще употребляют женщины ($p = 0,002$), пациенты более старшего возраста, с большей длительностью СД и не имеющие ожирения ($p = 0,02$, $p = 0,04$ и $p = 0,008$ соответственно, тест χ^2). Уровень образования, доходов, семейный

Таблица 1. Частота употребления различных молочных продуктов больными сахарным диабетом 2-го типа

Наименование продукта	Больные, использующие продукт, абс. (% от N)			Больные, не использующие продукт/использующие продукт реже 1 раза в месяц
	ежедневно	еженедельно	ежемесячно	
Молоко обезжиренное	109 (36,3)	113 (37,7)	24 (8,0)	54 (18)
Молоко жирное	20 (6,7)	39 (13)	37 (12,3)	204 (68)
Сметана	16 (5,3)	133 (44,3)	76 (25,3)	75 (25,0)
Творог обезжиренный	76 (25,3)	168 (56,0)	30 (10)	26 (8,7)
Сыр	93 (31,0)	147 (49,0)	32 (10,7)	28 (9,3)
Сладкие сырки/творожная масса	8 (2,7)	39 (13,0)	50 (16,7)	203 (40,6)

N – общее количество больных (300)

**Таблица 2.** Ассоциация между пищевыми восприятиями и частотой использования различных продуктов в двух группах пациентов*

Аспект пищевых восприятий	Оценка в баллах, среднее ± стандартное отклонение [медиана]					
	молоко обезжиренное	творог обезжиренный	сыр	молоко жирное	сметана	сладкие сырки / творожная масса
Польза для здоровья в целом						
Группа 1	–	2,1±0,7 [2]	2,4±0,7 [2]	3,2±1,1 [3]	3,1±0,9 [3]	3,4±0,9 [3]
Группа 2		2,7±1,3 [3]	3,1±1,1 [3]	3,6±1,1 [4]	3,7±0,9 [4]	3,9±0,8 [4]
P ₁₋₂		0,009	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001
Польза в отношении профилактики болезней сердца						
Группа 1	–	2,1±0,6 [2]	2,7±0,7 [3]	–	3,4±0,8 [3]	3,4±0,8 [3]
Группа 2		2,7±1,2 [3]	3,4±1,0 [3]		3,8±0,9 [4]	3,8±0,8 [4]
P ₁₋₂		0,004	< 0,001		0,005	< 0,001
Польза для контроля гликемии						
Группа 1	–	2,1±0,7 [2]	–	3,6±0,8 [4]	3,6±0,8 [4]	3,9±0,8 [4]
Группа 2		2,7±1,2 [3]		3,9±0,8 [4]	3,9±0,8 [4]	4,2±0,7 [4]
P ₁₋₂		0,008		0,006	0,006	< 0,001
Вкусовые качества						
Группа 1	2,8±0,9 [3]	2,6±0,6 [2]	–	–	–	2,0±0,8 [2]
Группа 2	3,1±1,0 [3]	3,3±1,2 [3]				2,3±1,1 [2]
P ₁₋₂	0,046	0,003				0,03
Удобство использования						
Группа 1	2,8±0,8 [3]	2,7±0,8 [3]	–	–	–	2,7±0,9 [3]
Группа 2	3,1±1,8 [3]	3,4±1,0 [3]				3,1±1,0 [3]
P ₁₋₂	0,03	< 0,001				0,001

Группа 1 – пациенты, использующие продукт 1 раз в месяц или чаще, группа 2 – пациенты, использующие продукт реже 1 раза в месяц

*Указаны только те аспекты восприятий, которые значимо различались в двух группах

и социальный статус, прохождение обучения по СД, ПСД и HbA1c не были связаны с частотой использования этого продукта. Частота применения остальных молочных продуктов не коррелировала ни с одним из указанных выше параметров.

Для более подробного анализа возможных связей между частотой применения продукта и его пищевыми восприятиями мы разделили пациентов на тех, кто использует продукт относительно часто (1 раз в месяц или чаще – группа 1), и тех, кто его использует редко (реже 1 раза в месяц – группа 2). На первое место по частоте применяемых продуктов вышли обезжиренный творог и сыр (91,3 и 90,7% пациентов соответственно), на второе – обезжиренное молоко (82%), на третье – сметана (75%), в то время как жирное молоко и сладкие сырки пациенты чаще (32 и 32,3% соответственно) отвергают. Это подтверждают результаты анализа средних баллов пищевых восприятий.

Сравнение групп 1 и 2 (пациенты, часто и редко использующие конкретный продукт) по различным аспектам пищевых восприятий представлено в табл. 2 (более низкие баллы соответствуют более высокой оценке, данной пациентами).

Из табл. 2 видно, что между пациентами, которые использовали данный продукт часто или редко, имелись существенные различия по трем и более аспектам пищевых восприятий большинства продуктов. Наибольшее число различий отмечается в отношении самого «полезного» (творог обезжиренный) и самого «вредного» (сладкие сырки / сладкая творожная масса) с точки зрения пациентов продуктов. Таким образом, пищевые восприятия значимо влияют на фактическое употребление того или иного продукта. Для подтверждения этого мы дополнительно проанализировали корреляции между частотой потребления продукта и его субъективным восприятием (табл. 3).



Таблица 3. Зависимости между частотой использования различных молочных продуктов и пищевыми восприятиями*

Продукт	Аспекты пищевых восприятий	Корреляция с частотой использования (коэффициент Спирмена)
Молоко обезжиренное	Польза для здоровья в целом	0,27, $p < 0,0001$
	Польза в отношении профилактики болезней сердца и сосудов	0,13, $p = 0,02$
	Польза для контроля гликемии	0,17, $p = 0,004$
	Вкус	0,17, $p = 0,004$
	Удобство употребления	0,18, $p = 0,0015$
Молоко жирное	Польза для здоровья в целом	0,17, $p = 0,003$
	Польза для контроля гликемии	0,16, $p = 0,006$
Сметана	Польза для здоровья в целом	0,27, $p < 0,0001$
	Польза в отношении профилактики болезней сердца и сосудов	0,15, $p = 0,008$
	Польза для контроля гликемии	0,22, $p = 0,0001$
Творог обезжиренный	Польза для здоровья в целом	0,15, $p = 0,009$
	Польза в отношении профилактики болезней сердца и сосудов	0,22, $p = 0,0002$
	Польза для контроля гликемии	0,22, $p = 0,0001$
	Вкус	0,21, $p = 0,0002$
	Удобство употребления	0,22, $p = 0,0001$
Сыр	Польза для здоровья в целом	0,25, $p < 0,0001$
	Польза в отношении профилактики болезней сердца и сосудов	0,22, $p = 0,0001$
	Польза для контроля гликемии	0,25, $p < 0,0001$
	Удобство употребления	0,17, $p = 0,003$
Сладкие сырки / сладкая творожная масса	Польза для здоровья в целом	0,29, $p < 0,0001$
	Польза в отношении профилактики болезней сердца и сосудов	0,23, $p < 0,0001$
	Польза для контроля гликемии	0,25, $p < 0,0001$
	Вкус	0,12, $p = 0,04$
	Удобство употребления	0,2, $p = 0,0008$

*Указаны только те аспекты пищевых восприятий, для которых установлена значимая зависимость

Несмотря на большое число представленных в табл. 3 статистически значимых связей, к клинически значимому уровню приближаются лишь корреляции между частотой употребления продукта и его общей оценкой пользы для здоровья в целом. Ассоциации между частотой использования и вкусовым восприятием или восприятием в отношении удобства применения для всех продуктов были самыми слабыми, хотя и значимыми, а для жирного молока вообще отсутствовали. Как уже отмечалось выше, отсутствовала и корреляция между частотой употребления продуктов и их стоимостью и уровнем дохода пациентов.

Обсуждение и заключение

Исследование субъективных пищевых восприятий в российской когорте больных СД проведено впервые. Оно позволяет лучше понять механизм формирования структуры фактического питания, описанной ранее в этой же группе больных [18].

Анализ балльных оценок по различным аспектам субъективного восприятия каждого продукта показывает, что больные СД2 четко дифференцируют значение продуктов по таким аспектам, как польза для общего состояния здоровья, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и текущего состояния СД (контроля гликемии). Обезжиренное молоко, творог и в меньшей степени сыр они считают благоприятными в этих отношениях, сметану – нейтральной, а жирное молоко и сладкие сырки – неблагоприятными. Если обезжиренные молоко и творог как продукты умеренной калорийности с низким содержанием жира действительно являются благоприятными компонентами питания при СД2, попадание сыра в разряд благоприятных, а сметаны в разряд нейтральных для здоровья отражает, вероятно, неосведомленность пациентов о высокой калорийности этих продуктов и высоком содержании в них жиров.

Для всех изученных продуктов были установлены умеренные и сильные связи между субъективным восприятием их значимости для здоровья, для контроля СД и как средств профилактики болезней сердечно-сосудистой системы. Подчеркнем: восприятие значимости для здоровья коррелировало со вкусовым восприятием и удобством применения лишь у части продуктов (обезжиренного молока, творога и сыра).

Были также найдены определенные половые различия пищевых восприятий, свидетельствующие о более высокой ориентации женщин на

состояние здоровья. Это согласуется с описанными в нашей предшествующей публикации [18] особенностями структуры питания женщин, которая выглядит несколько более рациональной, чем структура питания мужчин. Примечательно, что в отличие от голландских [8, 9] российские пациенты мужского и женского пола не различались по восприятию продуктов в отношении влияния на контроль гликемии.

В близком соответствии описанным пищевым восприятиям на первом месте по частоте использования оказались творог и сыр, на втором – обезжиренное молоко, на третьем – сметана, тогда как от потребления жирного молока и сладких сырков около $\frac{2}{3}$ пациентов отказывались. Важнейшей находкой стало обнаружение того, что, в отличие от голландских пациентов, у которых частота использования разных продуктов теснее всего сопряжена с вкусовыми предпочтениями [8, 9], у российских больных СД2 частота потребления продуктов клинически значимо коррелировала только с восприятием их значимости для здоровья в целом или с другим «медицинским» аспектом восприятия. Ассоциации между частотой использования и вкусом или удобством применения у наших пациентов были статистически, но не клинически значимыми, а для жирного молока вообще отсутствовали. Не было найдено никаких коррелирующих между стоимостью продуктов или уровнем доходов пациентов и частотой употребления тех или иных продуктов из выбранной для изучения молочной группы. Одним из объяснений отсутствия связи между частотой употребления продуктов и экономическими характеристиками может служить то, что в референтной группе молочных продуктов нет продуктов с исключительно высокой стоимостью. Вместе взятые, эти данные убедительно иллюстрируют, что поведенческие и психологические особенности стиля питания у пациентов разных стран/культур неодинаковы и должны учитываться для оптимизации обучения больных принципам рационального питания.

Полученные нами данные не подтверждают точку зрения, распространенную в психологии питания, согласно которой, несмотря на сложный и многофакторный генез стиля питания любого человека и тем более больных СД, выбор продукта происходит скорее в ходе быстрого интуитивного принятия решения (на эмоциональной основе), а не в результате более длительного рационального процесса суждения и обоснования (на когнитивной основе) [10, 11]. У наших пациентов

с СД2 на частоту использования того или иного продукта больше влияла именно его рациональная оценка в плане пользы или вреда для здоровья, то есть когнитивный компонент. Если продукт считается «вредным», пациенты склонны от него отказываться, несмотря на вкусовые предпочтения, обуславливающие немедленное положительное эмоциональное восприятие. Проблема заключается в том, что больные не всегда правильно информированы о качественном составе продуктов, что приводит к не самому оптимальному их выбору. Вместе с тем такое превалирование рационального подхода к выбору продуктов служит хорошей базой для обучения пациентов рациональному питанию и позволяет надеяться на возможность эффективной коррекции стиля питания при условии надлежащего информирования и обучения пациентов.

Ограничением исследования выступает тот факт, что нельзя исключить социально желательные ответы пациентов на тест, так или иначе отражающий их отношение к диетическим рекомендациям. Возможно, пациенты выбирали те ответы, которые, как им представлялось, больше соответствовали рекомендациям врача. Такая вероятность всегда существует при сборе любого анамнеза или данных самоотчета пациентов. Мы старались уменьшить эту возможную тенденцию, избегая проставлять цифры (баллы) в самих опросниках и предваряя их тексты стандартным предисловием, в котором говорилось о том, что «плохих» и «хороших» ответов нет. Еще одно ограничение состоит в том, что пациенты сообщали частоту использования тех или иных продуктов ретроспективно, по собственным воспоминаниям, в связи с чем данные показатели соблюдения диеты следует интерпретировать с осторожностью. Возможно, при индивидуальной работе с больным более информативной и надежной будет их оценка в динамике с помощью дневников питания.

В заключение следует отметить: согласно результатам, полученным для этого раздела изучения стиля питания, больные СД2, вопреки ожидаемым и описанным в зарубежных публикациях итогам, воспринимают состояние своего здоровья как нечто единое, не делая принципиальных различий между общим состоянием здоровья, текущим состоянием здоровья (контроль гликемии) и будущим состоянием здоровья (профилактика сердечно-сосудистых заболеваний). Иными словами, тот или иной продукт они расценивают либо как полезный, либо как не полезный для здоровья вообще. Эти результаты



необходимо учитывать при проведении обучения по разделу «рациональное питание». Пока же современные программы обучения больных СД2 делают акцент на контроле гликемии

и массы тела, в меньшей степени – на состоянии сердца, и практически не оперируют таким более простым и удобным для больных понятием, как «здоровье».

Дополнительная информация

Финансирование

Работа основана на материалах диссертации автора на соискание ученой степени доктора медицинских наук и проведена без дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР, Токмакова АЮ, Никонова ТВ, Суркова ЕВ, Кононенко ИВ, Егорова ДН, Ибрагимова ЛИ, Шестакова ЕА, Клефтортова ИИ, Скляник ИА, Ярек-Мартынова ИЯ, Северина АС, Мартынов СА, Викулова ОК, Калашников ВЮ, Бондаренко ИЗ, Гомова ИС, Старостина ЕГ, Аметов АС, Анциферов МБ, Бардымова ТП, Бондарь ИА, Валеева ФВ, Демидова ТЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Рухаткина ЛА, Суплотова ЛА, Ушакова ОВ, Халимов ЮШ. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации. Сахарный диабет. 2020;23(25):4–102. doi: 10.14341/DM202025. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Shamkhalova MS, Sukhareva OYu, Galstyan GR, Tokmakova AY, Nikonova TV, Surkova EV, Kononenko IV, Egorova DN, Ibragimova LI, Shestakova EA, Klefortova II, Sklyanik IA, Yarek-Martynova IYa, Severina AS, Martynov SA, Vikulova OK, Kalashnikov VY, Bondarenko IZ, Gomova IS, Starostina EG, Ametov AS, Antsiferov MB, Bardymova TP, Bondar IA, Valeeva FV, Demidova TY, Mkrtyumyan AM, Petunina NA, Ruyatkina LA, Suplotova LA, Ushakova OV, Khalimov YuSh. Clinical guidelines. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes Mellitus. 2020;23(25):4–102. Russian. doi: 10.14341/DM202025.]
2. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Sadedelli AS, Caraceni P, Marchesini G, Ravaoli F. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. *Nutrients*. 2021;13(8):2748. doi: 10.3390/nu13082748.
3. Старостина ЕГ. Диетические барьеры у больных сахарным диабетом 2-го типа и способы их преодоления. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):98–111. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-016. [Starostina EG. [Diet barriers in type 2 diabetic patients and their coping strategies]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):98–111. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-016.]
4. Ponzio V, Rosato R, Tarsia E, Goitre I, De Michieli F, Fadda M, Monge T, Pezzana A, Broglio F, Bo S. Self-reported adherence to diet and preferences towards type of meal plan in patient with type 2 diabetes mellitus. A cross-sectional study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(7):642–650. doi: 10.1016/j.numecd.2017.05.007.
5. Blitstein JL, Lazar D, Gregory K, McLoughlin C, Rosul L, Rains C, Hellman T, LeRuth C, Mejia J. Foods for Health: An Integrated Social Medical Approach to Food Insecurity Among Patients With Diabetes. *Am J Health Promot*. 2021;35(3):369–376. doi: 10.1177/0890117120964144.
6. Chen PJ, Antonelli M. Conceptual Models of Food Choice: Influential Factors Related to Foods, Individual Differences, and Society. *Foods*. 2020;9(12):1898. doi: 10.3390/foods9121898.
7. Leng G, Adan RAH, Belot M, Brunstrom JM, de Graaf K, Dickson SL, Hare T, Maier S, Menzies J, Preissl H, Reisch LA, Rogers PJ, Smeets PAM. The determinants of food choice. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(3):316–327. doi: 10.1017/S002966511600286X.
8. Niewind AC. Diabetes and diet: food choices. S.l.: Niewind; 1989. 92 p.
9. Niewind AC, Friele RD, Kandou CT, Hautvast JG, Edema JM. Changes in food choices of recently diagnosed insulin-dependent diabetic patients. *Eur J Clin Nutr*. 1990;44(7):505–513.
10. Cancellieri UG, Petruccelli I, Cicero L, Milani A, Bonaiuto F, Bonaiuto M. Reputation and emotion: How the mind drives our food preferences and choices. *Food Quality and Preference*. 2022;101:104637. doi: 10.1016/j.foodqual.2022.104637.
11. Giacalone D, Llobell J, Jaeger SR. “Beyond liking” measures in food-related consumer research supplement hedonic responses and improve ability to predict consumption. *Food Quality and Preference*. 2022;97:104459. doi: 10.1016/j.foodqual.2021.104459.
12. Muñoz-Vilches NC, van Trijp HCM, Piqueras-Fiszman B. Pleasure or Health? The Role of Mental Simulation in Desire and Food Choices. *Foods*. 2020;9(8):1099. doi: 10.3390/foods9081099.
13. Sullivan NJ, Huettel SA. Healthful choices depend on the latency and rate of information accumulation. *Nat Hum Behav*. 2021;5(12):1698–1706. doi: 10.1038/s41562-021-01154-0.
14. Toet A, Van der Burg E, Van den Broek TJ, Kaneko D, Brouwer AM, Van Erp JBF. Linking Categorical and Dimensional Approaches to Assess Food-Related Emotions. *Foods*. 2022;11(7):972. doi: 10.3390/foods11070972.
15. Samant SS, Chapko MJ, Seo HS. Predicting consumer liking and preference based on emotional responses and sensory perception: A study with basic taste solutions. *Food Res Int*. 2017;100(Pt 1):325–334. doi: 10.1016/j.foodres.2017.07.021.
16. Старостина ЕГ. Психологические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2008;5(2):7–10. doi: 10.14341/omet200827-10. [Starostina EG. [Psychological aspects of diet therapy in type 2 diabetes mellitus]. *Obesity and Metabolism*. 2008;5(2):7–10. Russian. doi: 10.14341/omet200827-10.]
17. Старостина ЕГ, Шаврикова ЕП. Разработка опросника «Соблюдение принципов рационального питания» для больных сахарным диабетом 2-го типа и оценка возможности его применения. Альманах клинической медицины. 2016;44(4):422–429. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-422-429. [Starostina EG, Shavrikova EP. [Development of the questionnaire on compliance to medical nutrition therapy for type 2 diabetic patients and assessment of its potential use]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(4):422–429. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-422-429.]
18. Старостина ЕГ. Структура питания и ассоциированные с ней факторы у больных сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):240–253. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-240-253. [Starostina EG. [Nutritional structure and associated factors in type 2 diabetic patients]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):240–253. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-240-253.]
19. George RS, Kronld M. Perceptions and food use of adolescent boys and girls. *Nutrition & Behavior*. 1983;1(2):115–125.



Subjective food perceptions in type 2 diabetic patients and their impact on the structure of the diet

E.G. Starostina¹

Background: Subjective food perceptions in various aspects that could impact food choices and diet adherence by the Russian patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have not been studied.

Aim: To assess food perceptions in T2DM patients in the reference group of dairy products and their potential influence on the nutritional structure.

Materials and methods: This cross-sectional study included 300 consecutive out- and in-patients with T2DM (mean age ± standard deviation, 60,8 ± 10,2 years, duration of diabetes 1 to 35 years). The patients underwent standard clinical and laboratory work-up and filled in the questionnaire on food perceptions of six dairy products (low fat cottage cheese, low fat milk, high fat milk, sour cream, cheese, and sweet cheese curds) in the following five aspects: impact on general health, impact on prevention of cardiovascular diseases, impact on glycemic control, taste and convenience of the use. These perception aspects were compared with the self-reported frequencies of the use of each product, patients' demographic and clinical characteristics.

Results: The patients considered low fat cottage cheese to be most healthy for their general health, with low fat milk and cheese ranking 2nd ($p < 0.0001$ compared to low fat cottage cheese). Fat milk and sour cream were perceived as unhealthy ($p < 0.0001$ compared to "healthy products"). Sweet cheese curds were perceived by the patients as the most unhealthy/"harmful" ($p < 0.0001$ compared with each of the rest products). All other medical aspects of food perceptions (impact on cardiovascular prevention and diabetes control) moderately or strongly correlated between each other and with the perception for general health (Spearman's r from 0.42 to 0.72, all $p < 0.0001$). Taste perceptions of all products, except sour cream, demonstrated moderate correlation with their perception in terms of convenience of the use (Spearman's r from 0.36 to 0.47, all $p < 0.0001$). Male patients perceived low fat milk as more tasty and sour cream as more healthy, than female patients ($p = 0.029$ and 0.046 , respectively). Female patients found sour cream more tasty ($p = 0.019$), and low

fat cottage cheese and cheese as more healthy, than males ($p = 0.009$ and 0.014 , respectively). The frequencies of the product use was associated with medical aspects of their perceptions: patients use to eat/drink low fat milk, low fat cottage cheese and cheese significantly more often, than high fat milk and sweet cheese curds ($p < 0.0001$), whereas sour cream was in an intermediate position as per its frequency of the use. Low fat cottage cheese and cheese ranked first according to the proportion of their consumers (91.3 and 90.7% of the patients, respectively), low fat milk ranked second (82% of the patients), and sour cream third (75%), whereas most patients abstain from the use of fat milk and sweet cheese curds (32 and 32.3% using them, respectively). The frequency of the reference product use was to a significantly lesser extent associated with perceptions of their taste or convenience of the use and was not at all associated with their costs/prices.

Conclusions: T2DM patients are able to clearly differentiate the products of the reference group (dairy products) for such aspects, as their impact on their general health, cardiovascular system and glycemic control. In most cases, these attitudes were not associated with their taste perceptions. It is exactly medical aspects of subjective food perceptions that have a higher impact on the nutritional structure (real-life use) than their taste or convenience of the use. This fact may become a favorable background for patient education in the area of rational nutrition and diet; however, patients' knowledge on the food nutritional content and on their real impact on the health status need significant improvements.

Key words: type 2 diabetes mellitus, nutrition, diet, food choice, food perceptions

For citation: Starostina EG. Subjective food perceptions in type 2 diabetic patients and their impact on the structure of the diet. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(3):177–186. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-021.

Received 1 June 2022; revised 23 June 2022; accepted 4 July 2022; published online 15 July 2022

Elena G. Starostina – MD, PhD, Head of Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 79.
E-mail: elena.starostina@rambler.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Обзор

Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Глибка А.А.¹ • Мазурина Н.В.¹ • Саранцева К.А.² • Харкевич Г.Ю.² • Лактионов К.К.² • Трошина Е.А.¹ • Мельниченко Г.А.¹

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) в последнее время широко используются для лечения многих видов злокачественных опухолей. В Российской Федерации зарегистрировано и активно применяется несколько лекарственных средств из группы ИКТИО: анти-CTLA-4-моноклональное антитело (ипилиумаб), анти-PD-1-моноклональные антитела (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб), анти-PD-L1-моноклональные антитела (атезолизумаб, дурвалумаб). ИКТИО могут вызывать различные эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления, чаще дисфункции щитовидной железы и гипофизит, которые во многом ассоциированы с проводимой противоопухолевой терапией из определенной подгруппы данных

препаратов. Предикторы эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне ИКТИО остаются неясными, а оптимальная профилактика, прогнозирование и лечение все еще не определены. В настоящем обзоре приведены накопленные в литературе сведения о механизмах, биомаркерах, особенностях тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений, описаны принципы лечения данных тиреопатий. Эта информация будет полезна практикующим онкологам, эндокринологам, терапевтам, семейным врачам, а также врачам любых других смежных специализаций.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреотоксикоз, ингибиторы контрольных точек иммунного

ответа, ипилиумаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб

Для цитирования: Глибка АА, Мазурина НВ, Саранцева КА, Харкевич ГЮ, Лактионов КК, Трошина ЕА, Мельниченко ГА. Заболевания щитовидной железы, развивающиеся на фоне терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):187–195. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-020.

Поступила 10.06.2022; принята к публикации 23.06.2022; опубликована онлайн 21.07.2022

Основными причинами смертности населения остаются сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Общее число людей в мире, имеющих онкологические заболевания, за период с 1990 по 2019 г. увеличилось более чем в 2 раза. Так, в частности, в 2019 г. общее число смертельных исходов от злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легких (наиболее распространенных форм рака в большинстве стран с высоким и средним уровнем дохода) составило 2,1 млн человек [1].

В лечении онкологических заболеваний в настоящее время широко применяется иммунотерапия – высокоэффективный метод, кардинальным образом изменивший подход к оказанию помощи при солидных опухолях [2, 3]. Формирование иммунной толерантности и феномен «ускользания» клеток опухоли от иммунного надзора ассоциированы с развитием и прогрессированием опухолевого процесса [4]. Иммунотерапия направлена на усиление активности существующих иммунокомпетентных клеток и нивелирования ингибирующего воздействия опухолевых клеток на иммунный ответ: в результате происходит элиминация

опухоли естественным путем. Сегодня используется несколько видов противоопухолевой иммунотерапии: с применением моноклональных антител, онколитическая вирусная терапия, Т-клеточная терапия, противораковые вакцины [4, 5]. Однако широкое распространение получило только использование моноклональных антител.

Контрольные точки иммунного ответа (англ. check points) играют важнейшую роль в противоопухолевом и противовоспалительном ответе и в первую очередь модулируют функцию Т-клеток, что достигается путем связывания их с лигандами и формирования каскада реакций по ингибирующему или стимулирующему пути [5–7]. При этом также осуществляется поддержание иммунологической толерантности к аутоантигенам, что предотвращает возможное развитие аутоиммунных заболеваний [3, 8]. Такими контрольными точками иммунного ответа выступают мембранные рецепторы CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CD152), PD-1 (англ. programmed cell death protein-1, CD279) и его лиганд PD-L1 (англ. programmed cell death protein ligand-1). Особенность этих мишеней состоит в том, что ингибирование



CTLA-4 оказывает более системный эффект и приводит к неспецифичной активации иммунитета в лимфатических узлах. В то же время PD-1 и его лиганды, экспрессирующиеся на поверхности Т-лимфоцитов, ограничивают активность Т-клеток в периферических тканях в момент воспалительной атаки, позволяя избежать аутоиммунных реакций [4, 6, 7, 9, 10]. Лиганды PD-1 (PD-L1 и PD-L2) представлены на поверхности антигенпрезентирующей клетки, а также на нелимфоидных клетках: β -клетках островков Лангерганса, тироцитах, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, опухолевых клетках [7].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО; англ. immune checkpoint inhibitors, ICIs) – одна из наиболее актуальных групп онкоиммунологических препаратов. Они представляют собой моноклональные антитела, ингибирующие отрицательную ко-стимуляцию Т-клеток (особенно CD8+) и позволяющие эффективнее реализоваться противоопухолевому клеточному иммунитету (через блокаду сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1), при этом прямое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки отсутствует [6, 7, 11]. Именно на примере преодоления иммунологической толерантности ИКТИО показали свою эффективность при различных типах опухолей: оказалось, что она не зависит от гистологического типа и органа принадлежности [5]. В настоящее время ИКТИО и их комбинации с другими противоопухолевыми агентами зарегистрированы и с успехом применяются в лечении широкого спектра солидных опухолей, в частности меланомы, немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, лимфомы Ходжкина, гепатоцеллюлярного рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, колоректального рака и др. [3, 4, 10, 12–14]. Вероятно, нозологический спектр показаний для проведения терапии ИКТИО будет лишь расширяться. Успешное использование данных препаратов для лечения настолько разных типов опухолей отражает универсальные механизмы взаимодействия опухолей и иммунной системы организма [15].

В арсенале онкологов сегодня имеется семь препаратов данной группы, основное различие которых определяется мишенью их воздействия:

- анти-CTLA-4-моноклональное антитело (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4) – ипилимумаб;
- анти-PD-1-моноклональные антитела (англ. programmed cell death protein-1 – белок запрограммированной клеточной

Глибка Анастасия Андреевна – клинический аспирант отдела терапевтической эндокринологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (967) 160 77 64.
E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела терапевтической эндокринологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лекарственных методов лечения № 17; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Харкевич Галина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения биотерапии опухолей; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>. E-mail: gkharkevich@mail.ru

гибели-1) – пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб;

- анти-PD-L1-моноклональные антитела (англ. programmed cell death protein ligand-1 – лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели) – атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб [5, 8, 16].

Препараты из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа относятся к разным подклассам IgG. Так, к IgG1 относятся анти-CTLA-4-моноклональное антитело (ипилимумаб) и анти-PD-L1-моноклональные антитела (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, пролголимаб), которые индуцируют антителозависимую клеточную цитотоксичность. При этом к IgG4 относятся анти-PD-1-моноклональные антитела (пембролизумаб, ниволумаб) [7].

Цель настоящего обзора – рассмотреть влияние ИКТИО на индукцию тиреопатий: их особенности, патогенетические аспекты, возможности прогнозирования, а также подходы к лечению.

Эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления

Терапия ингибиторами контрольных точек может сопровождаться развитием специфичных побочных эффектов – аутоиммуноподобных воспалительных заболеваний, или иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ; англ. immune-related adverse events, irAEs), способных поражать любые органы и системы: кожу, желудочно-кишечный тракт, органы эндокринной системы, печень, легкие, нервную систему и др. [4, 7, 15, 17, 18]. ИОНЯ различной степени тяжести регистрируются у 15–90% пациентов, получающих иммунотерапию [4, 7, 17]. Время реализации ИОНЯ крайне вариабельно: описаны случаи развития нежелательных явлений как непосредственно после первой инфузии, так и спустя несколько лет после последнего введения препарата [5]. Любое проявившееся ИОНЯ классифицируется в соответствии с общепринятой шкалой СТСАЕ (англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events – Общие терминологические критерии нежелательных явлений) от легкой степени (СТСАЕ 1) до крайне тяжелой (СТСАЕ 4–5) [19–21]. Сегодня активно используется пятая версия данной классификации (СТСАЕ v5.0), опубликованная 27 ноября 2017 г. [22], в 2022 г. планируется публикация следующей версии (СТСАЕ v6.0).

Эндокринные ИОНЯ – третьи по частоте явления. Они определяются у 7–37,8% всех пациентов, получающих терапию ИКТИО, из них до 7,8% соответствуют 3–4-й степени по СТСАЕ [4, 6]. Несмотря на то что точный механизм развития

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



ИОНЯ не ясен [13, 23], при поражении органов эндокринной системы можно выделить некоторые общие клинические характеристики:

1) наличие стертой клинической картины, особенно ввиду тяжести проявлений основного онкологического заболевания или одновременного полиорганного проявления ИОНЯ [5, 15, 19, 20];

2) быстропрогрессирующее течение (в отличие от классических аутоиммунных заболеваний эндокринной системы) [3, 15];

3) жизнеугрожающий характер при несвоевременной диагностике (например, гипофизит с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности, микседематозная кома, тяжелый тиреотоксикоз, фульминантный сахарный диабет) [19, 24];

4) необратимость поражения без восстановления функции эндокринных желез (примерно в 50% случаев) [3, 5, 7, 13, 24];

5) своевременная диагностика и назначение заместительной терапии соответствующими гормонами дают возможность продолжить иммунотерапию ИКТИО основного заболевания в полном объеме [2, 19, 24].

Наблюдаются определенные особенности поражения органов эндокринной системы при использовании препаратов различных групп: гипофизит чаще выявляется при использовании анти-CTLA-4-моноклональных антител (ипилимумаба, тремелимумаба), а дисфункции щитовидной железы – при назначении анти-PD-1-моноклональных антител (ниволумаба, пембролизумаба, прогалимаба) [6, 8, 21, 25–27]. Крайне редко описывается развитие гипопаратиреоза, сахарного диабета, центрального несахарного диабета, поражения гонад [8, 25], что не позволяет на данном этапе отследить их взаимосвязь с определенным препаратом или подгруппой ИКТИО.

Частота развития эндокринных ИОНЯ на фоне терапии ИКТИО варьирует по данным различных исследований, что отчасти может определяться осведомленностью врачей и отсутствием прицельной диагностики ИОНЯ, а также расовой принадлежностью пациентов [2, 4, 15, 26]. По данным метаанализа 38 исследований, суммарно включившего 7551 пациента, частота эндокринных ИОНЯ составила 10% [7].

Особенности тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Имуноопосредованные поражения щитовидной железы – наиболее частые эндокринные ИОНЯ иммунотерапии ИКТИО. Как уже отмечалось

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением лекарственных методов лечения № 17, заместитель директора Научно-исследовательского института клинической онкологии по лечебной работе²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: lkoskos@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>. E-mail: teofrast2000@mail.ru

ранее, дисфункция щитовидной железы чаще всего развивается при назначении анти-PD-1-моноклональных антител. В таблице представлена частота развития гипотиреоза и гипертиреоза на фоне терапии ИКТИО различных групп по данным метаанализа 38 исследований, суммарно включившего 7551 пациента [8, 21]. Согласно данным большинства исследований, частота гипертиреоза существенно ниже, чем гипотиреоза. Поскольку в большинстве случаев причиной гипертиреоза служит кратковременная деструктивная фаза тиреоидита, сменяющаяся гипотиреоидной фазой, его симптомы могут оставаться нераспознанными, а истинная частота транзиторного гипертиреоза у пациентов, получающих ИКТИО, может быть существенно выше.

Тиреоидные ИОНЯ чаще диагностируются в первые месяцы применения ИКТИО (обычно в первые 3–15 недель от первого введения ИКТИО), хотя встречаются случаи развития нарушений щитовидной железы в отдаленном периоде [7, 8, 24, 28].

По данным метаанализа 10 исследований, суммарно включившего 5291 пациента [29], риск развития гипотиреоза и гипертиреоза, ассоциированный с терапией ИКТИО, был значительно выше, чем в контрольной группе пациентов. Относительный риск (ОР; англ. related risk, RR) составил 8,26 (95% доверительный интервал (ДИ) 4,67–14,62) в отношении развития гипотиреоза и 5,48 (95% ДИ 1,33–22,53) для гипертиреоза.

По данным другого метаанализа 13 исследований, суммарно включившего 6578 пациентов [30], анти-PD-1-моноклональные антитела существенно повышали риск развития гипертиреоза по сравнению с терапией анти-CTLA-4-моноклональными антителами (ОР 2,45; 95% ДИ 1,19–5,03). Кроме того, вполне закономерно, что максимальная частота иммуноопосредованных тиреопатий наблюдалась на фоне комбинации «анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело» (ОР 9,13; 95% ДИ 3,07–27,11).

Патогенетические аспекты поражения щитовидной железы на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

С учетом особенностей патогенеза и клинической картины выделяют 2 группы аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: «классические» – со стойким однонаправленным нарушением функции щитовидной железы (болезнь Грейвса, хронический аутоиммунный тиреоидит) и «деструктивные» – с разнонаправленными нарушениями

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



Нарушения функции щитовидной железы на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (адаптировано по [21])

Заболевание	Частота по модели смешанных эффектов, %	Прогнозируемая частота в зависимости от режима ИКТИО, %			
		анти-CTLA-4-моноклональные антитела	анти-PD-1-моноклональные антитела	анти-PD-L1-моноклональные антитела	анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело (ипилимумаб + ниволумаб)
Гипотиреоз	6,6	3,8	7,0	3,9	13,2
Гипертиреоз	2,9	1,7	3,2	0,6	8,0

ИКТИО – ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

функции щитовидной железы в зависимости от фазы заболевания (послеродовой тиреоидит; тиреоидиты, индуцированные препаратами, влияющими на иммунную систему; подострый тиреоидит; амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа).

Поскольку ИКТИО представляют собой препараты, оказывающие непосредственное воздействие на иммунную систему, деструктивный тиреоидит – самая частая клиническая форма поражения щитовидной железы, встречающаяся у 5–50% пациентов, получающих ИКТИО [2, 7, 17, 27]. При этом, если осуществляется монотерапия ИКТИО, дисфункция щитовидной железы наблюдается в 6–39% случаев, а при использовании комбинированной схемы лечения (например, ипилимумаб + ниволумаб) частота тиреоидной патологии значительно возрастает – в диапазоне от 22 до 50% случаев [3, 6, 7].

На данный момент не существует единой теории, объясняющей механизм развития тиреоидной патологии при использовании терапии ИКТИО [27]. Вероятно, высокая частота развития тиреоидных ИОНЯ связана с экспрессией молекул PD-L1 и PD-L2 в данном органе и особенностями иммунного статуса щитовидной железы [7, 8, 24, 28].

В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании [14] проводилось изучение популяций иммунных клеток у пациентов с дисфункцией щитовидной железы, ассоциированной с лечением ИКТИО, методом комплексной 10-цветной проточной цитометрии периферической крови. Методику применяли в трех группах пациентов: здоровые добровольцы (45 человек), больные аутоиммунным тиреоидитом (9 человек) и пациенты с тиреоидитом, возникшим на фоне иммунотерапии пембролизумабом (7 человек). Наблюдающееся повышение количества циркулирующих CD56⁺CD16⁺ натуральных киллеров

и повышенная экспрессия HLA-DR на поверхности CD14⁺CD16⁺ моноцитов у пациентов с тиреоидитом на фоне пембролизумаба – особенности, которые могут отчасти объяснить развитие деструкции ткани щитовидной железы. Кроме того, проводилось сравнение экспрессии PD-1 на Т-клетках, в ходе которого заметной поверхностной экспрессии PD-1 на Т-клетках пациентов с тиреоидитом, индуцированным пембролизумабом, отмечено не было. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и в группе контроля экспрессия PD-1 на поверхности Т-клеток не различалась. Это подтверждает, что механизмы развития классических аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и заболеваний, индуцированных анти-PD-1-моноклональными антителами, различны.

В литературе описан клинический случай 63-летнего пациента [23], у которого развился гипотиреоз после 2 введений ниволумаба (затем терапия была прекращена из-за отсутствия эффекта) при использовании метода проточной цитометрии для оценки периферических лимфоцитов. Было показано значимое увеличение пропорции фолликулярных Т-хелперов (Tfh) с исходного уровня 0,9% до 3,1% через 2 недели после введения ниволумаба. Спустя 4 месяца после завершения терапии ИКТИО уровень Tfh снизился до 1,2%. Исходно пациент был носителем антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ) и с сохранной функцией щитовидной железы, но на фоне лечения ИКТИО титр антител резко вырос и развился стойкий манифестный гипотиреоз (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 146 мкЕд/мл). Можно предположить, что описанный феномен ассоциирован с важнейшими функциями Tfh, такими как стимуляция секреции IL-21, а также медиаторной ролью в дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела.



Развитие тиреоидных ИОНЯ ассоциировано с увеличением общей выживаемости у онкологических пациентов. Так, в ретроспективном исследовании (200 пациентов) [26], получавших терапию ниволумабом, в 33,5% случаев (67 пациентов) развилась тиреоидная патология. При манифестном клиническом течении тиреоидных ИОНЯ наблюдалось увеличение общей выживаемости по сравнению с пациентами без поражения щитовидной железы (16,1 против 13,6 месяца соответственно). Однако данная разница не отмечалась при субклинических формах тиреоидной патологии, что, вероятно, связано с разной выраженностью реактивации клеточного иммунитета. В другом клиническом исследовании с участием 51 пациента с диагнозом немелкоклеточного рака легкого, получавших терапию пембролизумабом, было отмечено статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов при развитии тиреоидной дисфункции (медиана 40 месяцев по сравнению с 14 месяцами у пациентов без развившейся тиреоидной патологии) [27].

Доказано, что развитие ИОНЯ (эндокринных и неэндокринных) часто связано с большей эффективностью иммунотерапии основного онкологического заболевания и, как следствие, увеличением общей выживаемости [5, 9, 17, 26].

Прогнозирование тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы относятся к наиболее распространенным аутоиммунным заболеваниям и встречаются у 4% населения. Общеизвестным фактором риска развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы выступает носительство антител к ТПО (встречается в 10% случаев среди женщин в эутиреоидной фазе) [27]. Антитела к ТПО и ТГ выявляются у 80–90% больных при хроническом аутоиммунном тиреоидите и в 40–60% случаев при болезни Грейвса [31, 32].

Оценка носительства антигипотиреоидных антител в когорте пациентов, получающих терапию ИКТИО, показала, что при наличии антител к ТПО или ТГ увеличивается риск развития тиреоидита с последующим формированием стойкого гипотиреоза [7, 27, 28].

В то же время в небольшом ретроспективном исследовании (11 пациентов) [4] у всех больных, у которых впоследствии развилось поражение щитовидной железы, были оценены антигипотиреоидные антитела (к ТГ и ТПО), и только у 18% (2 пациента) из них антитела оказались повышенными.

Авторы предположили, что данная невысокая частота выявления классических антигипотиреоидных антител обусловлена механизмами развития аутоиммунной патологии щитовидной железы на фоне лечения анти-PD-1-моноклональными антителами, отличными от механизмов развития классического аутоиммунного тиреоидита. Данное исследование имеет серьезные ограничения ввиду малочисленности выборки пациентов.

Отметим: на фоне терапии ИКТИО происходит не только повышение титров предсуществующих антител к ТПО или ТГ [17, 24], но и изменение концентрации цитокинов и хемокинов. Так, в проспективном клиническом исследовании (26 пациентов) [17] было выявлено, что базальные уровни IL-1 β , IL-2 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора были значительно выше в группе пациентов, у которых в дальнейшем проявилась тиреоидная дисфункция. А через 4 недели после первой инъекции ИКТИО уровни IL-8, хемоаттрактантного белка-1 моноцитов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора резко снижаются по сравнению с пациентами, у которых не развивалось поражение щитовидной железы.

В многоцентровом ретроспективном исследовании (179 пациентов) [12] было зарегистрировано, что любое предсуществующее (до проведения терапии анти-PD-1-моноклональными антителами) заболевание щитовидной железы служит достоверным фактором риска развития тиреоидного ИОНЯ. Не было выявлено корреляции с типом опухоли, препаратом (ниволумаб или пембролизумаб), возрастом, полом и развитием поражения щитовидной железы. При этом у 33 из 53 пациентов, у которых развилось тиреоидное ИОНЯ, это произошло в первые 2 месяца после начала терапии ИКТИО. А примерно у каждого четвертого (24,5% пациентов) происходило спонтанное разрешение тиреоидной патологии без необходимости фармакологического лечения.

На этапах диагностики, а также для оценки эффективности проводимой противоопухолевой терапии часто проводится позитронно-эмиссионная томография. Именно поэтому достаточно интересной представляется оценка результатов позитронно-эмиссионной томографии как прогностического фактора при развитии тиреоидных ИОНЯ. В ретроспективном исследовании (67 пациентов с тиреоидными ИОНЯ) [26] было доказано, что повышенное поглощение 18-фтордезоксиглюкозы щитовидной железой при ПЭТ может служить предиктором последующего развития клинической формы тиреоидита, опосредованного



проведением терапии ниволумабом, в отличие от субклинических форм.

Проявления тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Самая частая форма поражения щитовидной железы на фоне терапии ИКТИО – деструктивный тиреоидит, который может протекать с чередованием тиреотоксической (преходящее и быстрое течение) и гипотиреоидной фаз [2, 21, 28] с последующим исходом в стойкий гипотиреоз [24, 26, 27]. Клинические симптомы и жалобы не отличаются от таковых при классических аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, однако часто остаются нераспознанными ввиду тяжести проявлений основного онкологического заболевания, что, соответственно, приводит к ухудшению состояния пациента, несвоевременной диагностике и возможному развитию осложнений [15, 27].

Диагностика гипотиреоза, как правило, не вызывает затруднений и базируется на оценке уровня ТТГ. Необходимо помнить, что у пациентов с онкологическими заболеваниями часто наблюдается синдром эутиреоидной патологии, самым частым вариантом которого считается синдром низкого Т3 [33]. Это следует учитывать при интерпретации результатов определения ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов.

Болезнь Грейвса (аутоиммунный тиреотоксикоз) достаточно редко наблюдается у пациентов, получающих ИКТИО [3, 5, 7, 8]. Однако следует помнить, что гипертиреоз, в том числе и транзиторный, может стать причиной фибрилляции предсердий и других нарушений ритма сердца.

Рекомендуется оценивать функцию щитовидной железы до первого введения ИКТИО и далее каждые 4–6 недель [15, 27] или перед каждой инфузией в течение не менее 5 циклов [21] для раннего выявления тиреоидной патологии, а также в случаях появления специфических клинических симптомов для определения возможности продолжения терапии ИКТИО.

При наличии сомнений в определении патогенетического механизма развития гипертиреоза целесообразным представляется проведение ультразвукового исследования щитовидной железы с оценкой кровотока, который будет снижен при деструкции тиреоидной ткани и усилен при болезни Грейвса [5, 7, 19]. Проведение сцинтиграфии щитовидной железы с целью дифференциальной диагностики – весьма информативный, но достаточно дорогостоящий метод. В качестве еще одного дифференциально-диагностического признака

может быть рекомендовано определение антител к рецептору ТТГ, повышение которых в большей степени характерно для болезни Грейвса.

Лечение тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

В 2018 г. были представлены рекомендации по неотложному лечению эндокринных ИОНЯ, развивающихся при использовании ИКТИО, в зависимости от тяжести проявлений, классифицируемых по СТСАЕ [19]. При наличии легких и умеренных клинических признаков тиреоидных ИОНЯ (1–2-я степени тяжести СТСАЕ) в первую очередь рекомендуется определение ТТГ с последующей оценкой свободного Т4. Начало заместительной терапии левотироксином натрия целесообразно при ТТГ > 10 мЕд/л в случаях субклинического или клинического бессимптомного гипотиреоза, в стартовой дозировке 1 мкг/кг массы тела (при наличии в анамнезе случаев фибрилляции предсердий или ишемической болезни сердца целесообразно начинать терапию с минимальной дозы левотироксина натрия – 25 мкг в сутки). При выявлении сниженного свободного Т4 (при нормальном или сниженном ТТГ) можно предположить вторичный гипотиреоз на фоне гипопаратиреоза: в этих случаях предлагается определение утреннего кортизола сыворотки крови для исключения вторичной надпочечниковой недостаточности [21]. При выявлении манифестного гипертиреоза с явными клиническими симптомами следует рассмотреть терапию β-блокаторами и направить пациента к эндокринологу, а также осуществить контрольное исследование тиреоидных гормонов при следующем введении ИКТИО [3, 7]. В случае деструктивного тиреоидита в тиреотоксической фазе можно использовать не только β-блокаторы, но и глюкокортикоиды, которые являются основными в лечении практически всех тяжелых ИОНЯ. В тяжелых случаях тиреоидного поражения (3–4-я степень СТСАЕ) рекомендуется проведение лечения в палате интенсивной терапии.

Продолжение терапии основного заболевания ИКТИО будет зависеть от степени выраженности ИОНЯ по СТСАЕ. При 1–2-й степени лечение основного онкологического заболевания разрешается продолжить, при 3-й степени рекомендуется отложить введение ИКТИО и назначить перорально преднизолон (при необходимости возможно применение антитиреоидных препаратов). В случае развития тяжелого гипертиреоза 4-й степени следует отменить ИКТИО и в течение 3 дней ввести метилпреднизолон парентерально из расчета



1–2 мг/кг/день, затем переводить пациента на пероральный прием преднизолона с постепенной отменой препарата в течение 1 месяца. Однако в некоторых источниках назначение тиреостатиков в комбинации с глюкокортикостероидами при деструктивном тиреоидите не рекомендуется ввиду возможного усиления цитолитического процесса в ткани щитовидной железы [3, 7, 19, 24].

По причине достаточно редкого развития эндокринных ИОНЯ 3–4-й степени по СТСАЕ [18] и учитывая клиническую значимость ИКТИО в лечении злокачественных новообразований, вероятно, данный вид иммунотерапии не должен прерываться, а основное внимание следует уделить своевременному выявлению и лечению ИОНЯ [12].

Заключение

Анализ научной литературы по проблеме заболеваний щитовидной железы, развивающихся на фоне терапии злокачественных опухолей ИКТИО, позволяет сформулировать следующие тезисы:

- нарушения функции щитовидной железы могут развиваться как спустя несколько недель после начала терапии ИКТИО, так и спустя несколько месяцев после ее окончания;

- самый частый клинический вариант поражения щитовидной железы, индуцированный ИКТИО, – деструктивный тиреоидит с исходом в стойкий гипотиреоз;
- все варианты нарушения функции щитовидной железы, ассоциированные с применением ИКТИО, хорошо поддаются лечению или компенсируются, в том числе с помощью заместительной терапии левотироксином натрия.

Невзирая на явный прорыв в лечении некоторых онкологических заболеваний вследствие применения ИКТИО, представляется необходимым дальнейший поиск предикторов эффективности данной терапии, а также риска развития определенных побочных реакций. Эта цель как нельзя более точно отражает основную направленность современной персонализированной медицины. Не исключено, что детальное изучение патогенетических механизмов развития эндокринных ИОНЯ поможет улучшить понимание феномена развития аутоиммунных заболеваний или же позволит сформировать принципиально новую модель индуцированных поражений эндокринных органов, а значит, представляет фундаментальный интерес для эндокринологов, онкологов и других смежных специалистов. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-899).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.А. Глибка – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Н.В. Мазурина – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; К.А. Саранцева, Г.Ю. Харкевич и К.К. Лактионов – редактирование текста; Е.А. Трошина и Г.А. Мельниченко – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Cause List Mapped to ICD Codes [Internet]. Mar 12, 2022. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-cause-icd-code-mappings>.
2. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Нуралиева НФ, Мельниченко ГА. Диагностика и лечение эндокринологических осложнений иммунотерапии онкологических заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2018;15(3):49–58. doi: 10.14341/omet9834. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Nuralieva NF, Mel'nichenko GA. [Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases]. Obesity and metabolism. 2018;15(3):49–58. Russian. doi: 10.14341/omet9834.]
3. Юдин ДИ, Лактионов КК, Саранцева КА, Борисова ОИ, Бредер ВВ, Реутова ЕВ, Белоярцева МФ, Крутелева СЮ, Джанян ИА. Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. Медицинский Совет. 2020;(9):16–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24. [Yudin DI, Laktionov KK, Sarantseva KA, Borisova OI, Breder VV, Reutova EV, Beloyartseva MF, Kruteleva SYu, Dzhanyan IA. [Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors]. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2020;(9):16–24. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24.]
4. Mazarico I, Capel I, Giménez-Palop O, Albert L, Berges I, Luchtenberg F, García Y, Fernández-Morales LA, De Pedro VJ, Caixàs A, Rigla M. Low frequency of positive antithyroid antibodies is observed in patients with thyroid dysfunction related to immune checkpoint inhibitors. J Endocrinol Invest. 2019;42(12):1443–1450. doi: 10.1007/s40618-019-01058-x.
5. Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, Citi E, Benvenega S, Antonelli A. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. Rev Endocr Metab Disord. 2018;19(4):325–333. doi: 10.1007/s11154-018-9463-2.
6. Шубникова ЕВ, Букатина ТМ, Вельц НЮ, Каперко ДА, Кутехова ГВ. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые



- риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):9–22. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22. [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, Kaperko DA, Kutekhova GV. [Immune Response Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumor Agents]. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):9–22. Russian. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.]
7. Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, Yamamoto Yu, Akamatsu H, Katsuda M, Jinnin M, Hara I, Akamizu T. Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors. *Trends Immunother*. 2018;2(2):565. doi: 10.24294/ti.v2i2.606.
8. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolane SM. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
9. Царев ИЛ, Мелерзанов АВ. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. Исследования и практика в медицине. 2017;4(3):51–65. doi: 0.17709/2409-2231-2017-4-3-5. [Tsarev IL, Melerzanov AV. [Review of approaches to immunotherapy in oncology]. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(3):51–65. Russian. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5.]
10. Мурай ВМ, Смирнов ЕЮ, Барлев НА. Биологические механизмы блокады иммунных контрольных точек и ее применение в противоопухолевой терапии. Цитология. 2019;61(8):597–621. [Muray VM, Smirnov EYu, Barlev NA. [Mechanisms of immune checkpoint blockade in anti-tumor therapy]. *Tsitologiya [Cytology]*. 2019;61(8):597–621. Russian. doi: 10.1134/S0041377119080030.]
11. Харкевич ГЮ, Орлова КВ. Иммуноопосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа. Практическая онкология. 2016;17(2):110–118. [Kharkevich GYu, Orlova KV. [Immuno-related adverse events of checkpoint inhibitors]. *Practical Oncology*. 2016;17(2):110–118. Russian.]
12. Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, Vaccher E, Bearz A, Di Costanzo F, Bruggia M, Mini E, Maggi M, Peri A. Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(3):337–345. doi: 10.1007/s40618-019-01112-8.
13. Лядова МА, Лядов ВК. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы. Современная онкология. 2021;23(2):319–326. doi: 10.26442/18151434.2021.2.200502. [Lyadova MA, Lyadov VK. [Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review]. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):319–326. doi: 10.26442/18151434.2021.2.200502.]
14. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, Merten MM, Kottschade L, Withers S, Dietz AB, Ryder M. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2770–2780. doi: 10.1210/jc.2017-00448.
15. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H, Zhou Y, Zhou M, Zhu B, Yin C, Li B, Li X. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):558. doi: 10.1186/s12885-019-5701-6.
16. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S, Zukov R, Lazarev S, Makarova Y, Nechaeva M, Sakaeva D, Andreev A, Tarasova A, Fadeyeva N, Shustova M, Kuryshev I. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.030.
17. Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Morita S, Yamamoto Y, Yamashita S, Katsuda M, Hayata A, Akamatsu H, Jinnin M, Hara I, Yamaue H, Akamizu T. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci*. 2020;111(5):1468–1477. doi: 10.1111/cas.14363.
18. Реутова ЕВ, Лактионов КП, Бредер ВВ, Саранцева КА, Окружнова МА, Перегудова МВ. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016;4(4):68–76. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76. [Reutova EV, Laktionov KP, Bredner VV, Sarantseva KA, Okruzhnova MA, Peregudova MV. [Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy]. *Malignant tumours*. 2016;4(4):68–76. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76.]
19. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, Morganstein D, Trainer PJ; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect*. 2018;7(7):G1–G7. doi: 10.1530/EC-18-0068.
20. Поддубская ЕВ, Секачева МИ, Гурьянова АА. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. Сеченовский вестник. 2019;10(4):4–11. doi: 10.26442/22187332.2019.4.4-11. [Poddubskaya EV, Sekacheva MI, Guryanova AA. [Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study]. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(4):4–11. Russian. doi: 10.26442/22187332.2019.4.4-11.]
21. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolane SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev*. 2019;40(1):17–65. doi: 10.1210/er.2018-00006.
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 [Internet]. Published: Nov 27, 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
23. Torimoto K, Okada Y, Nakayama S, Kubo S, Tanaka Y. Anti-PD-1 Antibody Therapy Induces Hashimoto's Disease with an Increase in Peripheral Blood Follicular Helper T Cells. *Thyroid*. 2017;27(10):1335–1336. doi: 10.1089/thy.2017.0062.
24. Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Мельниченко ГА. Поражение желез внутренней секреции как осложнение иммунотерапии в практике онколога. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018;14(4):174–182. doi: 10.14341/ket9875. [Nuralieva NF, Troshina EA, Melnichenko GA. [Lesions in endocrine glands as a complication of immunotherapy in the practice of oncologist. Clinical and experimental thyroidology]. 2018;14(4):174–182. Russian. doi: 10.14341/ket9875.]
25. Lupi I, Brancatella A, Cetani F, Latrofa F, Kemp EH, Marcocci C. Activating Antibodies to The Calcium-sensing Receptor in Immunotherapy-induced Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgaa092. doi: 10.1210/clinem/dgaa092.
26. Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, Sakamori Y, Kim YH, Nomura M, Otsuka A, Yamasaki T, Saito R, Kitamura M, Kitawaki T, Hishizawa M, Kawaguchi-Sakita N, Fujii T, Taura D, Sone M, Inagaki N. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216954. doi: 10.1371/journal.pone.0216954.
27. Osorio JC, Ni A, Chaff JE, Pollina R, Kasler MK, Stephens D, Rodriguez C, Cambridge L, Rizvi H, Wolchok JD, Merghoub T, Rudin CM, Fish S, Hellmann MD. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(3):583–589. doi: 10.1093/annonc/mdw640.
28. Inaba H, Ariyasu H, Takeshima K, Iwakura H, Akamizu T. Comprehensive research on thyroid diseases associated with autoimmunity: autoimmune thyroid diseases, thyroid diseases during immune-checkpoint inhibitors ther-



- apy, and immunoglobulin-G4-associated thyroid diseases. *Endocr J.* 2019;66(10):843–852. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0234.
29. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of endocrine complications in cancer patients treated with immune check point inhibitors: a meta-analysis. *Future Oncol.* 2016;12(3):413–425. doi: 10.2217/fon.15.222.
30. Shang YH, Zhang Y, Li JH, Li P, Zhang X. Risk of endocrine adverse events in cancer patients treated with PD-1 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy.* 2017;9(3):261–272. doi: 10.2217/imt-2016-0147.
31. Российская ассоциация эндокринологов. Гипотиреоз: клинические рекомендации

- [Интернет]. Доступно на: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/568_gipotireoz_vzroslye.finalnaya.versiya.pdf. [Russian Association of Endocrinologists. Hypothyroidism: clinical guidelines [Internet]. Russian. Available from: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/568_gipotireoz_vzroslye.finalnaya.versiya.pdf.]
32. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом [Интернет]. Доступно на: [https://rae-org.ru/system/](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf)

- [files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf). [Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease) and nodular/multinodular goiter [Internet]. Russian. Available from: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_tireotoksikoz_s_formoy_dlya_recenzii_oo_rae.pdf.]
33. Kamijo K, Kato T, Kawasaki K, Sato M, Yachi A. Low T3 syndrome in cancer patients in relation to weight loss, intravenous hyperalimentation therapy and age. *Endocrinol Jpn.* 1986;33(1):125–131. doi: 10.1507/endocrj1954.33.125.

Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors therapy of malignant tumors

A.A. Glibka¹ • N.V. Mazurina¹ • K.A. Sarantseva² •
G.Yu. Kharkevich² • K.K. Laktionov² • E.A. Troshina¹ •
G.A. Mel'nichenko¹

In the recent years, immune checkpoint inhibitors (ICPI) have been widely used for treatment of many malignant neoplasms. In the Russian Federation, several ICPIs have been approved and actively used, namely anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab), anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab, pembrolizumab, prolgolimab), and anti-PD-L1 monoclonal antibodies (atezolizumab, durvalumab). ICPIs may cause various endocrine immune-mediated adverse events, most commonly thyroid dysfunction and hypophysitis, which are at large associated with anti-tumor therapy with a certain subgroup of these agents. Predictors of endocrine immune-mediated adverse events remain unclear, and their optimal prevention, prediction and treatment have not been yet defined. The review contains the information accumulated in the literature on the mechanisms, biomarkers, specific characteristics of thyroid

immune-mediated adverse events and describes the principles of treatment for these thyroid disorders. This information would be useful for practicing oncologists, endocrinologists, internists, family physicians, as well as for any other medical specialties.

Key words: hypothyroidism, thyrotoxicosis, immune checkpoint inhibitors, ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, prolgolimab, atezolizumab, durvalumab, avelumab

For citation: Glibka AA, Mazurina NV, Sarantseva KA, Kharkevich GYu, Laktionov KK, Troshina EA, Mel'nichenko GA. Thyroid disorders induced by immune checkpoint inhibitors therapy of malignant tumors. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(3):187–195. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-020.

Received 10 June 2022; accepted 23 June 2022; published online 21 July 2022

Funding

The study was performed under the grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2020-899).

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions

A.A. Glibka, literature search and analysis, data management, text writing; N.V. Mazurina, the paper concept and design, text editing; K.A. Sarantseva, G.Yu. Kharkevich, and K.K. Laktionov, text editing; E.A. Troshina and G.A. Mel'nichenko, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to be responsible for all aspects of the work. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Anastasiya A. Glibka – Postgraduate Student, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-8344>
✉ Ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (967) 160 77 64. E-mail: anastasiya_glibka@mail.ru

Natalya V. Mazurina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>. E-mail: natalyamazurina@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva – MD, PhD, Research Fellow, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>. E-mail: sarantsevaka@gmail.com

Galina Yu. Kharkevich – MD, PhD, Research Fellow, Department of Tumor Biotherapy²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>. E-mail: gkharkevich@mail.ru

Konstantin K. Laktionov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17, Clinical Director, Research Institute of Clinical Oncology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: ikoskos@mail.ru

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of Institute of Clinical Endocrinology, Deputy Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: troshina@inbox.ru

Galina A. Mel'nichenko – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Deputy Director for Science¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>. E-mail: teofrast2000@mail.ru

¹Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117036, Russian Federation

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe шоссе 24, Moscow, 115478, Russian Federation



Обзор

Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики

Пронин В.С.¹ • Анциферов М.Б.² • Алексеева Т.М.² • Пронин Е.В.²

Таргетное применение аналогов соматостатина (АС) при акромегалии и нейроэндокринных опухолях может иметь некоторые преимущества перед радикальными методами лечения, так как эти препараты снижают избыточную гормональную секрецию и имеют туморсупрессивное действие. В качестве моно- или комбинированной терапии АС характеризуются хорошей переносимостью и отсутствием риска развития инвалидирующих ятрогенных осложнений. При акромегалии, причиной которой выступает опухоль гипофиза, продуцирующая соматотропин, АС первого поколения относятся к терапии выбора после радикальной аденомэктомии, а также при отказе от оперативного лечения. Эффективность лечения зависит от патоморфологических форм соматотрофных опухолей, различающихся по

рецепторному фенотипу, клиническому сценарию и пролиферативной активности. АС первого поколения успешно применяются при фармакотерапии других гипофизарных опухолей – тиреотрофных, кортикотрофных, гонадотрофных, лактотрофных (при наличии резистентности к агонистам дофамина), а также для адьювантного лечения нейроэндокринных и неэндокринных неоплазий и коррекции разнообразных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Доказано положительное антисекреторное и антинеопластическое действие АС при гастроэнтеропанкреатических опухолях (карциноидном синдроме, випомах, гастриномах, инсулиномах, глюкагономах, соматостатиномах). Целевой отбор пациентов на лечение АС первого поколения с учетом рецепторного фенотипа опухолевых клеток будет

способствовать скорейшему достижению биохимической ремиссии, повышению качества и продолжительности жизни пациентов.

Ключевые слова: аналоги соматостатина, медикаментозное лечение, акромегалия, нейроэндокринные опухоли

Для цитирования: Пронин ВС, Анциферов МБ, Алексеева ТМ, Пронин ЕВ. Таргетное назначение аналогов соматостатина: расширяющиеся горизонты клинической практики. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):196–204. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-019.

Поступила 11.06.2021; доработана 26.04.2022; принята к публикации 22.06.2022; опубликована онлайн 06.07.2022

Клиническая практика свидетельствует, что таргетное применение аналогов соматостатина (АС) при акромегалии и нейроэндокринных опухолях может иметь некоторые преимущества перед радикальными методами лечения. Помимо высокой эффективности в отношении снижения гормональной секреции и туморсупрессивного действия эти препараты в качестве моно- или комбинированной терапии характеризуются хорошей переносимостью и отсутствием риска развития инвалидирующих ятрогенных осложнений. Данный обзор посвящен анализу механизмов действия и результатов терапевтического использования АС при первичном или адьювантном лечении гипофизарных и некоторых других нейроэндокринных опухолей.

Нативный соматостатин

Открытие в 1973 г. соматостатина и последующее выявление разветвленной сети его тканевых рецепторов позволили во многом прояснить

природу физиологической регуляции гипофиза, поджелудочной железы и пищеварительной системы. Соматостатин представляет собой циклический полипептид, присутствующий в организме в двух биологически активных формах, происходящих из одного предшественника. Первая форма, состоящая из 14 аминокислот, вырабатывается преимущественно в гипоталамусе, тогда как вторая, включающая 28 аминокислот, секретируется δ-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и энтероцитами желудочно-кишечного тракта. В центральной нервной системе соматостатин выступает как нейромедиатор, оказывающий ингибирующее действие на секрецию гормона роста, пролактина, тиреотропного гормона и адренотропного гормона клетками аденогипофиза. Помимо этого соматостатин принимает участие в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта, снижая портальное давление, подавляя моторику желудка, желчевыделение, секрецию соляной кислоты, пепсиногена, внешнесекреторную активность



поджелудочной железы, перистальтику кишечника и абсорбцию питательных веществ. Под влиянием соматостатина происходит торможение секреции глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида, холецистокинина, гастрин, мотилина, нейротензина, гастрин-ингибирующего пептида, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида [1–3].

Биологический эффект соматостатина реализуется через специфические семидоменные рецепторы, ассоциированные с нуклеотидрегуляторным Gi-белком и широко представленные в различных органах и тканях. Известно 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (ССР), при этом 2-й подтип имеет 2 сплайсинговых варианта (2a и 2b). Соматостатин, состоящий из 14 аминокислот, отличается высоким сродством с 1–4-м подтипами ССР, а его изоформа из 28 аминокислот преимущественно связывается с рецепторами 5-го подтипа. В нормальном гипофизе выявляются все подтипы ССР в убывающей экспрессии: 5 > 2 > 1 > 3 > 4-го, тогда как в соматотрофных опухолях преимущественно экспрессируются 2-й и 5-й подтипы ССР, выявляемые примерно в 95 и 85% аденом соответственно [4, 5].

Соединение соматостатина с внеклеточным доменом специфического рецептора приводит к диссоциации рецепторного комплекса на α -, β - и γ -субъединицы и ингибированию каталитической субъединицы. Подавление активности аденилатциклазы сопровождается открытием калиевых каналов, поляризацией клеточной мембраны и блокированием внутриклеточного доступа ионов кальция. Результатом взаимодействия становится уменьшение внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата и концентрации Ca^{2+} , что препятствует экзоцитозу и секреции гормонов. Наряду с антисекреторным действием нативный соматостатин ингибирует пролиферацию клеток путем приостановки клеточного цикла, индукции апоптоза, снижения продукции ростовых факторов и блокирования ангиогенеза [4, 6].

Аналоги соматостатина 1-й генерации

Выраженные антисекреторные и антипролиферативные свойства соматостатина открыли перспективу его клинического использования. Однако короткий период полужизни (менее 3 минут), множественное и синхронное воздействие на разные органы ограничивали возможность его практического применения. В связи с этим были синтезированы новые пептиды АС-SMS 201-995 (октреотид) и ВІМ-23014 (ланреотид), которые

Пронин Вячеслав

Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии терапевтического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>
✉ 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 540 69 11.
E-mail: vspronin@yandex.ru

Анциферов Михаил Борисович – д-р мед. наук, профессор, главный врач²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferov@rambler.ru

Алексеева Татьяна Марковна – врач-эндокринолог высшей категории²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>. E-mail: mamamarka@yandex.ru

Пронин Евгений Вячеславович – врач-эндокринолог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>. E-mail: r-wp@mail.ru

отличались повышенной метаболической стабильностью, небольшим объемом распределения и низким клиренсом, что в итоге способствовало увеличению продолжительности терапевтического воздействия [7]. Аналоги соматостатина 1-й генерации (АС1) обеспечивали селективное высокоаффинное связывание со 2-м, умеренное сродство с 3-м и 5-м подтипами ССР.

Первым стабильным АС, синтезированным в 1982 г., был октреотид, который по сравнению с эндогенным соматостатином обладал более выраженным ингибирующим влиянием на секрецию гормона роста. Сродство октреотида ко 2-му подтипу ССР было в 45 раз выше, чем у эндогенного соматостатина. Пролонгированная форма препарата – ЛАР (от англ. long-acting release – LAR) – появилась в 1995 г. Для увеличения длительности фармакологического действия октреотид предварительно смешивается с органическим разбавителем с образованием микросфер из био-разлагаемого полимера. Октреотид ЛАР вводится глубоко внутримышечно в дозе 10, 20 или 30 мг с интервалом в 4 недели, при этом стабильная терапевтическая концентрация препарата в плазме достигается после 3 инъекций [2, 7].

Другой метаболически стабильный АС – ланреотид – был синтезирован в 2001 г. и характеризовался сходной с октреотидом связывающей способностью преимущественно со 2-м подтипом ССР. Ланреотид представляет собой циклический октапептид, способный образовывать нековалентно связанные димеры, стабилизируемые водородными связями [8]. Сегодня в клинике широко используется продленная лекарственная форма ланреотида (Аутожел), полученная с помощью нанотехнологии. Основой для ее создания послужила способность пептидных молекул при определенных условиях рН, концентрации и водно-солевой среды самоорганизовываться в нитевидные структуры, создавая полые нанотрубки или плотно упакованные волокна. Полученная физико-химическая стабильность препарата обеспечивает возможность длительно хранения предварительно заполненных, готовых к инъекции шприцев. Благодаря медленному и контролируемому высвобождению лекарственного средства, которое инициируется сразу после переноса в разбавленный раствор, осуществляется оперативная и длительная доставка ланреотида [9].

Нежелательные явления при приеме АС1 встречаются относительно редко и, как правило, имеют преходящий характер. К ним относятся желудочно-кишечные расстройства, метеоризм,

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Эндокринологический диспансер ДЗМ»; 119034, г. Москва, ул. Пречистенка, 37, Российская Федерация



холестаза, нарушение стула, а также локальные проявления – боль и раздражение в месте введения препарата [10].

Аналог соматостатина 2-й генерации

Пасиреотид – представитель 2-й генерации мультитирецепторных аналогов соматостатина (АС2). По сравнению с октреотидом и ланреотидом его отличает большая аффинность к 5-му и низкое сродство ко 2-му подтипам ССР [3]. Существуют две лекарственные формы пасиреотида: для подкожного введения и внутримышечного (продолжительная – пасиреотид ЛАР). Подобно октреотиду ЛАР, в случае пасиреотида ЛАР концентрация препарата в плазме достигает устойчивого состояния после 3 инъекций при введении с 4-недельными интервалами. Препарат характеризуется выраженным антисекреторным и антигормональным действием при лечении новообразований, экспрессирующих 5-й подтип ССР. Среди побочных явлений при приеме пасиреотида ЛАР наиболее значимым считается нарушение углеводного обмена, которое наблюдается примерно у 60% больных, что объясняется супрессивным действием препарата в отношении секреции инсулина [11].

Место аналогов соматостатина в лечении акромегалии

Акромегалия – гетерогенное заболевание, при котором качество и продолжительность жизни пациентов непосредственно зависят от своевременной диагностики и рациональности выбранного лечебного подхода [12, 13]. Эффективность лечения синдрома акромегалии нельзя рассматривать в отрыве от существующего многообразия патоморфологических форм соматотрофных опухолей, различающихся по рецепторному фенотипу, клиническому сценарию, пролиферативной активности и чувствительности к терапии [14]. В табл. 1 представлен фрагмент последней иммуногистохимической классификации опухолей гипофиза Всемирной организации здравоохранения (2017), отражающей гетерогенный характер соматотрофных опухолей (их доля в структуре опухолей гипофиза составляет 10–15%) [15].

Экспертным сообществом трансфеноидальная аденомэктомия признается первой линией медицинского пособия при акромегалии. В зависимости от исходных размеров соматотрофной опухоли и особенностей ее экстракеллярного роста послеоперационная биохимическая ремиссия наблюдается при микро-, макро- и инвазивных аденомах примерно в 75–90, 40–50 и 24% случаев

соответственно. К предикторам низкого оперативного контроля относятся: инвазия в кавернозный синус, большие размеры опухоли, молодой возраст, исходно повышенные уровни гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [16, 17].

Примерно у 50% прооперированных больных сохраняется активность заболевания, что определяет необходимость подключения адъювантной медикаментозной терапии, которая включает в себя 3 класса препаратов: АС, агонисты дофамина и антагонисты рецепторов гормона роста. Согласно международным рекомендациям, АС1 относятся к первой линии медикаментозной терапии, назначаемой также больным, не прошедшим, в силу разных причин, оперативного лечения [18]. Использование АС при акромегалии способствовало кардинальному повышению качества медикаментозной терапии у большинства больных, при этом у чувствительных пациентов клинико-лабораторная ремиссия наблюдалась в среднем через 5 месяцев от начала лечения. Успешное комбинирование хирургического и медикаментозного пособий способствовало существенному повышению продолжительности жизни пациентов [19, 20].

Эффективность аналогов соматостатина в лечении акромегалии

Сравнение результатов использования пролонгированных форм октреотида и ланреотида у больных акромегалией показало сходные характеристики. При применении октреотида ЛАР в дозе 20–30 мг/28 дней и ланреотида Аутожелъ в дозе 120 мг/28 дней снижение уровня гормона

Таблица 1. Морфологические варианты соматотрофных опухолей (Классификация опухолей гипофиза Всемирной организации здравоохранения, 2017; [15])

Морфологический вариант	Иммунологический фенотип	Фактор транскрипции
Густо гранулированная аденома	ГР ± ПРЛ (< 10% клеток) ± α-субъединица НЦК – диффузный	PIT-1
Редко гранулированная аденома	ГР ± ПРЛ (< 10% клеток) НЦК – фиброзные тельца	PIT-1
Маммосоматотрофная аденома	ГР ± ПРЛ (в одной клетке) ± α-субъединица	PIT-1, ERα
Смешанная соматотрофная-лактотрофная аденома	ГР ± ПРЛ (в разных клетках) ± α-субъединица	PIT-1, ERα

ERα – эстрогеновый рецептор α; PIT-1 – специфический для гипофиза фактор транскрипции 1, член семейства транскрипционных факторов POU; ГР – гормон роста; НЦК – низкомолекулярный цитоцератин; ПРЛ – пролактин



роста < 2,5 мкг/л наблюдалось у 33–75 и 38–80% пациентов соответственно, нормализация содержания ИФР-1 достигалась у 38–85% против 39–80% [20]. Вместе с тем возможность самостоятельного введения пациентами ланреотида Аутожель и допустимое увеличение межинъекционных интервалов до 8 недель способствовали уменьшению риска нежелательных явлений, повышению степени свободы и приверженности лечению. В ходе многоцентрового исследования SOMACROL было показано, что у чувствительных к препарату больных увеличение интервалов между введением ланреотида Аутожель 120 мг до 6–8 недель на фоне сохранения биохимической ремиссии сопровождалось достоверным повышением качества жизни [21]. По данным S.J. Neggers и соавт. 88,7% пациентов, достигших контроля на фоне лечения октреотидом ЛАР в дозе 10–20 мг каждые 4 недели, были успешно переведены на прием ланреотида Аутожель 120 мг каждые 6 недель с сохранением нормальных биохимических показателей [22].

Что касается антинеопластического действия АС1, уменьшение объема опухоли > 20–25% от исходного наблюдалось у 63% больных при лечении ланреотидом Аутожель и у 66% при использовании октреотида ЛАР [20]. По данным A. Colao и соавт. наибольшее уменьшение объема (около 50% от исходного) регистрируется в течение 1-го года лечения. Затем процесс сокращения размеров опухоли замедляется, составляя на 2-й, 3-й, 4-й и 5-й годы лечения минус 30, 20, 18 и 6% от предыдущего объема [23]. В ретроспективном исследовании с участием 67 больных акромегалией было показано, что уже через 3 месяца от начала приема АС1 отмечалось уменьшение объема опухоли, степень которого была наибольшей у больных с микроаденомами или эндоселлярными макроаденомами по сравнению с экстраселлярными и инвазивными макроаденомами (72,7% против 35,6% соответственно) [24]. Была выявлена прямая корреляция между экспрессией 2-го подтипа ССР в аденоматозных клетках, с одной стороны, и степенью уменьшения опухолевого объема, а также выраженностью биохимической чувствительности к октреотиду ЛАР в качестве адъювантной терапии, с другой стороны [25, 26]. В ходе клинического исследования PRIMARYS было отмечено, что у 63% больных, получавших ланреотид Аутожель, достигалось достоверное ($\geq 20\%$) уменьшение объема опухоли в течение 48 недель. При этом величина снижения уровня ИФР-1 на фоне лечения была наиболее значимым предиктором уменьшения опухолевой массы [27].

По данным K. Kiseljak-Vassiliades и соавт., результативность хирургического и медикаментозного лечения коррелирует с гистологическим подтипом соматотрофной опухоли. Редко гранулированные опухоли чаще наблюдались у молодых пациентов и по объему были в 3 раза больше по сравнению с густо гранулированными опухолями. Напротив, густо гранулированные опухоли по сравнению с редко гранулированными образованиями имели более высокую статистику послеоперационной (68,8 против 28,6%) и медикаментозной (65,7 против 28,6%) ремиссии. Авторы заключают, что учет конкретного гистологического подтипа опухоли позволяет прогнозировать ее биологическое поведение и перспективы хирургического и медикаментозного пособия [28]. Метаанализ 12 исследований с совокупным числом пациентов 924 показал, что предварительное лечение АС1 снижает риск послеоперационных осложнений и способствует улучшению клинических показателей [29].

Проблема резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации

Важной темой, сопряженной с феноменом резистентности к АС1, которой в последнее время уделяется большое внимание, представляется правильный подбор пациентов для медикаментозного лечения акромегалии. Возникновение данного феномена связано с начальным представлением о том, что акромегалия вызвана морфологически однородной секретирующей гормон роста аденомой гипофиза с меняющимся, в силу разных обстоятельств, рецепторным фенотипом, и это отражается на чувствительности к АС1. Отсюда известные, но малорезультативные попытки запредельной эскалации лечебной дозы, уменьшения межинъекционных интервалов и существенного увеличения сроков ожидания эффекта [4, 30].

В настоящее время убедительно доказана реально существующая множественность патоморфологических вариантов соматотрофных опухолей, входящих в PIT-1-зависимое семейство и различающихся рецепторным фенотипом, секреторной и пролиферативной активностью, агрессивностью клинического развития и чувствительностью к медикаментозной терапии АС1 [14, 15].

Отрицание факта существования соматотрофных опухолей, различных по гистологическому составу и клиническому течению, обрекает врачей на лечение синдрома акромегалии методом «проб и ошибок», эффективность которого

практически невозможно предсказать. Это подтверждается большим разбросом в показателях достижения биохимической ремиссии на фоне первичной или вторичной медикаментозной терапии АС1 в неселективных группах, составляющим от 30 до 60% [18]. При таком «слепом» подходе эффективность лечения заведомо определяется степенью выраженности в опухолевых клетках экспрессии 2-го подтипа ССР. Если в опухоли, на которую безуспешно пытаются воздействовать с помощью АС1, доминирует не 2-й, а 5-й подтип ССР, отсутствие ожидаемого эффекта следует трактовать не как резистентность к АС1, а как некорректный подбор пациентов для медикаментозной терапии. По данным L. Kasuki и соавт., у каждого 4–5-го больного, несмотря на длительное лечение максимальными дозами АС1, сохраняется активность заболевания. Доказано, что низкая результативность АС1 обусловлена наличием у данной когорты пациентов редко гранулированной аденомы, характеризующейся низкой экспрессией 2-го подтипа ССР и заведомой резистентностью к лечебному действию АС1 [31]. Это подтверждают клинические примеры успешного перевода таких больных на пасиреотид ЛАР, преимущественно воздействующий на 5-й подтип ССР. Напротив, наилучшая чувствительность к лечению АС1 наблюдается у больных с наличием густо гранулированной аденомы, отличающейся высокой экспрессией 2-го подтипа ССР. Именно этот патоморфологический вариант соматотрофной опухоли видится наиболее перспективным для первичной или вторичной медикаментозной терапии АС1 [32].

Согласно данным Московского регистра больных акромегалией и гипофизарным гигантизмом, в неселективной и селективной группах при многолетней первичной или вторичной медикаментозной терапии АС1 контроль акромегалии был достигнут в 47 и 72% и 51 и 80% случаев соответственно ($p=0,0002$). В качестве разделительного межгруппового признака использовался процент снижения уровня ИФР-1 через 3 месяца от начала лечения по сравнению с исходным значением. Величина показателя $\geq 60\%$ указывает на хорошую чувствительность к АС1 и коррелирует при первичной медикаментозной терапии с уровнем ИФР-1 через 12 месяцев лечения, итоговым уровнем ИФР-1 и длительностью эффективного лечения ($r=-0,57, -0,61$ и $0,52$ соответственно; $p<0,0001$). Напротив, отсутствие или незначительное снижение ($<30\%$ от исходного) уровня ИФР-1 через 3 месяца лечения коррелируют с низкой результативностью последующего

длительного использования АС1. Результаты ретроспективного анализа данных регистра свидетельствуют: несмотря на то что в резистентной группе больные получали относительно большую дозу препарата и подвергались более агрессивному и длительному лечению с использованием хирургического, лучевого и комбинированного пособий, контроль акромегалии у таких больных при первичной и вторичной медикаментозной терапии АС1 был достигнут только в 33% против 76% в группе с величиной снижения ИФР-1 $>60\%$ ($p<0,001$) [33].

Таким образом, отсутствие биохимической ремиссии на фоне длительного использования АС1 нарушает принцип таргетного лечения. Дополнительно хотелось бы отметить, что особенность реагирования соматотрофной опухоли на оценочное (3-месячное) лечение АС1 имеет практическое значение, поскольку позволяет на самых ранних этапах медикаментозной терапии, с одной стороны, прогнозировать ее долговременную эффективность, а с другой – своевременно выделять абсолютно резистентных к АС1 пациентов с агрессивным течением заболевания, характерным для редко гранулированных соматотрофных опухолей, отличающихся высоким риском продолженного опухолевого роста и малигнизации. А значит, оценочное лечение АС1 приобретает не только прогностическую, но и диагностическую направленность. Рекомендуемое ранее 12-месячное наблюдение за неэффективным медикаментозным лечением чревато для больных фатальными последствиями [4, 34].

Признание факта множественности патоморфологических вариантов соматотрофных опухолей способствовало развитию опухолю-ориентированной диагностики с выделением предикторов, указывающих на наличие определенного гистологического подтипа и рецепторного фенотипа опухолевых клеток, включая оценочные пробы, секреторные и морфологические характеристики опухоли, иммуногистохимический анализ оперативно удаленного материала и интенсивность опухолевого сигнала на Т2-взвешенных магнитно-резонансных изображениях. Доказано, что дебют заболевания в более позднем возрасте, небольшое превышение уровней гормона роста и ИФР-1, гипоинтенсивный сигнал аденомы на Т2-взвешенных магнитно-резонансных изображениях, высокая экспрессия 2-го подтипа ССР, густо гранулированная соматотрофная опухоль, наличие GSP-мутации, а также пролиферативный индекс Ki-67 $<2,3\%$ статистически значимо коррелировали



с чувствительностью к АС1. Напротив, присутствие А1Р-мутации, редко гранулированной аденомы, гиперинтенсивного опухолевого сигнала при магнитно-резонансной томографии, высокие значения Ki-67 ассоциировались с низкой чувствительностью к АС1 [35–37].

Пути преодоления резистентности к аналогам соматостатина 1-й генерации

Современный терапевтический маневр при частичной или полной резистентности к АС1 включает использование пасиреотида, каберголина и пэгвисоманта. Пациентам, не достигшим контроля акромегалии, несмотря на высокие дозы АС1, рекомендуется перевод на пасиреотид ЛАР [20]. Согласно результатам исследования PAOLA, у 15 и 20% больных, переведенных с АС1 на лечение пасиреотидом ЛАР в дозах 40 и 60 мг/28 дней, был достигнут адекватный биохимический контроль [38]. Положительный эффект пасиреотида ЛАР обусловлен воздействием препарата на 5-й подтип ССР, более высокая экспрессия которого была обнаружена в соматотрофных опухолях, резистентных к АС1 [39]. По мнению J. Bollerslev и соавт., препарат может использоваться у больных, резистентных к АС1 в случаях наличия: а) клинически агрессивных и/или быстро растущих опухолей; б) непереносимости АС1 и пэгвисоманта; в) выраженной краниалгии [18]. Однако с учетом риска развития ятрогенной гипергликемии требуется тщательное мониторингирование состояния углеводного обмена с оперативным подключением сахароснижающих препаратов [40].

Фармакологическими нишами для использования селективного агониста дофаминовых рецепторов каберголина являются небольшая активность заболевания, наличие смешанных сомато-пролактотрофных опухолей, а также выявление частичной резистентности к АС1 как препарату 2-й линии. В качестве монотерапии каберголин показал свою эффективность в 20–30%, при комбинированном лечении – в 30–35% случаев [41].

Другая фармакологическая опция при выявлении резистентности (или непереносимости) АС1 – назначение антагониста рецепторов гормона роста пэгвисоманта, блокирующего биологическое действие гормона роста в периферических тканях (прежде всего в печени) и обеспечивающего нормализацию уровня ИФР-1 в 63–97% случаев. Пэгвисомант может использоваться в качестве монотерапии (при небольших размерах аденомы) или в комбинации с АС1, пасиреотидом или каберголином [42, 43]. Десятилетняя

Таблица 2. Показания для клинического использования аналогов соматостатина [3]

Показания согласно инструкции (on-label)	Показания вне инструкции (off-label)
Эндокринологические	
Акромегалия Тиреотропиномы Болезнь Кушинга Симптомы, ассоциированные с функционированием нейроэндокринных гастроэнтеропанкреатических опухолей Неоперабельные высоко или умеренно дифференцированные, локально расположенные или метастатические гастроинтестинальные опухоли (нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли)	Гонадотропиномы Прولاктиномы, резистентные к агонистам дофамина Нейроэндокринная гастроэнтеропанкреатическая опухоль при множественных эндокринных неоплазиях 1-го типа, орбитопатия Грейвса Рефрактерная диарея, ассоциированная с медуллярным раком щитовидной железы Врожденный гиперинсулинизм или персистирующая гиперинсулинемическая гипогликемия новорожденных Диабетическая ретинопатия и отек макулы
Гастроэнтерологические	
Профилактика осложнений после панкреатической хирургии Кровотечение из гастроэзофагеальных варикозных вен у больных с циррозом печени	Демпинг-синдром Дигестивная или лимфатическая фистула Гепаторенальный поликистоз Рефрактерная хроническая диарея
Неэндокринные опухоли	
	Рак молочной железы, ободочной кишки, простаты, экзокринной части поджелудочной железы, мелкоклеточный рак легких, гепатоцеллюлярный рак

наблюдательная программа ACROSTUDY, объединившая 2090 пациентов из разных стран, получавших терапию пэгвисомантом, показала наличие стойкого биохимического контроля у 73% больных акромегалией [42].

Показанием для назначения пэгвисоманта служит сохранение активности заболевания после нерадикальной аденомэктомии и вторичной медикаментозной терапии АС. Принимая во внимание различия в механизмах действия, рекомендуется комбинированное лечение АС и пэгвисомантом, эффективность которого, выражающаяся в нормализации уровня ИФР-1, достигает 90% [44]. Таким образом, с внедрением в клиническую практику пасиреотида и пэгвисоманта у врачей появились новые возможности для достижения контроля заболевания, однако АС1 по-прежнему занимают ведущие позиции в медикаментозном лечении акромегалии [45].

Расширение возможностей применения аналогов соматостатина

Аналоги соматостатина успешно применяются при фармакотерапии и других гипопитарных



опухолей – тиреотрофных, кортикотрофных, гонадотрофных, лактотрофных (при наличии резистентности к агонистам дофамина), а также для адъювантного лечения нейроэндокринных и неэндокринных неоплазий и коррекции разнообразных гастроэнтерологических нарушений [46, 47]. Доказано положительное антисекреторное и антинеопластическое действие АС при гастроэнтеропанкреатических опухолях (карциноидном синдроме, випомах, гастриномах, инсулиномах, глюкагономах, соматостатиномах) [48, 49]. Согласно клиническим исследованиям PROMID и CLARINET, у больных с неоперабельными метастатическими нейроэндокринными опухолями использование пролонгированных форм октреотида и ланреотида способствовало

подавлению опухолевого роста, улучшению клинических симптомов и повышению выживаемости [50]. Все возможности терапевтического применения АС суммированы в табл. 2 [3].

Заключение

Аналоги соматостатина признаны ведущим лекарственным средством для обеспечения контроля в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии у большинства больных акромегалией и нейроэндокринными неоплазиями. Целевой отбор пациентов на лечение АС1 с учетом рецепторного фенотипа опухолевых клеток будет способствовать скорейшему достижению биохимической ремиссии, повышению качества и продолжительности жизни пациентов. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

В.С. Пронин – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, написание текста; М.Б. Анциферов – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.М. Алексеева – анализ литературы, редактирование текста; Е.В. Пронин – поиск и анализ

литературы, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Brazeau P, Vale W, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science*. 1973;179(4068):77–79. doi: 10.1126/science.179.4068.77.
2. Öberg K, Lamberts SW. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: past, present and future. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):R551–R566. doi: 10.1530/ERC-16-0151.
3. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escobá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1682. doi: 10.3390/ijms21051682.
4. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247–271. doi: 10.1210/er.2010-0002.
5. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(3):R223–R240. doi: 10.1530/JME-14-0011.
6. Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Feron D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):100–108. doi: 10.1007/s11102-017-0791-0.
7. Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2989–2999. doi: 10.1185/03007990903328959.
8. Wolin EM, Manon A, Chassaing C, Lewis A, Bertocchi L, Richard J, Phan AT. Lanreotide Depot: An Antineoplastic Treatment of Carcinoid or Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(4):366–374. doi: 10.1007/s12029-016-9866-9.
9. Adelman DT, Van Genechten D, Megret CM, Truong Thanh XT, Hand P, Martin WA. Co-Creation of a Lanreotide Autogel/Depot Syringe for the Treatment of Acromegaly and Neuroendocrine Tumours Through Collaborative Human Factor Studies. *Adv Ther*. 2019;36(12):3409–3423. doi: 10.1007/s12325-019-01112-3.
10. Grasso LF, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Adverse events associated with somatostatin analogs in acromegaly. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1213–1226. doi: 10.1517/14740338.2015.1059817.
11. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(5):536–543. doi: 10.1007/s11102-016-0734-1.
12. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523–531. doi: 10.1530/EJE-20-0019.
13. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268–332. doi: 10.1210/er.2018-00115.
14. Asa SL, Casar-Borota O, Chanson P, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, Grossman A, Ikeda H, Inoshita N, Karavitaki N, Korbonits M, Laws ER Jr, Lopes MB, Maartens N, McCutcheon IE, Mete O, Nishioka H, Raverot G, Roncaroli F, Saenger W, Syro LV, Vasiljevic A, Villa C, Wierincx A, Trouillas J; attendees of 14th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Annecy, France, November 2016. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):C5–C8. doi: 10.1530/ERC-17-0004.
15. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521–535. doi: 10.1007/s00401-017-1769-8.
16. Buchfelder M, Feulner J. Neurosurgical Treatment of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:115–139. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.11.002.



17. Agrawal N, Ioachimescu AG. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary*. 2020;23(5):582–594. doi: 10.1007/s11102-020-01063-x.
18. Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. Management of endocrine disease: Individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):R57–R71. doi: 10.1530/EJE-19-0124.
19. Álvarez-Escolá C, Venegas-Moreno EM, García-Arnés JA, Blanco-Carrera C, Marazuela-Azpiroz M, Gálvez-Moreno MÁ, Menéndez-Torre E, Aller-Pardo J, Salinas-Vert I, Resmini E, Torres-Vela EM, Gonzalo-Redondo MÁ, Vilchez-Joya R, de Miguel-Novoa MP, Halperin-Rabinovich I, Páramo-Fernández C, de la Cruz-Sugranyes G, Houchard A, Picó-Alfonso AM; ACROSTART Study Group. ACROSTART: A retrospective study of the time to achieve hormonal control with lanreotide Autogel treatment in Spanish patients with acromegaly. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66(5):320–329. doi: 10.1016/j.endinu.2018.12.004.
20. Corica G, Ceraudo M, Campana C, Nista F, Cocchiara F, Boschetti M, Zona G, Criminelli D, Ferone D, Gatto F. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:379–391. doi: 10.2147/TCRM.S183360.
21. Bernabéu I, Fajardo C, Marazuela M, Cordido F, Venegas EM, de Pablos-Velasco P, Maroto GP, Olivera MP, de Paz IP, Carvalho D, Romero C, De la Cruz G, Escolá C. Effectiveness of lanreotide autogel 120mg at extended dosing intervals for acromegaly. *Endocrine*. 2020;70(3):575–583. doi: 10.1007/s12020-020-02424-z.
22. Neggers SJ, Pronin V, Balceri I, Lee MK, Rozhinskaya L, Bronstein MD, Gadelha MR, Maisonobe P, Sert C, van der Lely AJ; LEAD Study Group. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):313–323. doi: 10.1530/EJE-15-0215.
23. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R. The effects of somatostatin analogue therapy on pituitary tumor volume in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2016;19(2):210–221. doi: 10.1007/s11102-015-0677-y.
24. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Growth hormone-secreting tumor shrinkage after 3 months of octreotide-LAR therapy predicts the response at 12 months. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3436–3442. doi: 10.1210/jc.2008-0424.
25. Liu W, Xie L, He M, Shen M, Zhu J, Yang Y, Wang M, Hu J, Ye H, Li Y, Zhao Y, Zhang Z. Expression of somatostatin receptor 2 in somatotropinoma correlated with the short-term efficacy of somatostatin analogues. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:9606985. doi: 10.1155/2017/9606985.
26. Casarini AP, Jallad RS, Pinto EM, Soares IC, Nonogaki S, Giannella-Neto D, Musolino NR, Alves VA, Bronstein MD. Acromegaly: correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotide-lar treatment. *Pituitary*. 2009;12(4):297–303. doi: 10.1007/s11102-009-0175-1.
27. Petersenn S, Houchard A, Sert C, Caron PJ; PRIMARYS Study Group. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary*. 2020;23(2):171–181. doi: 10.1007/s11102-019-01020-3.
28. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Kerr JM, Wierman ME. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine*. 2015;49(1):231–241. doi: 10.1007/s12020-014-0383-y.
29. Yang C, Li G, Jiang S, Bao X, Wang R. Preoperative Somatostatin Analogues in Patients with Newly-diagnosed Acromegaly: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Sci Rep*. 2019;9(1):14070. doi: 10.1038/s41598-019-50639-6.
30. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, Castello R, Arnaldi G, Bugari G, Cozzi R, Ferone D, Formenti AM, Gatti E, Grottoli S, Maffei P, Maffezzoni F, Montini M, Terzolo M, Ghigo E. High-dose and high-frequency lanreotide autogel in acromegaly: A randomized, multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2454–2464. doi: 10.1210/jc.2017-00142.
31. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: Personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):R89–R100. doi: 10.1530/EJE-17-1006.
32. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):875–884. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
33. Пронин ЕВ, Анциферов МБ, Алексеева ТМ, Пронин ВС. Рациональная фармакотерапия акромегалии: фокус на приверженность лечению. *Фарматека*. 2021;(4):24–33. doi: 10.18565/pharmateca.2021.4.24-33. [Pronin EV, Antsiferov MB, Alekseeva TM, Pronin VS. Rational pharmacotherapy of acromegaly: Focus on treatment adherence]. *Pharmateca*. 2021;(4):24–33. Russian. doi: 10.18565/pharmateca.2021.4.24-33.]
34. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Dekkers OM; European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1–G24. doi: 10.1530/EJE-17-0796.
35. Wang M, Shen M, He W, Yang Y, Liu W, Lu Y, Ma Z, Ye Z, Zhang Y, Zhao X, Lu B, Hu J, Huang Y, Shou X, Wang Y, Ye H, Li Y, Li S, Zhao Y, Zhang Z. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J*. 2016;63(9):819–834. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0175.
36. Tortora F, Negro A, Grasso LFS, Colao A, Pivonello R, Splendiani A, Brunese L, Caranci F. Pituitary magnetic resonance imaging predictive role in the therapeutic response of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Gland Surg*. 2019;8(Suppl 3):S150–S158. doi: 10.21037/gs.2019.06.04.
37. Kasuki L, Wildemberg LE, Neto LV, Marcondes J, Takiya CM, Gadelha MR. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):217–223. doi: 10.1530/EJE-13-0349.
38. Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, Raverot G, Shimon I, Fleck J, Gupta P, Pedroncelli AM, Gadelha MR. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):583. doi: 10.1530/EJE-19-0762.
39. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:227–239. doi: 10.2147/DDDT.S77999.
40. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, Pedroncelli AM, Fleseriu M. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine*. 2016;53(1):210–219. doi: 10.1007/s12020-016-0895-8.
41. Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, Vilchez R, Blanco C, Cordido F, Lucas T, Marazuela M, Casany R, Cuatrecasas G, Fajardo C, Gálvez MÁ, Maraver S, Martín T, Romero E, Paja M, Picó A, Bernabeu I, Resmini E; ACROCOMB study group. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(8):397–408. doi: 10.1016/j.endonu.2016.05.010.
42. Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, Ghigo E, Camacho-Hubner C, Pan K, Lavenberg J, Jönsö P, Hey-Hadavi JH. Long-term treatment



with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(6):419–427. doi: 10.1530/EJE-18-0616.

43. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Feelders RA, Janssen JA, Buchfelder M, Hofland LJ, Jørgensen JO, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3644–3652. doi: 10.1210/jc.2014-2032.
44. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine.* 2016;52(2):206–213. doi: 10.1007/s12020-015-0810-8.
45. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, Molitch ME, Samson SL, Strasburger CJ, van der Lely AJ, Melmed S. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
46. Coopmans EC, van Meyel SWF, Pieterman KJ, van Ipenburg JA, Hofland LJ, Donga E, Daly AF, Beckers A, van der Lely AJ, Neggers SJCMM. Excellent response to pasireotide therapy in an aggressive and dopamine-resistant prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):K21–K27. doi: 10.1530/EJE-19-0279.
47. Zandee WT, de Herder WW. The Evolution of Neuroendocrine Tumor Treatment Reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology.* 2018;106(4):357–365. doi: 10.1159/000486096.
48. Vitale G, Dicitore A, Sciammarella C, Di Molfetta S, Rubino M, Faggiano A, Colao A. Pasireotide in the treatment of neuroendocrine tumors: a review of the literature. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(6):R351–R364. doi: 10.1530/ERC-18-0010.
49. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73(Suppl 1):e490s. doi: 10.6061/clinics/2018/e490s.
50. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, Wiedenmann B, Roderburg C, Jann H. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3049. doi: 10.3390/ijms20123049.

Targeted treatment with somatostatin analogues: widening horizons of clinical practice

V.S. Pronin¹ • M.B. Antsiferov² • T.M. Alexeeva² • E.V. Pronin²

Targeted treatment with somatostatin analogues (SA) in acromegaly and neuroendocrine neoplasms may have some benefits compared to curative treatments, because these agents decrease excessive hormone secretion and exert a tumor-suppressive effect. Monotherapy and combination therapy with SA is well tolerated and bears no risk of debilitating iatrogenic complications. In acromegaly caused by somatotropin producing pituitary tumor, first generation SA are treatment of choice after non-radical adenomectomy, as well as in the cases when patients reject surgery. Treatment efficacy depends on the pathomorphological types of somatotropic tumors, which are different in their receptor phenotype, clinical scenario and proliferative activity. The first generation SA are successfully used for medical treatment of other pituitary tumors (thyrotropic, corticotropic, gonadotropic, lactotropic with resistance to dopamine agonists), as well as for adjuvant therapy of neuroendocrine and non-endocrine neoplasms

and elimination of various gastrointestinal disorders. The anti-secretory and anti-tumor effects of SA have been proven for gastroenteropancreatic tumors (carcinoid syndrome, vipomas, gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, somatostatino-mas). Targeted selection of patients for treatment with first generation SA based on the receptor phenotypes of malignant cells would facilitate more rapid achievement of biochemical remission, improvement of quality of life and survival.

Key words: somatostatin analogues, drug treatment, acromegaly, neuroendocrine tumors

For citation: Pronin VS, Antsiferov MB, Alexeeva TM, Pronin EV. Targeted treatment with somatostatin analogues: widening horizons of clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(3):196–204. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-019.

Received 11 June 2021; revised 26 April 2022; accepted 22 June 2022; published online 6 July 2022

Vyacheslav S. Pronin – MD, PhD, Professor, Chair of Endocrinology, Faculty of Therapy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5045-798X>

✉ 2-y Botkinskiy proezd 7, Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 540 69 11. E-mail: vspronin@yandex.ru

Mikhail B. Antsiferov – MD, PhD, Professor, Chief Physician; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>. E-mail: antsiferov@rambler.ru

Tatiana M. Alexeeva – Physician, Board Certified in Endocrinology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0066-845X>. E-mail: mamamarka@yandex.ru

Evgeny V. Pronin – Endocrinologist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6094-3623>. E-mail: r-wp@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contributions

V.S. Pronin, the paper concept and design, literature search and analysis, text writing; M.B. Antsiferov, the paper concept and design, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; T.M. Alexeeva, literature analysis, text editing; E.V. Pronin, literature search and analysis, text editing. All the authors have read and approved the final version of the article before publication, agree to be responsible for all aspects of the work. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

²Endocrinological dispensary of Moscow Healthcare Department; ul. Prechistenka 37, Moscow, 119034, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Комплексная оценка сердечно-сосудистых осложнений у пациента с сахарным диабетом 1-го типа, хронической болезнью почек и диабетической нейроостеоартропатией

Бондаренко О.Н.¹ • Ярославцева М.В.¹ • Токмакова А.Ю.¹ • Галстян Г.Р.¹ • Тарбаева Н.В.¹

Бондаренко Ольга Николаевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения диабетической стопы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-9451>. E-mail: olgafoot@mail.ru

Ярославцева Марианна Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения диабетической стопы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788>
✉ 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 740 45 63. E-mail: mariannaya79@mail.ru

Токмакова Алла Юрьевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения диабетической стопы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>. E-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением диабетической стопы¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>. E-mail: galstyanagajik964@gmail.ru

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной терапии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>. E-mail: ntarbaeva@inbox.ru

В статье представлен результат собственного наблюдения пациента с неудовлетворительным контролем сахарного диабета 1-го типа в течение длительного периода, осложненного хронической болезнью почек (ХБП) и диабетической нейроостеоартропатией. Особенности клинического случая составляют осложнения ХБП, связанные с нарушениями минерального и костного метаболизма. Клинические последствия сосудистой кальцификации, обусловленной вторичным гиперпаратиреозом, автономной и периферической нейропатией, привели к формированию сердечно-сосудистых осложнений у пациента. Обсуждаются вопросы диагностики сосудистой кальцификации, а также интерпретации методов заболеваний артерий нижних конечностей. Обосновываются преимущества альтернативной коррекции вторичного гиперпаратиреоза с применением селективного активатора рецепторов витамина D.

Подчеркивается важная роль ХБП в развитии метаболических, структурных и гемодинамических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, диабетическая нейроостеоартропатия

Для цитирования: Бондаренко ОН, Ярославцева МВ, Токмакова АЮ, Галстян ГР, Тарбаева НВ. Комплексная оценка сердечно-сосудистых осложнений у пациента с сахарным диабетом 1-го типа, хронической болезнью почек и диабетической нейроостеоартропатией. Альманах клинической медицины. 2022;50(3):205–215. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-031.

Поступила 09.06.2022; доработана 15.07.2022; принята к публикации 19.07.2022; опубликована онлайн 20.10.2022

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Сахарный диабет (СД) выступает независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что было установлено во многих ставших классическими исследованиях, таких как Framingham Heart Study [1], Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [2]. В исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [3] ранний интенсивный гликемический контроль у больных СД в течение 10 лет не влиял на снижение частоты развития ССЗ в долгосрочной перспективе. Однако в течение последующих 7 лет наблюдения в рамках программы EDIC [3], несмотря на отсутствие различий в гликированном гемоглобине,

риск фатальных и нефатальных инфарктов и инсультов в группе интенсивного лечения был снижен в среднем на 58%. Накопленные результаты рандомизированных клинических исследований указывают на необходимость достижения стабильного гликемического контроля, индивидуализации целевых уровней гликемии в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующей патологии и склонности к гипогликемии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений [4].

Увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов объясняется сопутствующими микро- и макрососудистыми

осложнениями СД, а также наличием специфических факторов риска, ассоциированных с этим заболеванием. Хроническая болезнь почек (ХБП) признана самостоятельным фактором риска ССЗ и смерти, повышающим сердечно-сосудистые риски уже на самых ранних стадиях патологии [5, 6]. Определяющее значение в формировании ХБП у больных СД имеют перманентная гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперурикемия, инфекционно-воспалительные заболевания почек, поражение сосудов почек, курение, возраст и генетическая предрасположенность к поражению почек при диабете [7]. Установлено, что основные факторы риска атеросклероза одновременно могут способствовать развитию и ускорению сосудистой кальцификации – предиктора ССЗ и смерти [8]. К нетипичным факторам риска кальциноза может быть отнесена диабетическая автономная нейропатия, ассоциированная с развитием атеросклероза Менкеберга. Патологические механизмы внескелетной кальцификации, включая сосудистую, при ХБП имеют прямое отношение к минеральным и костным осложнениям заболевания. Уменьшение массы действующих нефронов инициирует каскад осложнений, которые приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза и характерным для него нарушениям минерального метаболизма (гиперфосфатемия, гипокальциемия, увеличение синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), снижение концентрации кальцитриола).

В последние годы доказано, что кальцификация сосудистой стенки – регулируемый процесс, аналогичный костной минерализации. Кальцификация интимы тесно связана с атеросклерозом, а ее осложнения ассоциированы с острой окклюзией в результате разрыва бляшки и тромботическими осложнениями [9]. Кальцификация меди на фоне ее утолщения и склероза может отмечаться даже в отсутствие типичных факторов риска атеросклероза и во многом зависит от продолжительности заместительной почечной терапии и выраженности нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Склероз Менкеберга – неатеросклеротическое поражение средних и крупных артерий. Данный процесс не уменьшает диаметр просвета сосуда, но ведет к потере эластичности сосудистой стенки, ее ригидности и далее – к гемодинамическим нарушениям и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [10]. Отметим, что медиакальциноз как индикатор тяжести и продолжительности СД тесно связан с хроническими осложнениями заболевания, особенно с автономной нейропатией [11] и ХБП.

Следствием минерально-костных нарушений при СД становится диабетическая нейроостеопатия (ДНОАП), представляющая собой поражение костей и суставов на фоне разобщения процессов формирования и резорбции костной ткани и неврологического дефицита. ДНОАП ассоциируется с медиакальцинозом артерий нижних конечностей, значительным снижением минеральной плотности костной ткани и высокой частотой ССЗ. Наиболее часто данные изменения встречаются у пациентов с ХБП, у которых наблюдается локальный остеопороз и в 90% случаев происходит обызвествление сосудов [9].

Учитывая вышесказанное, пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии в течение длительного периода заболевания, сопутствующими хроническими микрососудистыми осложнениями, такими как диабетическая нефропатия и ДНОАП, имеют значимо более высокий риск последовательных структурных и гемодинамических нарушений, клинические последствия которых ассоциируются с высоким риском ССЗ и смерти.

Представленное ниже клиническое наблюдение интересно в связи с наличием у пациента множественных патогенетических факторов риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД, которые привели к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям.

Клиническое наблюдение

Пациент Т., 47 лет. Сахарный диабет 1-го типа с 1977 г. (в течение 44 лет, с трехлетнего возраста). В анамнезе длительный стаж курения – более 20 лет. Контроль заболевания на протяжении длительного времени неудовлетворительный (рис. 1), эндокринолога посещал редко.

В 1994 г. выявлена диабетическая ретинопатия. В 1999, 2000, 2009 и 2012 гг. проведена двусторонняя панретинальная лазерная коагуляция сетчатки по поводу пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. В 1998 г. впервые обнаружена протеинурия. Периодически проводилась нефропротективная терапия с незначительным положительным эффектом. В декабре 2000 г. выявлена азотемия (креатинин около 200 мкмоль/л) с последующим ее резким нарастанием (в августе 2021 г. креатинин крови – 1000 мкмоль/л) и развитием отечного синдрома, в связи с чем начат экстренный гемодиализ. Тогда же впервые диагностирована нефрогенная анемия (гемоглобин – 90 г/л), применялись эритропоез-стимулирующие средства, препараты железа, а также адекватный диализ. На фоне проведенного лечения было отмечено повышение и поддержание гемоглобина на уровне 110 г/л и выше,



Рис. 1. Динамика гликированного гемоглобина у пациента Т. (2011–2022 гг.)

что соответствует клиническим рекомендациям *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* 2012 г. [12].

В сентябре 2002 г. проведена аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область. Снижение функции трансплантата отмечается с 2015 г. (табл. 1). С целью профилактики гиперкалиемии проведена коррекция нефропротективной терапии со снижением дозы лозартана до 2,5 мг. В настоящее время принимает преднизолон 4 мг, циклоспорин 100/125 мг в сутки.

В марте 2022 г. суточная протеинурия составляла 0,78 г. Отмечено повышение уровня паратгормона до 258 пг/мл (15–65). Обращает на себя внимание значимое снижение уровня 25-ОН витамина D в крови (табл. 2). Выявлены эхографические признаки гиперплазии правой нижней околощитовидной железы.

С 2001 г. отмечает повышение артериального давления (АД) максимально до 180/90 мм рт. ст., однако гипотензивная терапия и контроль АД проводились нерегулярно. В последнее время принимает нифедипин пролонгированного действия 60 мг 2 раза в день, моксонидин 0,2 мг, лозартан 2,5 мг, фуросемид 20 мг, аторвастатин 40 мг вечером, аллопуринол 200 мг. Наблюдается положительная динамика в виде тенденции к снижению АД до 130/80 мм рт. ст. с периодическими подъемами до 160/100 мм рт. ст. вследствие пропуска приема препаратов. По результатам абсорбционной рентгеновской денситометрии в 2022 г. – снижение костной массы (остеопения) в поясничных позвонках. Трабекулярный костный индекс L1–L4 1,211 соответствует выраженному нарушению костной микроструктуры и выраженному риску переломов (ST -2,1 по Т-критерию). Проксимальные отделы правой и левой бедренной кости: остеопения, изменения в области Варда соответствуют остеопорозу (ST -2,5 по Т-критерию). С 2019 г. пациент принимает колекальциферол по 25 000 МЕ 50 2 раза в неделю. Уровень витамина D не контролирует. Ранее был рекомендован прием нативного и активного витамина D (7000 ЕД колекальциферола и 0,5 мкг альфакальцидиола)

с дальнейшим контролем его концентрации, ПТГ, кальция и фосфора.

В 2003 г. травма правого голеностопного сустава, диагностирован лодыжечный перелом, обусловленный ДНОАП, наложена индивидуальная иммобилизирующая повязка Total Contact Cast, которую пациент носил в течение 6 месяцев. В 2009 г. травма левой стопы с формированием нейропатической язвы, диагностирована подострая стадия ДНОАП. В 2017 г. парциальная резекция пролабирующей кубовидной кости слева. В 2020 г. ампутация I пальца левой стопы с резекцией головки I плюсневой кости по поводу остеомиелита (рис. 2, 3).

Несмотря на выявление хронического остеомиелита дистальной фаланги I пальца правой стопы, обусловленного рецидивирующими нейропатическими язвенными дефектами в анамнезе, антибактериальная терапия нашему пациенту в настоящее время не

Таблица 1. Динамика креатинина и скорости клубочковой фильтрации у пациента Т.

Параметр	Год						
	2011	2012	2015	2016	2019	2020	2022
Креатинин, мкмоль/л	139,0	132,6	184,4	174,4	195,7	231,8	199,3
Скорость клубочковой фильтрации по EPI, мл/мин/1,73 м ²	53	56	44	41	35	32	33

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациента Т. за период наблюдения

Параметр (референсные значения)	Год						
	2011	2012	2015	2016	2019	2020	2022
ПТГ, пг/мл (15,0–65,0)	135,4	–	–	–	138,8	–	258,0
25-ОН витамин D, нг/мл (30–100,0)	–	–	–	–	7,4	–	< 7
Кальций общий, ммоль/л (2,15–2,55)	2,36	2,36	–	2,37	2,44	2,46	2,37
Кальций ионизированный, ммоль/л (1,03–1,29)	1,09	1,12	1,24	1,09	1,20	1,13	1,16
Фосфатаза щелочная, Ед/л (40,0–150,0)	190,7	78,0	104,0	80,0	79,0	77	91,0
Фосфор, ммоль/л (0,74–1,52)	1,20	1,05	0,98	1,44	1,14	0,93	1,45
Мочевая кислота, мкмоль/л (202–416)	585,4	618,1	–	439,0	430,6	602,88	350,3

ПТГ – паратиреоидный гормон



Рис. 2. Внешний вид стоп пациента Т. Кожа стоп и голеней теплая, сухая. Деформация обеих стоп по типу Шарко, уплощение поперечно-продольного свода. Ампутация I пальца левой стопы с резекцией головки плюсневой кости, послеоперационный рубец без признаков воспаления. На подошвенной поверхности I пальца правой стопы язвенный дефект округлой формы до 0,5 см в диаметре, в дне раны зондируется кость



Рис. 3. Рентгенограмма обеих стоп пациента Т. в прямой проекции (стрелками указаны кальцинированные сосуды): **А** – артропатическая перестройка структуры костей предплюсны, переломы на уровне оснований 3–5-й плюсневых костей с признаками консолидации. Консолидированный перелом головки 5-й плюсневой кости. Ампутация I пальца; **Б** – артропатическая перестройка структуры костей предплюсны и правого голеностопного сустава, консолидированные переломы II, III, V пальцев. Остеомиелит ногтевой фаланги I пальца

показана в связи с ремиссией воспалительного процесса и отсутствием трофических поражений стоп. Пациент продолжает носить индивидуальную сложную ортопедическую обувь.

При ультразвуковом дуплексном сканировании артерий нижних конечностей в 2022 г. выявлен атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей, эхографические признаки выраженного кальциноза магистральных артерий (рис. 4), окклюзирующий хронический тромбоз левой задней большеберцовой артерии в верхней и средней трети голени.



Рис. 4. Эхограмма пациента Т. Левая передняя большеберцовая артерия. Визуализируется диффузное относительно равномерное повышение эхогенности сосудистой стенки в сочетании с утратой дифференцировки на слои на всем протяжении (красная стрелка). Эхографические тени от повышенного содержания солей кальция фрагментарно перекрывают просвет и нижнюю стенку сосуда (желтые стрелки)

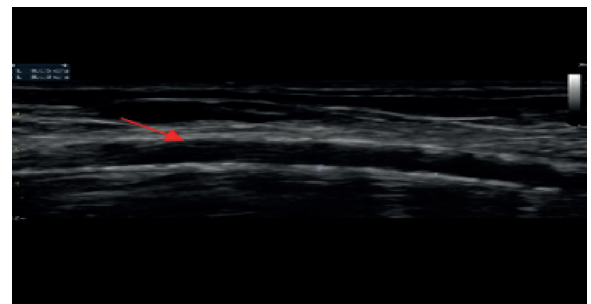


Рис. 5. Эхограмма пациента Т. Ультразвуковое дуплексное сканирование артериовенозной фистулы левой верхней конечности. Обызвествление стенок плечевой артерии артериовенозной фистулы левой верхней конечности (указано стрелкой)

При измерении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) доплеровский сигнал не исчезал даже в случае нагнетания давления в манжете более 300 мм рт. ст. по трем измеряемым артериям. По левой окклюзированной в проксимальном сегменте задней большеберцовой артерии получен показатель 1,3, что отражает значимую кальцификацию сосудистой стенки. Распространение кальциноза наблюдалось и на пальцевые артерии, что сопровождалось несжимаемостью этих артерий, свойственной пациентам с ХБП, получающим заместительную почечную терапию, или пациентам после трансплантации почки. По данным ультразвукового дуплексного сканирования венозных отделов брахиоцефальных артерий, в устье левой внутренней сонной артерии выявлена кальцинированная атеросклеротическая бляшка (стеноз 20%). Ультразвуковое дуплексное сканирование артериовенозной фистулы левой верхней конечности: эхографические признаки кальциноза (рис. 5) с симптомами ускоренного кровотока в бассейне левой плечевой

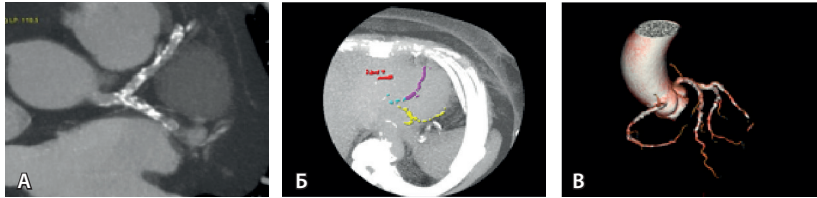


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента Т., кальциноз коронарных артерий: **А** – мультипланарная реконструкция, массивные кальцинированные бляшки в передней межжелудочковой и огибающей артериях; **Б, В** – 3D-реконструкция, кальцинированные бляшки в левой и правой коронарных артериях

артерии (230 см/с) в сравнении с контрлатеральной плечевой артерией (77 см/с). Избыточное шунтирование артериальной крови по фистуле напрямую в венозное русло, предположительно, может способствовать развитию ригидности сосудистой стенки, что обусловлено изменением кинетических характеристик движущейся крови (давления, объема, скорости), иными словами, «напряжением сдвига». Вследствие повышенного воздействия на механорецепторы эндотелия могут активироваться патологические процессы, направленные на активацию сосудистой кальцификации у нашего пациента.

При проведении плановой эхокардиографии (ЭхоКГ) в 2005 г. выявлена выраженная отрицательная динамика в виде появления зон асинергии миокарда. Болевой синдром в области сердца и нарушения ритма отрицает. В течение длительного времени жалуетесь на одышку при физической нагрузке, отеки голеней и стоп. Пациенту диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС): немая ишемия миокарда, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса ЛЖ (ХСНсФВ) II функционального класса (NYHA). Анамнестически пациент отрицал наличие ангинозного загрудинного приступа, однако в ходе стационарного обследования выявлены рубцовые изменения миокарда нижней локализации на электрокардиограмме (ЭКГ) (зубец Q в III и aVF отведениях регистрируется с 2017 г., с этого же года фиксируются зоны акинеза в базальных отделах ЛЖ). Таким образом, наиболее вероятно, что пациент перенес инфаркт миокарда в бассейне правой коронарной артерии.

Для верификации диагноза пациенту была показана диагностическая коронароангиография, от которой он отказался. По результатам ЭхоКГ 2022 г.: дилатация левого предсердия (индексированный объем левого предсердия 35 мл/м²). Гипертрофия ЛЖ. Умеренный фиброкальциноз кольца аортального клапана. Акинез базальных заднего и задне-перегородочного сегментов ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ сохранена (52%). Диастолическая дисфункция ЛЖ. В режиме доплер-ЭхоКГ: *e* септальная – септальная пиковая скорость фиброзного кольца митрального клапана 3 см/с,

e латеральная – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего наполнения 5 см/с, отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (*E*) к усредненной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (*e'*) – *E/e'* 17. Индекс массы миокарда ЛЖ 127,0 г/м². Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по ведению пациентов с ХСН [13], при оценке состояния диастолической функции ЛЖ в первую очередь следует ориентироваться на три основных эхографических критерия: 1) соотношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (*E/e' > 14*), индексированный объем левого предсердия (> 34 мл/м²), максимальную скорость трикуспидальной регургитации (> 2,8 м/с). В соответствии с указанными рекомендациями, у нашего пациента имеются два критерия, что означает умеренную диастолическую дисфункцию.

Ортостатическая проба: выявлено снижение АД на 35 мм рт. ст. при перемене положения тела, что может быть связано с выпадением симпатического сосудосуживающего рефлекса в результате поражения эфферентных волокон, а также нарушением центральной регуляции сосудистого тонуса.

Суточное мониторирование ЭКГ: разница между максимальной и минимальной частотой сердечных сокращений менее 14 уд/мин отражает нарушение симпатического и парасимпатического контроля вариабельности сердечного ритма.

Проба Вальсальвы: при натуживании отмечено увеличение частоты сердечных сокращений на 4 уд/мин. Коэффициент Вальсальвы по ЭКГ (отношение максимального RR к минимальному RR) < 1,2, что указывает на нарушение парасимпатической регуляции сердечной деятельности.

Проведенные пробы в целом свидетельствуют о наличии кардиоваскулярной формы автономной нейропатии. Вибрационную чувствительность оценивали с помощью градуированного камертона, тактильную – посредством монофиламента весом 10 г, температурную – при использовании цилиндра «Тип-Терм». Измерение температуры кожи стоп проводилось с применением инфракрасного термометра. Вибрационная чувствительность на уровне тиббиальной бугристости 0–1 условная единица, тактильная и температурная чувствительность в стандартных точках отсутствуют, что указывает на значимое снижение периферической чувствительности. Разницы температур в симметричных точках кожи стоп не выявлено, что свидетельствует об отсутствии обострения хронической стадии ДНОАП у нашего пациента.

Больному проведена мультиспиральная компьютерная томография с ЭКГ-синхронизацией от

бифуркации трахеи до верхушки сердца, с подсчетом индекса коронарного кальция (количественная оценка показателя Агатстона) (рис. 6). Заключение: индекс коронарного кальция 2242, свидетельствующий о выраженном кальцинозе коронарных артерий.

Таким образом, на основании проведенного обследования был сформулирован клинический диагноз. Основное заболевание: сахарный диабет 1-го типа. Микрососудистые осложнения: пролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (1999–2000, 2010, 2012). Макулодистрофия, сухая форма. Незрелая осложненная катаракта. Нефропатия сложного генеза (диабетическая, гипертоническая). Аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область по поводу терминальной почечной недостаточности (25.09.2002), ХБП С36А3. Неудовлетворительная функция трансплантата. Артериальная гипертензия 2-й стадии, 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Минерально-костные нарушения при ХБП: вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D. Снижение минеральной плотности кости менее ожидаемых возрастных значений до $-2,2$ SD по Z-критерию в L4. Дистальная диабетическая полинейропатия. Диабетическая нейроостеоартропатия обеих стоп и голеностопных суставов, хроническая стадия. Ампутация I пальца левой стопы с резекцией головки плюсневой кости (30.09.2020). Хронический остеомиелит I пальца правой стопы. Макрососудистые осложнения: ИБС. Немая ишемия миокарда. Постинфарктный кардиосклероз. ХСНсФВ, II функциональный класс. Атеросклероз артерий нижних конечностей.

Сопутствующие заболевания: нарушение пуринового обмена.

Обсуждение

Влияние гликемического контроля на ранних стадиях заболевания (так называемая метаболическая память [14]) на прогнозирование риска развития сосудистых осложнений СД показано во многих клинических рандомизированных исследованиях – ACCORD [15], ADVANCE [16], VADT [17]. Примечательно, что данный феномен проявляется только спустя достаточно длительное время наблюдения, прежде всего в отношении макрососудистых осложнений, что было отмечено в более поздних исследованиях EDIC [3] и VADT [3] для пациентов с СД 1-го и 2-го типов соответственно. Такой отсроченный эффект первичного неудовлетворительного метаболического контроля во многом сформировал прогноз осложнений у нашего пациента. Обращает на себя внимание наличие в представленном клиническом случае множественных факторов риска

микро- и макрососудистых осложнений СД, таких как хроническая гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, артериальная гипертензия, анемия, длительный анамнез курения и гиподинамия. Диабетическая нефропатия у больного клинически проявилась относительно ранним развитием протеинурии, артериальной гипертензии, а также отеками и снижением фильтрационной функции почек, что в итоге привело к терминальной стадии ХБП, требующей заместительной почечной терапии. Среди комплекса причин прогрессирующего увеличения альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации с развитием неудовлетворительной функции аллотрансплантата у пациента можно выделить отсутствие своевременного мониторинга и адекватной нефропротективной терапии в послеоперационном периоде наблюдения.

Характерная особенность описываемого нами клинического наблюдения – осложнения ХБП, связанные с внескелетной кальцификацией, которая, наряду с отклонениями биохимических параметров, остается одним из важных клинических проявлений синдрома минеральных и костных нарушений при ХБП [18–21].

Согласно рекомендациям KDIGO 2017 г. [8], для оценки сосудистой кальцификации рекомендуется использовать кальциевый индекс коронарных артерий. Высокий показатель кальциевого индекса (более 1000), а также признаки кальцификации аортального клапана, полученные нами при выполнении эхокардиографического исследования сердца, несомненно, коррелируют с высоким риском сердечно-сосудистых событий у пациента. Так, в нашем исследовании у пациента диагностирована немая ишемия миокарда, а типичные признаки ИБС отсутствуют по следующим причинам: 1) ограничение физической активности; 2) вероятная окклюзия только правой коронарной артерии и наличие гемодинамически незначимых стенозов в других бассейнах, что объясняет длительное отсутствие снижения фракции выброса ЛЖ у пациента, длительно принимающего статины и имеющего уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в целевом диапазоне; 3) отсутствие типичных признаков стенокардии напряжения у больного СД с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда обусловлено развитием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии, при которой происходит десимпатизация сердечной мышцы и связанное с этим снижение болевого ответа на происходящие патологические процессы, о чем свидетельствуют кардиоваскулярные пробы.



Одно из важных последствий кальцификации артерий – ГЛЖ, представляющая сильный независимый прогностический фактор смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХБП [22]. Ригидность артериальной стенки вносит существенный вклад в развитие ГЛЖ в связи с возрастанием скорости распространения пульсовой волны, увеличением систолического и пульсового артериального давления, а также снижением диастолического давления [23, 24]. Повышение систолического артериального давления у нашего пациента на фоне артериальной гипертензии сочетанного генеза и сосудистой кальцификации, в свою очередь, стало причиной возрастающей постнагрузки на ЛЖ, что привело к компенсаторной концентрической ГЛЖ.

Высокая частота диастолической дисфункции у больных с хронической почечной недостаточностью ожидаема, так как одной из основных причин ее развития выступает ГЛЖ [25]. В исследовании LIFE нарушение хотя бы одного диастолического параметра было обнаружено более чем у 80% больных с ГЛЖ [26].

На основании клинических симптомов и признаков, структурных и функциональных изменений миокарда у нашего пациента диагностирована ХСНсФВ, подтвержденная ЭхоКГ [4, 13]. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества (англ. European Society of Cardiology, ESC) по диагностике и лечению сердечной недостаточности, всем пациентам с ХСНсФВ рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического гормона и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови [13]. Основная цель данной рекомендации – назначение сакубитрила пациентам с низкой фракцией выброса, что в нашем клиническом случае представляется нерацональным.

При оценке состояния периферического кровотока у нашего пациента выявлены признаки выраженного кальциноза сосудистой стенки нескольких сосудистых бассейнов. В настоящее время полагают, что одним из ведущих факторов в развитии медиакальциноза может быть дистальная диабетическая полинейропатия [27]. Результаты нашего исследования указывают на развитие тяжелой периферической нейропатии, прогрессирование которой привело к формированию ДНОАП и необратимым поражениям костей стопы. По данным рентгенографии и ультразвукового исследования у больного отмечен выраженный кальциноз артерий голени и стопы, что характерно для пациентов с тяжелой дистальной нейропатией,

хронической почечной недостаточностью и поражением артерий нижних конечностей. Наше наблюдение коррелирует с результатами отечественных и зарубежных гистоморфологических исследований материалов ампутированных конечностей у больных СД, описывающих преимущественно неатеросклеротическое утолщение интимы и кальциноз медиального слоя артерий, иногда в сочетании с тромбозом [28, 29]. Выводы полученных нами визуализирующих методов исследования подтверждают имеющиеся в литературе данные о связи между тяжестью дистальной диабетической нейропатии и выраженностью кальциноза артерий дистальных отделов нижних конечностей [30–32]. Абсолютная ригидность артерий голени и стоп у пациента не позволила провести измерение систолического давления и расчет ЛПИ проходимых сосудов. В постокклюзионном сегменте одной из берцовых артерий данный показатель был значительно выше ожидаемого ($<0,9$). Завышенный уровень систолического давления и несжимаемость дистального артериального русла нижних конечностей ассоциировались с высоким индексом коронарного кальция и высоким сердечно-сосудистым риском, что было ранее установлено в отечественных и зарубежных исследованиях [30, 33–35]. Помимо сенсорной нейропатии у нашего пациента важную роль в развитии медиакальциноза периферических артерий сыграла автономная нейропатия, о чем свидетельствует наличие ДНОАП, в патогенезе которой имеет место сосудистая десимпатизация [4]. При проведении ультразвукового исследования была визуализирована функционирующая кальцинированная артериовенозная фистула, что сопровождалось асимметричным повышением систолического АД в плечевой артерии на 20 мм рт. ст. и существенным увеличением скорости кровотока в сравнении с контрлатеральной плечевой артерией. Общеизвестно, что повышение напряжения сдвига, например, при артериальной гипертензии, оказывает проатерогенное влияние на артериальную стенку [36]. При этом происходят пролиферация и изменение фенотипа эндотелиальных клеток с развитием атером, содержащих соли кальция и липиды [37]. Полученный нами результат ультразвукового исследования, указывающий на кальциноз артериовенозной фистулы, согласуется с данными литературы о том, что морфологический состав стенки фистулы может соответствовать описываемой эхографической картине. Так, гистологическая характеристика неоинтимальных гиперпластических поражений в условиях нарушенного напряжения сдвига может существенно

отличаться от атеросклеротических поражений и состоит в основном из высокопролиферирующих гладкомышечных клеток сосудов, миофибробластов, неососудов и воспалительных клеток [38, 39]. При индукции механическим стрессом микроРНК, играющих патофизиологическую роль во внутриклеточной коммуникации и сигнальной системе гладкомышечных клеток сосудов, происходит их фенотипическая трансформация в остеобласты, что приводит к кальцификации сосудов [40, 41].

Согласно международным рекомендациям, у пациентов с ХБП С3а–5 предлагается восполнять дефицит витамина D как в общей популяции [4, 42]. Первым этапом лечения нашего пациента необходимо назначить колекальциферол в насыщающей дозе 7000 МЕ/сутки в комбинации с активным метаболитом витамина D (альфа-кальцидол, 0,5 мкг) [43] под контролем альбумина, креатинина, общего кальция, фосфора, ПТГ в сыворотке крови через 1 месяц с последующим снижением дозы препарата до поддерживающей – 2000 МЕ через 2 месяца. Повторное исследование уровня 25-ОН витамина D рекомендуется провести через 3 месяца. Последующим этапом базовой терапии нашего пациента необходимо рассмотреть назначение селективного активатора рецепторов витамина D (парикальцитол) [44]. Основные цели данной терапии – коррекция вторичного гиперпаратиреоза, предотвращение его осложнений и снижение риска смерти пациента с персистирующими выше целевых показателями интактного ПТГ [45, 46]. Преимущество парикальцитола относительно аналогов заключается в его минимальном влиянии на уровни кальция и фосфора, а также в выраженном подавлении синтеза ПТГ. Парикальцитол имеет сниженную активность в отношении абсорбции кальция кишечником и мобилизации кальция из костей по сравнению с кальцитриолом [47]. Кроме того, парикальцитол обладает еще большим кальцитриол-неклассическим потенциалом, уменьшая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, замедляя прогрессирование нефропатии, снижая протеинурию, ингибируя синтез ренина, а также пролиферацию гладкомышечных клеток и выраженность атеросклероза [48, 49]. Нефропротективный и сосудистый клинические эффекты препарата служат еще одним его важным преимуществом и обоснованием для назначения пациенту с высоким сердечно-сосудистым риском и ХБП [44].

Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск, нашему пациенту необходимо строгое

соблюдение низкохолестериновой диеты под регулярным динамическим контролем липидов в крови. В соответствии с российскими алгоритмами [4], учитывая склонность к тахикардии, больному целесообразно добавить к терапии селективный β 1-адреноблокатор (бисопролол, 5 мг утром).

Заключение

При обследовании пациента с большой длительностью СД 1-го типа, неудовлетворительным контролем гликемии и хронической почечной недостаточностью мы диагностировали нарушения минерального и костного метаболизма с поражением костно-суставного аппарата и внескелетной кальцификацией. Особенность представленного клинического случая заключается в мультифокальном поражении сосудов нескольких артериальных бассейнов вследствие сочетания различных факторов риска, к наиболее значимым из которых относятся минерально-костные нарушения при ХБП, а также автономная и периферическая нейропатия. В результате выраженного неврологического дефицита у нашего пациента сформировалась хроническая стадия ДНОАП. С применением визуализирующих методов диагностики у пациента выявлен выраженный кальциноз коронарных и периферических артерий, ассоциированный с сердечно-сосудистыми осложнениями (ГЛЖ, артериальная гипертензия, ХСНсФВ, инфаркт миокарда), а также кальциноз артерий нижних конечностей и артериовенозной фистулы. Бессимптомное течение ИБС у пациента подчеркивает необходимость тщательного динамического контроля и проведения диагностической коронароангиографии. Высокий уровень коронарного индекса и повышенный показатель ЛПИ/выраженной ригидности артерий голеней и стоп, а также положительные кардиоваскулярные тесты коррелируют с высоким сердечно-сосудистым риском. Показано восполнение дефицита витамина D с применением колекальциферола в насыщающей дозе в комбинации с метаболитами витамина D (альфакальцидол или кальцитриол). При неэффективности лечения следует рассмотреть вопрос о назначении базовой терапии селективного активатора рецепторов витамина D (парикальцитол), оказывающего кардио- и нефропротективный клинические эффекты, что представляет пациент-ориентированный подход. В целом сочетание нескольких микро- и макрососудистых осложнений СД определяет необходимость своевременного мониторинга и междисциплинарного подхода в ведении нашего пациента. ©



Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Пациент был госпитализирован и проходил обследование в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за счет средств фонда высокотехнологичной медицинской помощи.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

О.Н. Бондаренко – концепция и дизайн статьи, сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, проведение ультразвукового дуплексного сканирования, обзор литературы, написание текста; М.В. Ярославцева – сбор и обработка клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; А.Ю. Токмакова – курация пациента в стационаре, выбор тактики обследования и лечения, редактирование текста; Г.Р. Галстян – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.В. Тарбаева – анализ и интерпретация результатов, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33–50. doi: 10.7326/0003-4819-55-1-33.
- Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med.* 1986;15(3):254–273. doi: 10.1016/0091-7435(86)90045-9.
- Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9–16. doi: 10.2337/dc13-2112.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10. М.; 2021. 222 с. doi: 10.14341/DM12802. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, eds. [Standards of specialized diabetes care]. 10th ed. Moscow; 2021. 222 p. Russian. doi: 10.14341/DM12802.]
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173–1181. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
- Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364(10):907–917. doi: 10.1056/NEJMoa1007994.
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1023–1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
- Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelsehoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):185–197. doi: 10.2147/vhrm.s4822.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* (2011). 2017;7(1):1–59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731–1740. doi: 10.1093/ndt/gfg414.
- Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia.* 2009;52(12):2478–2488. doi: 10.1007/s00125-009-1521-6.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (Улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек). Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 [Интернет]. 48 с. Доступно на: http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO_anemia_2012.pdf. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4):1–64.]
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.]
- Дедов ИИ, Шестакова МВ. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. Терапевтический архив. 2015;87(10):4–10. doi: 10.17116/terarkh201587104-10. [Dedov II, Shestakova MV. [The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus]. *Ter Arkh.* 2015;87(10):4–10. Russian. doi: 10.17116/terarkh201587104-10.]
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Julius S, Johnson B,斐尔 F, Zhang H, Gosling P, Hainings M, Haynes R, Kohler S, Lindsell P, Marchand S, Perkovic V, Peterson AC, Prasad DS, Stehouwer CD, Sun S, Tziouzis K, Vague P, Walker R, Wilson SG, Yin Y, Zhang H, Zou Y. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
- Егшатын ЛВ, Мокрешева НГ. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек 3–4 стадии у пациента с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет.

- 2018;21(2):128–134. doi: 10.14341/DM9458. [Egshatyan LV, Mokrisheva NG. [Secondary hyperparathyroidism in patient with type 2 diabetes and stages 3–4 chronic kidney disease]. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(2):128–134. Russian. doi: 10.14341/DM9458.]
19. Ильин АП, Богоявленский ВФ, Смурякова ЕЕ. Особенности течения хронической почечной недостаточности у больных сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе. *Проблемы эндокринологии*. 2004;50(1):13–18. doi: 10.14341/probl11297. [Il'in AP, Bogoyavlenskii VF, Smuryakova EE. [Features of the course of chronic renal failure in patients with diabetes mellitus who were on hemodialysis]. *Problems of Endocrinology*. 2004;50(1):13–18. Russian. doi: 10.14341/probl11297.]
20. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Савельева СА, Швецов МЮ, Шестакова МВ. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2013;16(3):90–96. doi: 10.14341/2072-0351-822. [Kutyryna IM, Rudenko TE, Savel'eva SA, Shvetsov MYu, Shestakova MV. [Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus]. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):90–96. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-822.]
21. Аюбова НЛ, Бондаренко ОН, Галстян ГР, Манченко ОВ, Дедов ИИ. Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек. *Сахарный диабет*. 2013;16(4):85–94. doi: 10.14341/DM2013485-94. [Ayubova NL, Bondarenko ON, Galstyan GR, Manchenko OV, Dedov II. [Clinical outcomes of lower limb peripheral vascular disease after endovascular intervention in patients with diabetes mellitus, critical limb ischemia and chronic kidney disease]. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(4):85–94. Russian. doi: 10.14341/DM2013485-94.]
22. Taddei S, Nami R, Bruno RM, Quatrini I, Nuti R. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev*. 2011;16(6):615–620. doi: 10.1007/s10741-010-9197-z.
23. Reesink KD, Spronck B. Constitutive interpretation of arterial stiffness in clinical studies: a methodological review. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(3):H693–H709. doi: 10.1152/ajpheart.00388.2018.
24. Mitchell GF. Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(6):1871–1880. doi: 10.1152/jappphysiol.00108.2018.
25. Smiseth OA. Assessment of ventricular diastolic function. *Can J Cardiol*. 2001;17(11):1167–1176.
26. Wachtell K, Smith G, Gerds E, Dahlöf B, Nieminen MS, Papademetriou V, Bella JN, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Losartan Intervention For Endpoint*. *Am J Cardiol*. 2000;85(4):466–472. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00773-0.
27. Moon JS, Clark VM, Beabout JW, Swee RG, Dyck PJ. A controlled study of medial arterial calcification of legs: implications for diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2011;68(10):1290–1294. doi: 10.1001/archneurol.2011.211.
28. Темиров СН, Магрупов БА, Турсунов БЗ. Патоморфология артерий, минеральный обмен и витамин D при критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Вестник экстренной медицины*. 2021;14(6):49–57. doi: 10.54185/TBEM/vol14_iss6/a8. [Temirov SN, Magrupov BA, Tursunov BZ. [Pathomorphology of arteries, mineral metabolism and vitamin D in critical ischemia of the lower limbs in patients with diabetes mellitus]. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2021;14(6):49–57. Russian. doi: 10.54185/TBEM/vol14_iss6/a8.]
29. Soor GS, Vukin I, Leong SW, Oreopoulos G, Butany J. Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology*. 2008;40(4):385–391. doi: 10.1080/00313020802036764.
30. Молитвословова НА, Манченко ОВ, Ярославцева МВ, Галстян ГР. Взаимосвязь кальциноза артерий нижних конечностей с тяжестью дистальной нейропатии у больных с сахарным диабетом. *Проблемы Эндокринологии*. 2013;59(2):7–11. doi: 10.14341/probl20135927-11. [Molitoslovovova NA, Manchenko OV, Iaroslavtseva MV, Galstyan GR. [The relationship between characteristics of calcinosis of the arteries of the lower extremities and the severity of distal neuropathy in the patients with diabetes mellitus]. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(2):7–11. doi: 10.14341/probl20135927-11.]
31. Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6320):928–930. doi: 10.1136/bmj.284.6320.928.
32. Young MJ, Adams JE, Anderson GF, Boulton AJ, Cavanagh PR. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. *Diabetologia*. 1993;36(7):615–621. doi: 10.1007/BF00404070.
33. Gu X, Man C, Zhang H, Fan Y. High ankle-brachial index and risk of cardiovascular or all-cause mortality: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2019;282:29–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.028.
34. Рекомендации ЕОК/ЕОХХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):164–221. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221. [[2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)]. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):164–221. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.]
35. Goebel FD, Füessl HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1983;24(5):347–350. doi: 10.1007/BF00251822.
36. Ingber DE. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction. *Ann Med*. 2003;35(8):564–577. doi: 10.1080/07853890310016333.
37. Kohn JC, Zhou DW, Bordeleau F, Zhou AL, Mason BN, Mitchell MJ, King MR, Reinhart-King CA. Cooperative effects of matrix stiffness and fluid shear stress on endothelial cell behavior. *Biophys J*. 2015;108(3):471–478. doi: 10.1016/j.bpj.2014.12.023.
38. Fitts MK, Pike DB, Anderson K, Shiu YT. Hemodynamic Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Hemodialysis Access. *Open Urol Nephrol J*. 2014;7(Suppl 1 M5):33–44. doi: 10.2174/1874303X01407010033.
39. Li L, Terry CM, Shiu YT, Cheung AK. Neointimal hyperplasia associated with synthetic hemodialysis grafts. *Kidney Int*. 2008;74(10):1247–1261. doi: 10.1038/ki.2008.318.
40. Chen J, Zhou Y, Liu S, Li C. Biomechanical signal communication in vascular smooth muscle cells. *J Cell Commun Signal*. 2020;14(4):357–376. doi: 10.1007/s12079-020-00576-1.
41. Lima J Jr, Batty JA, Sinclair H, Kunadian V. MicroRNAs in Ischemic Heart Disease: From Pathophysiology to Potential Clinical Applications. *Cardiol Rev*. 2017;25(3):117–125. doi: 10.1097/CRD.000000000000114.
42. Лаевская МЮ. Коррекция уровня витамина D у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на диализе. *Клинический случай*. *Русский медицинский журнал*. *Медицинское обозрение*. 2019;3(1–1):44–48. [Laevskaya MYu. [Vitamin D level correction in patients with terminal stage of chronic kidney disease on dialysis. Clinical case]. *Russian Medical Journal*. *Russian Medical Inquiry*. 2019;3(1–1):44–48. Russian.]
43. Шварц ГЯ. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(7):477–486. [Shvarts GYa. [Vitamin D deficiency and pharmacological correction]. *Russian Medical Journal*. 2009;17(7):477–486. Russian.]
44. Милованова ЛЮ, Добросмыслов ИА, Милованов ЮС. Опыт применения активных метаболитов витамина D при нарушении фосфорно-кальциевого обмена у больных с додиализными стадиями хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2014;86(6):52–56. [Milovanova LI, Dobrosmyslov IA, Milovanov YUS. [Experience of using active metabolites of vitamin D in patients with predialysis stages of chronic kidney disease]. *Therapeutic Archives*. 2014;86(6):52–56. Russian.]



- lov IA, Milovanov IS. [Experience with active vitamin D metabolites in phosphorus-calcium metabolic disorders in patients with predialysis chronic kidney disease]. *Ter Arkh.* 2014;86(6):52–56. Russian.]
45. Hu X, Shang J, Yuan W, Zhang S, Jiang Y, Zhao B, Duan Y, Xiao J, Zhao Z. Effects of paricalcitol on cardiovascular outcomes and renal function in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Herz.* 2018;43(6):518–528. doi: 10.1007/s00059-017-4605-y.
46. Li XH, Feng L, Yang ZH, Liao YH. Effect of active vitamin D on cardiovascular outcomes in

- predialysis chronic kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(10):706–714. doi: 10.1111/nep.12505.
47. Zhang T, Ju H, Chen H, Wen W. Comparison of Paricalcitol and Calcitriol in Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):73–79. doi: 10.1111/1744-9987.12760.
48. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fattouchechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Hen-

- srud DD, Murad MH, Montori VM. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931–1942. doi: 10.1210/jc.2011-0398.
49. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, Light RP, Agarwal R. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension.* 2008;52(2):249–255. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113159.

Comprehensive assessment of cardiovascular complications in a patient with type 1 diabetes mellitus, chronic kidney disease and diabetic neuroosteoarthropathy

O.N. Bondarenko¹ • M.V. Yaroslavceva¹ • A.Yu. Tokmakova¹ • G.R. Galstyan¹ • N.V. Tarbaeva¹

The paper presents a clinical case of the patient with long-term poor control of type 1 diabetes mellitus, chronic kidney disease (CKD) and diabetic neuroosteoarthropathy. The characteristics of interest in the clinical case are CKD complications associated with mineral and bone metabolism disorders. Clinical consequences of vascular calcification due to secondary hyperparathyroidism, autonomic and peripheral neuropathy have resulted in cardiovascular complications. We discuss the diagnostic challenges of vascular calcification, as well as the interpretation of diagnostic methods in lower limb arterial disease, and provide evidence for the advantages of alternative treatment of secondary hyperparathyroidism with a selective activator of vitamin D receptors. The important role

of CKD in the development of metabolic, structural and hemodynamic disorders in patients with type 1 diabetes mellitus is emphasized.

Key words: diabetes mellitus, chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, diabetic neuroosteoarthropathy

For citation: Bondarenko ON, Yaroslavceva MV, Tokmakova AYU, Galstyan GR, Tarbaeva NV. Comprehensive assessment of cardiovascular complications in a patient with type 1 diabetes mellitus, chronic kidney disease and diabetic neuroosteoarthropathy. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(3): 205–215. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-031.

Received 9 June 2022; revised 15 July 2022; accepted 19 July 2022; published online 20 October 2022

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of his personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Funding

The patient was hospitalized and assessed in the Department of Diabetic Foot, Endocrinology Research Centre, under financial support from the Foundation for High Technology Medical Care.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

O.N. Bondarenko, the paper concept and design, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, duplex ultrasound assessment, literature search, text writing; M.V. Yaroslavceva, clinical data collection and management, analysis and interpretation of the results, text writing; A.Yu. Tokmakova, in-patient management, supervision of the assessment and treatment strategy, text editing; G.R. Galstyan, text editing, approval of the final version of the manuscript; N.V. Tarbaeva, analysis and interpretation of the results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Olga N. Bondarenko – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Diabetic Foot¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-9451>. E-mail: olgafoot@mail.ru

Marianna V. Yaroslavceva – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Diabetic Foot¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3797-9788> ✉ Ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 740 45 63. E-mail: mariannaya79@mail.ru

Alla Yu. Tokmakova – MD, PhD, Chief Research Fellow, Department of Diabetic Foot¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>. E-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Gagik. R. Galstyan – MD, PhD, Professor, Head of Department of Diabetic Foot¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>. E-mail: galstyangagik964@gmail.ru

Natalia V. Tarbaeva – MD, PhD, Head of Department of Computer and Magnetic Resonance Therapy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>. E-mail: ntarbaeva@inbox.ru

¹Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете

