

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

51 (6) • 2023

Лабораторная оценка влияния
гормональных препаратов на систему
плазменного гемостаза у женщин
репродуктивного возраста

Центральный несахарный диабет
после трансназальной аденомэктомии:
частота, динамика развития и регресса,
клинико-лабораторная характеристика

Связь полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA*
с развитием и прогрессированием рака
шейки матки

Сахарный диабет при акромегалии:
частота, особенности патогенеза
и подходы к лечению

Ишемическое поражение слизистой оболочки
толстой кишки как дебют артериита Такаясу
у молодой пациентки: сложности
дифференциальной диагностики

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 51 • № 6 • 2023

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)

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

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (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

Рогалев А.В., Кишеня М.С., Пищулина С.В., Хомутов Е.В.

Связь полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с развитием и прогрессированием рака шейки матки 315

Михайлова Д.С., Дзеранова Л.К., Реброва О.Ю., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Григорьев А.Ю.

Центральный несахарный диабет после трансанзальной аденомэктомии: частота, динамика развития и регресса, клиничко-лабораторная характеристика 323

Старцева О.Н., Зыбина Н.Н., Жарова Е.Я., Вавилова Т.В.

Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему

плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста 333

Обзор

Иловайская И.А., Галстян Г.Р.

Сахарный диабет при акромегалии: частота, особенности патогенеза и подходы к лечению 344

Клинические наблюдения

Ахмедова М.Э., Фадеева Н.А., Филина Д.С., Лоранская И.Д.

Ишемическое поражение слизистой оболочки толстой кишки как дебют артериита Такаясу у молодой пациентки: сложности дифференциальной диагностики 355

Журнал индексируется в Scopus (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2023 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, Категория 1 (Перечень ВАК, К1).

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)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание 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 51 • Number 6 • 2023

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

*A.V. Rogalev, M.S. Kishenya, S.V. Pishchulina,
E.V. Khomutov*

**Association of VEGFA gene rs2010963 polymorphism
with cervical cancer and its progression 315**

*D.S. Mikhaylova, L.K. Dzeranova, O.Yu. Rebrova,
E.A. Pigarova, L.Ya. Rozhinskaya, V.N. Azizyan,
O.V. Ivashchenko, A.Yu. Grigoriev*

**Central diabetes insipidus after transnasal
adenomectomy: trends in development
and recovery, clinical and laboratory
characteristics 323**

O.N. Startseva, N.N. Zybina, E.Ya. Zharova, T.V. Vavilova

Laboratory evaluation of the hormonal

**agents effects on the plasma hemostasis
system in women of reproductive age 333**

Review Article

I.A. Ilovayskaya, G.R. Galstyan

**Diabetes mellitus in acromegaly: prevalence,
pathophysiological particulars and treatment
strategies 344**

Clinical Cases

*M.E. Akhmedova, N.A. Fadeeva, D.S. Filina,
I.D. Loranskaya*

**Ischemic injury of colon mucosa as a first
manifestation of Takayasu arteritis
in a young female patient: challenges
in the differential diagnosis 355**

The Almanac of Clinical Medicine journal
is indexed by **Scopus** ([https://www.scopus.com/
sourceid/21101158852](https://www.scopus.com/sourceid/21101158852)), **Russian Science
Citation Index (RSCI)**

© 2023 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 ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended 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

Связь полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с развитием и прогрессированием рака шейки матки

Рогалев А.В.¹ • Кишеня М.С.¹ • Пищулина С.В.¹ • Хомутов Е.В.¹

Рогалев Артем Валериевич – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры онкологии и радиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7781-6833>. E-mail: dr.onc.art@mail.ru

Кишеня Мария Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., начальник отдела молекулярно-генетических исследований Центральной научно-исследовательской лаборатории¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091>
✉ 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Российская Федерация. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Пищулина Светлана Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., доцент кафедры патологической физиологии им. проф. Н.Н. Транквилиати¹. E-mail: svetlana-pishulina@mail.ru

Хомутов Евгений Владимирович – канд. хим. наук, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-0304>. E-mail: cnil@dnmu.ru

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) – наиболее распространенная форма злокачественных новообразований женской половой системы. В России заболеваемость РШМ составляет 17–19 случаев на 100 тыс. женского населения. РШМ характеризуется высокой активностью, быстрым формированием радио-/химиорезистентности, и сопровождается неблагоприятным прогнозом. Для оценки риска рецидива, метастазирования и для определения оптимальной тактики лечения РШМ изучаются факторы, связанные с прогрессированием заболевания. Повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) связана со степенью опухолевого ангиогенеза и с неблагоприятным прогнозом при различных видах рака, включая РШМ. **Цель** – изучить связь полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с риском развития и прогрессирования РШМ.

Материал и методы. В исследование «случай – контроль» включены 120 пациенток (возраст 49 [42; 65] лет) с установленным РШМ I–II стадии и 112 женщин без РШМ, а также других онкологических заболеваний. По результатам патогистологического исследования были сформированы две подгруппы: с наличием опухолевых эмболов (ОЭ+) в сосудах опухоли и перитуморозной ткани (41 пациентка; 34,17%) и без опухолевых эмболов (ОЭ-) (79 пациенток; 65,83%). Анализ полиморфных ДНК-локусов rs2010963 гена *VEGFA* проводили с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У пациенток с РШМ с развитием заболевания был связан аллельный полиморфизм ($\chi^2 = 5,47$; $p = 0,021$) rs2010963 гена *VEGFA*.

Минорная аллель С увеличивала шансы развития РШМ в 1,6 раза (отношение шансов (ОШ) 1,58, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08–2,31), а предковая аллель G уменьшала шансы развития заболевания (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,43–0,93). Распределение генотипов в доминантной модели (GG и GC + CC), а именно условие наличия в генотипе минорной аллели С (GC + CC), подтверждало наличие ассоциации rs2010963 гена *VEGFA* с РШМ ($\chi^2 = 4,73$; $p = 0,031$). Установлена связь аллельного полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с развитием РШМ с наличием ОЭ в сосудах опухоли и окружающих ее тканях ($\chi^2 = 3,94$; $p = 0,049$) как неблагоприятного фактора прогрессирования и метастазирования РШМ. Минорная аллель С увеличивала шансы развития ОЭ в 1,7 раза (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,004–2,98), тогда как предковая аллель G эти шансы снижала (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,34–0,996).

Заключение. Аллель С полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* – фактор риска развития РШМ, а также фактор риска появления опухолевых эмболов.

Ключевые слова: рак шейки матки, опухолевые эмболы, полиморфизм, ген *VEGFA*

Для цитирования: Рогалев АВ, Кишеня МС, Пищулина СВ, Хомутов ЕВ. Связь полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с развитием и прогрессированием рака шейки матки. Альманах клинической медицины. 2023;51(6):315–322. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-041.

Поступила 19.10.2023; доработана 24.11.2023; принята к публикации 27.11.2023; опубликована онлайн 05.12.2023

¹ ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; 83003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16, Российская Федерация

Рак шейки матки (РШМ) – один из наиболее распространенных видов рака, занимающий четвертое место в структуре онкологических заболеваний после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого, а также третье место по смертности

среди женщин с онкологическими заболеваниями в странах Африки, Азии и Латинской Америки [1, 2]. В России заболеваемость РШМ составляет 17–19 случаев на 100 тыс. женского населения, увеличившись на 23,9% за последнее десятилетие [3, 4]. В структуре заболеваемости злокачественными



новообразованиями РШМ занимает 6-е место, в структуре смертности от онкологических заболеваний – 7-е место, в структуре онкогинекологической патологии – 2-е место. Заболеваемость РШМ связана с инфицированием вирусами папилломы человека, особенно типов 16, 18, 31 и 35 [5, 6].

Среди прогностических факторов РШМ, связанных с формированием групп риска пациентов на ранних стадиях заболевания, выделяют несколько патологических параметров – размер, гистологический тип, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии, перинеуральная инвазия, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах, количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, состояние лимфатических узлов и др. [7–10]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, проблема РШМ все еще остается одной из самых актуальных, что объясняется ростом частоты рецидивов и высокими показателями смертности, составляющими 40–50% в течение 5-летнего наблюдения [5, 6, 11].

РШМ относится к наиболее агрессивным видам рака, характеризуется ранним формированием опухолевых сосудов гемоциркуляторного и лимфоциркуляторного русла, которые способствуют быстрой прогрессии и метастазированию [12–14]. Патогенетическая роль опухолевого ангиогенеза заключается в создании условий для перемещения трансформированных клеток в лимфатические узлы, органы и ткани. К наиболее распространенным формам опухолевого ангиогенеза относят прорастание, кооптацию, васкулогенную мимикрию, инвагинационный ангиогенез; для них характерны незрелость и незавершенность гистогенеза, развитие метаболических нарушений в опухоли в виде гипоксии за счет дефицита поступления кислорода и питательных веществ [15–17]. Ответ опухолевых клеток на гипоксию связан с увеличением уровня индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α). HIF-1 α – один из ключевых факторов транскрипции, ответственных за регуляцию экспрессии множества генов во время гипоксии [18]. Повышение уровня экспрессии HIF-1 α направлено на перестройку метаболизма опухолевых клеток, способствуя их инвазии и метастазированию, увеличению поступления кислорода посредством ангиогенеза [19, 20], что сопровождается формированием причинно-следственных отношений в виде «порочного круга» онкогенеза.

Среди факторов, участвующих в регуляции опухолевого ангиогенеза, ключевое место занимает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF представляет семейство полипептидов, включающее VEGF-A, -B, -C, -D, -E и плацентарный фактор

роста (PLGF) [21]. VEGF действует на рецепторы VEGFR, способствуя артериальному, венозному и лимфатическому ангиогенезу, выполняя важную роль в росте опухоли и метастазировании [22, 23]. Ген *VEGF* расположен на хромосоме 6p21.3, имеет восемь экзонов и семь интронов, в которых выявлено более 30 полиморфных участков, связанных с однонуклеотидными заменами (SNP); они демонстрируют альтернативный сплайсинг, образуя семейство белков [24]. Замены в нуклеотидной последовательности ДНК в гене *VEGF* могут приводить к изменению продукции и/или активности фактора VEGF, тем самым обуславливая различные варианты предрасположенности к развитию и прогрессированию РШМ в результате влияния на механизмы опухолевого ангиогенеза. Наличие полиморфных участков в регуляторных регионах гена *VEGFA* способно влиять на уровень экспрессии мРНК и изменять, таким образом, интенсивность синтеза VEGF. При изучении полиморфизма rs2010963 (G-634C) гена *VEGFA* была установлена ассоциация С-аллели с высоким уровнем экспрессии VEGF [25]. Обнаружено также, что генотип СС связан с более высокой концентрацией VEGF в крови по сравнению с генотипами СG и GG [26, 27]. Повышенная экспрессия VEGF связана со степенью ангиогенеза и неблагоприятным прогнозом при различных видах рака, включая РШМ [28].

С учетом высокой заболеваемости, частоты рецидивов и смертности, постоянно ведется поиск новых параметров, которые могли бы обеспечить прогностическую оценку клинического течения РШМ. В связи с этим особое значение приобретает исследование маркеров, позволяющих прогнозировать развитие РШМ и степень прогрессирования с метастазированием и рецидивированием [12–14, 29]. Настоящее исследование было направлено на выяснение генетической роли полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* как предрасполагающего фактора развития и прогрессирования РШМ.

Цель – изучить связь полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с риском развития и прогрессирования РШМ.

Материал и методы

В исследование «случай – контроль» для определения связи полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с РШМ были включены 120 женщин (возраст 49 [42; 65] лет) с диагнозом РШМ I–II стадии (TNM (2009) и FIGO (2018)) [30], проходивших лечение в период с 2005 по 2023 г. в Республиканском онкологическом центре им. проф. Г.В. Бондаря Минздрава ДНР. Пациенткам проводили радикальную гистерэктомию по Вертгейму с последующим



патогистологическим исследованием. По результатам патогистологического исследования были сформированы две подгруппы: с наличием опухолевых эмболов (ОЭ+) в сосудах опухоли и перитуморозной ткани (41 пациентка; 34,17%) и без опухолевых эмболов (ОЭ-) (79 пациенток; 65,83%). Контрольную группу составили 112 женщин (возраст 50 [40; 62] лет) без РШМ в анамнезе, а также других онкологических заболеваний. Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004). Все участницы исследования подписывали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России (протокол № 4/5-1 от 04.02.2021).

Анализ полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* изучали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшей электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3% агарозном геле от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Детекцию фрагментов ДНК осуществляли после окрашивания 1% раствором бромистого этидия в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе TFX-20 M («Vilber Lourmat», Франция). Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови проводили с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» НПФ «Литех» (Россия). ПЦР осуществляли на амплификаторе IQ5 («BIO-RAD», США). С каждым образцом выделенной ДНК проводили амплификацию с двумя аллель-специфичными праймерами соответственно контексту SNP (G-634C). В качестве набора реагентов для амплификации применяли «SNP-экспресс, *VEGFA*(-C634G)» (НПФ

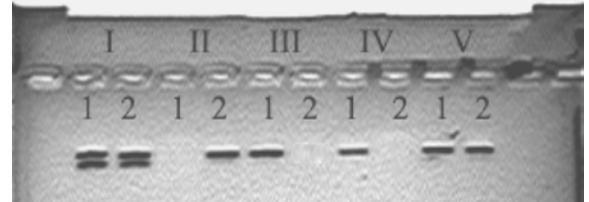


Рис. 1. Фрагмент агарозного геля после электрофоретического разделения продуктов амплификации rs2010963 гена *VEGFA*: I, II, III, IV, V – номера исследуемых образцов ДНК; 1-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели G; 2-я дорожка – фрагменты ДНК, специфичные к аллели C. Пример заключения: образцы I и V – генотип GC; образец II – генотип CC; образцы III и IV – генотип GG

«Литех», Россия). Готовили две ПЦР-смеси для аллелей G и C, содержащие по 17,5 мкл разбавителя, по 2,5 мкл реакционной смеси, включавшей праймеры для аллелей G и C, 0,2 мкл Taq-полимеразы, вносили 5 мкл образца ДНК. ПЦР-смеси с образцом ДНК инкубировали при 93 °C в течение 60 с; затем 35 циклов при 95 °C – 10 с, при 64 °C – 10 с, при 72 °C – 20 с, при 72 °C – 60 с. Каждая проба ДНК занимала в геле 2 лунки, в которые помещали продукты амплификации с аллель-специфичными праймерами для rs2010963 гена *VEGFA*: 1-я лунка содержала фрагменты ДНК, специфичные к аллели G, 2-я – к аллели C (рис. 1).

Статистическую обработку данных проводили при помощи методов вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Частоты распределения генотипов в исследуемых выборках проверяли на отклонение от равновесия Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 Пирсона [31]. Статистическую значимость различий в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп «случай – контроль» оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности по критерию χ^2 . Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием определяли по величине отношения шансов (ОШ). Величина ОШ более 1 указывала на повышение, а ниже 1 – на снижение риска, при условии попадания в 95% доверительный интервал (95% ДИ). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение частот генотипов полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* и оценку соответствия популяционного равновесия Харди – Вайнберга проводили отдельно в контрольной группе (РШМ-) и в группе пациентов с РШМ. Отклонения равновесия Харди – Вайнберга для полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* не установлено (табл. 1).

Таблица 1. Распределение генотипов полиморфизма C-634G гена *VEGFA* в соответствии с равновесием Харди – Вайнберга в группах пациенток с раком шейки матки и без рака шейки матки

Генотип	Пациентки с РШМ, абс. (%) (n = 120)*	Контрольная группа, абс. (%) (n = 112)**
GG	41 (34,0)	54 (48,2)
GC	59 (49,0)	47 (42,0)
CC	20 (17,0)	11 (9,8)

РШМ – рак шейки матки

* $\chi^2 = 0,025$; $p = 1,031$

** $\chi^2 = 0,027$; $p = 1,03$

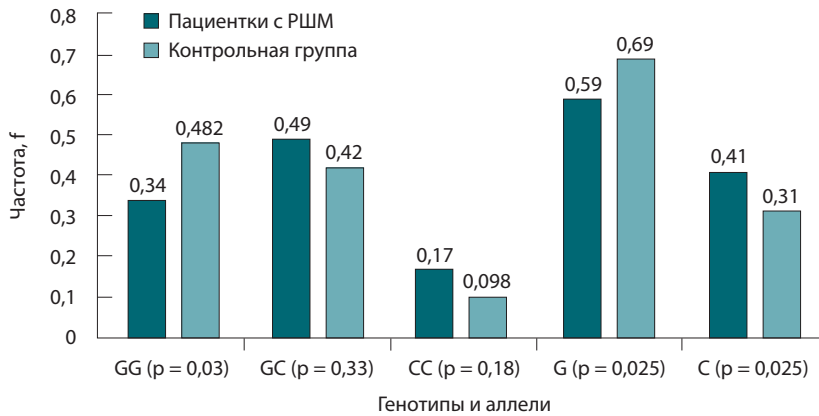


Рис. 2. Результаты распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* в группах пациенток с раком шейки матки (РШМ) и без РШМ; p – статистическая значимость различий частот показателей между группами

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* показало статистически значимые различия для предкового генотипа GG (p = 0,03) и аллелей (p = 0,025) при сопоставлении основной группы и группы сравнения (рис. 2).

Генотип GG встречался в 1,42 раза реже в группе пациентов с РШМ в сравнении с контрольной группой (34 и 48,2% соответственно). Частота гетерозиготного и минорного генотипов GC и CC увеличивалась в 1,2 и 1,7 раза соответственно, но их распределение не было статистически значимым (p = 0,33 и p = 0,18).

Анализ различий в распределении аллелей в основной группе (РШМ+) и группе сравнения (РШМ-) показал статистически значимые результаты: предковая аллель G встречалась в 1,2 раза реже (у 59% против 69%, p = 0,025), а минорная аллель C – в 1,32 раза чаще (у 41% против 31%, p = 0,025).

Для проверки связи между полиморфизмом rs2010963 гена *VEGFA* и РШМ были применены множественные модели наследования (кододоминантная, мультипликативная доминантная и рецессивная) [31, 32]. На основании логистического регрессионного анализа установлено: полиморфизм rs2010963 гена *VEGFA* коррелировал с увеличением риска развития РШМ в мультипликативной ($\chi^2 = 5,47$; p = 0,021) и доминантной ($\chi^2 = 4,73$; ОШ 1,79, 95% ДИ 1,06–3,04, p = 0,031) моделях. Минорная аллель C увеличивала шансы развития РШМ в 1,6 раза (ОШ 1,58, 95% ДИ 1,08–2,31), а предковая аллель G уменьшала шансы развития заболевания (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,43–0,93). Распределение генотипов в доминантной модели (GG и GC + CC) имело статистическую значимость ($\chi^2 = 4,73$; p = 0,031), что подтверждало наличие ассоциации rs2010963 гена *VEGFA* с РШМ, а именно, при условии наличия в генотипе минорной аллели C (GC + CC). В кододоминантной и рецессивной моделях полиморфизм rs2010963 гена *VEGFA* не имел связи с развитием РШМ ($\chi^2 = 5,48$; p = 0,067 и $\chi^2 = 2,35$; p = 0,119 соответственно) (табл. 2).

Таблица 2. Анализ связи между полиморфизмом rs2010963 гена *VEGFA* и риском развития рака шейки матки

Генотипы/аллели	Пациентки с РШМ, абс. (f) (n = 120)	Контрольная группа, абс. (f) (n = 112)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
Кододоминантная модель						
GG	41 (0,34)	54 (0,482)	5,48	0,067	0,557	0,328–0,946
GC	59 (0,49)	47 (0,420)			1,338	0,796–2,247
CC	20 (0,17)	11 (0,098)			1,836	0,837–4,03
Мультипликативная модель						
G	141 (0,59)	155 (0,69)	5,47	0,021	0,634	0,432–0,93
C	99 (0,41)	69 (0,31)			1,577	1,076–2,31
Доминантная модель						
GG	41 (0,342)	54 (0,482)	4,73	0,031	0,557	0,328–0,986
GC + CC	79 (0,658)	58 (0,518)			1,794	1,057–3,044
Рецессивная модель						
GG + GC	100 (0,833)	101 (0,902)	2,35	0,119	0,545	0,248–1,076
CC	20 (0,167)	11 (0,098)			1,836	0,837–4,03

χ^2 – критерий Пирсона, f – частота, p – статистическая значимость различий между группами, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для отношения шансов (ОШ), РШМ – рак шейки матки

**Таблица 3.** Анализ связи между полиморфизмом rs2010963 гена *VEGFA* и распространением опухолевых эмболов при раке шейки матки

Генотипы/аллели	Пациентки с РШМ и ОЭ, абс. (f) (n = 41)	Пациентки с РШМ без ОЭ, абс. (f) (n = 79)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
GG	10 (0,244)	31 (0,392)	4,025	0,14	0,499	0,215–1,161
GC	21 (0,512)	38 (0,481)				
CC	10 (0,244)	10 (0,127)				
G	41 (0,50)	100 (0,633)	3,935	0,049	0,580	0,338–0,996
C	41 (0,50)	58 (0,367)				

χ^2 – критерий Пирсона, f – частота, p – статистическая значимость различий между группами, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для отношения шансов (ОШ), ОЭ – опухолевые эмболы, РШМ – рак шейки матки

Далее проведено исследование связи rs2010963 гена *VEGFA* с наличием ОЭ в сосудах опухоли и перитуморозной ткани (табл. 3). Анализ генотипов rs2010963 по таблице сопряженности показал отсутствие влияния на формирование ОЭ в гемодинамическом русле ($\chi^2 = 4,03$; p = 0,14). Сравнение частот аллелей показало наличие влияния rs2010963 на появление ОЭ ($\chi^2 = 3,94$; p = 0,049). Таким образом, аллельный полиморфизм rs2010963 гена *VEGFA* имел связь с формированием ОЭ как неблагоприятного фактора прогрессирования РШМ, при этом минорная аллель С увеличивала шансы развития ОЭ в 1,7 раза (ОШ 1,72, 95% ДИ 1,004–2,98), тогда как предковая аллель G эти шансы снижала (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,34–0,996). Это позволяло считать минорную аллель С фактором риска формирования ОЭ при РШМ, тогда как предковую аллель G – протективным фактором.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить связь полиморфизма гена *VEGFA* с риском развития и прогрессирования РШМ. Наличие аллельного варианта С полиморфизма гена *VEGFA* приводило к риску развития РШМ, а также было связано с инвазией опухолевых клеток в кровеносные сосуды с формированием ОЭ при РШМ. Носительство минорной аллели С полиморфизма гена *VEGFA* сопряжено с гиперэкспрессией гена *VEGFA* и приводит к избыточному синтезу фактора роста, что служит патогенетическим фактором канцерогенеза [25].

Клинико-патогенетические особенности опухолевого роста и процесса интравазации как начальной стадии метастазирования включают механизмы образования новых кровеносных сосудов [33]. Ген *VEGFA* – ключевой генетический маркер, связанный с ангиогенезом. Ангиогенный фактор *VEGFA* участвует в реализации молекулярно-клеточных

механизмов, регулирующих увеличение проницаемости сосудов, пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток. *VEGFA* секретируется нейтрофилами, моноцитами/макрофагами, тромбоцитами, активированными Т-клетками, а также эндотелиальными и опухолевыми клетками [34]. *VEGFA* опосредует реакции ангиогенеза, сосудистой проницаемости и воспаления путем связывания с тирозинкиназными рецепторами VEGFR1 и VEGFR2, экспрессируемыми главным образом на эндотелии и опухолевых клетках [35].

VEGF-индуцированные сосуды опухоли имеют аномальный тип строения с тонкими стенками и структурной дезорганизацией в виде сосудистого сплетения, что способствует росту опухоли, инвазии и метастазированию с интравазацией опухолевых клеток и образованием ОЭ в сосудах опухоли и перитуморозной ткани [36]. Установленная ассоциация полиморфизма гена *VEGFA* с формированием ОЭ свидетельствовала об активном участии ангиогенного фактора роста в инвазии через эндотелиальный барьер. Вероятно, наличие аллельного полиморфизма гена *VEGFA* индуцировало пролиферацию эндотелиальных клеток со слабыми межклеточными контактами, создающими условия для интравазации опухолевых клеток. Известно, что *VEGFA* индуцирует интернализацию эндотелиального кадгерина, тем самым уменьшая его количество в адгезионных соединениях и повреждая барьер эндотелиальных клеток с дальнейшим повышением проницаемости кровеносных сосудов для инвазии опухолевых клеток [37, 38]. Вместе с тем *VEGFA* запускает инфильтрацию опухолевой ткани макрофагами, нейтрофилами, вызывает активацию плазминогена и матриксных металлопротеиназ, способствующих деградациии базальной мембраны и внеклеточного матрикса при инфильтративном росте и интравазации [39].



В исследовании [40] была установлена связь полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* с метастазированием в тазовые лимфатические узлы при ранней стадии РШМ, с экспрессией и продукцией белка VEGF, индуцирующего пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, а также синтез металлопротеиназ, необходимых для инвазии новообразованных сосудов в окружающие ткани [41–43].

Установление прогностических критериев, как при выявлении рака, так и при определении степени прогрессирования и метастазирования РШМ, – важная задача современных онкологических исследований, решение которой направлено на оптимизацию диагностики и подбор эффективных схем лечения. Изучение генетического

маркера rs2010963 гена *VEGFA* позволит прогнозировать развитие и прогрессирование РШМ.

Заключение

В нашем исследовании минорная аллель С rs2010963 гена *VEGFA* увеличивала шансы развития РШМ, будучи фактором риска данного заболевания. Впервые установлена связь между аллельным полиморфизмом С rs2010963 гена *VEGFA* и наличием ОЭ, что позволяет считать данный полиморфизм генетическим маркером для пациенток с РШМ и ОЭ. Исследование добавило новые доказательства того, что полиморфизм rs2010963 гена *VEGFA* играет важную роль в прогрессировании РШМ, что может стать ценным инструментом при прогнозе заболевания. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Госзадания Минздрава России, рег. № НИОКТР ZUNO–2023–0001.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Роголев – разработка дизайна клинической части исследования, формирование групп пациентов и сбор клинического материала, анализ полученных данных, редактирование текста, утверждение

итогового варианта текста рукописи; М.С. Кишеня – анализ литературы, проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, написание текста; С.В. Пищулина – анализ литературы, проведение молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции, анализ полученных результатов, редактирование текста; Е.В. Хомутов – анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, 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.

Список литературы / References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):444–457. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858.
- Зароченцева НВ, Белая ЮМ, Джиджихия ЛК. Вакцинопрофилактика рака шейки матки и заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: вопросы и ответы. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(5):23–28. doi: 10.17116/rosakush201717523-28. [Zarochentseva NV, Belaia IuM, Dzhidzhikhia LK. [Vaccinal prevention of cervical cancer and diseases associated with human papillomavirus: questions and answers]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(5):23–28. Russian. doi: 10.17116/rosakush201717523-28.]
- Клинышкова ТВ, Турчанинов АВ, Буян МС. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2018;18(2):22–26. doi: 10.17116/rosakush201818222-26. [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Buyan MS. [Epidemiological aspects of cervical cancer]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;18(2):22–26. Russian. doi: 10.17116/rosakush201818222-26.]
- Аксель ЕМ, Виноградова НН. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология.* 2018;(3):64–78. doi: 10.52313/22278710_2018_3_64. [Aksel EM, Vinogradova NN. [Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs]. *Onkoginekologiya [Oncogynecology].* 2018;(3):64–78. Russian. doi: 10.52313/22278710_2018_3_64.]
- Заридзе МИ, Каприн АД, Стилиди ИС. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии.* 2018;64(5):578–591. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591. [Zaridze MI, Kaprin AD, Stilidi IS. [Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia]. *Problems in Oncology.* 2018;64(5):578–591. Russian. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591.]
- Wang M, Yuan B, Zhou ZH, Han WW. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of cervical adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):7506. doi: 10.1038/s41598-021-86786-y.
- Park KJ, Selinger CI, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Kiyokawa T, Mills AM, Ordi J, Otis CN, Plante M, Stolnicu S, Talia KL, Wiredu EK, Lax SF, McLuggage WG. Dataset for the Reporting of Carcinoma of the Cervix: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol.* 2022;41(Suppl 1):S64–S89. doi: 10.1097/PGP.0000000000000909.
- Santoro A, Angelico G, Inzani F, Arciuolo D, Spadola S, Valente M, D'Alessandris N, Piermattei A, Fiorentino V, Clanfrini F, Bizzarri N, Pedone Anchora L, Fagotti A, Scambia G, Zannoni GF. Standard ultrastaging compared to one-step nucleic acid amplification (OSNA) for the detection of sentinel lymph node metastases in early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(12):1871–1877. doi: 10.1136/ijgc-2020-001710.
- Zannoni GF, Travaglino A, Raffone A, Arciuolo D, D'Alessandris N, Scaglione G, Tralongo P, Inza-



- ni F, Angelico G, Santoro A. Depth of Stromal Invasion as the Most Prognostically Relevant Regression System in Locally Advanced Cervical Cancer after Neoadjuvant Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis Grading. *Diagnosics (Basel)*. 2021;11(10):1772. doi: 10.3390/diagnostics11101772.
11. Каприн АД, Новикова ЕГ, Трушина ОИ, Грецова ОП. Скрининг рака шейки матки – нерешенные проблемы. Исследования и практика в медицине. 2015;2(1):36–41. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41. [Karpin AD, Novikova EG, Trushina OI, Gretzova OP. The cervical cancer screening – Unsolved problems]. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(1):36–41. Russian. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41.]
 12. Randall LM, Monk BJ, Darcy KM, Tian C, Burger RA, Liao SY, Peters WA, Stock RJ, Fruehauf JP. Markers of angiogenesis in high-risk, early-stage cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):583–589. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.11.013.
 13. Hu X, Liu H, Ye M, Zhu X. Prognostic value of microvessel density in cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2018;18:152. doi: 10.1186/s12935-018-0647-3.
 14. Zhang J, Liu J, Zhu C, He J, Chen J, Liang Y, Yang F, Wu X, Ma X. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in cervical cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(15):24797–24803. doi: 10.18632/oncotarget.15044.
 15. Dvorak HF. Tumor stroma, tumor blood vessels, and antiangiogenesis therapy. *Cancer J*. 2015;21(4):237–243. doi: 10.1097/PPO.0000000000000124.
 16. Paduch R. The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis. *Cell Oncol (Dordr)*. 2016;39(5):397–410. doi: 10.1007/s13402-016-0281-9.
 17. Zuazo-Gaztelu I, Casanovas O. Unraveling the Role of Angiogenesis in Cancer Ecosystems. *Front Oncol*. 2018;8:248. doi: 10.3389/fonc.2018.00248.
 18. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*. 2015;3:83–92. doi: 10.2147/HP.S93413.
 19. Harada H. Hypoxia-inducible factor 1-mediated characteristic features of cancer cells for tumor radioresistance. *J Radiat Res*. 2016;57 Suppl 1(Suppl 1):i99–i105. doi: 10.1093/jrr/rrw012.
 20. Zeng L, Morinibu A, Kobayashi M, Zhu Y, Wang X, Goto Y, Yeom CJ, Zhao T, Hirota K, Shinomiya K, Itasaka S, Yoshimura M, Guo G, Hammond EM, Hiraoka M, Harada H. Aberrant IDH3a expression promotes malignant tumor growth by inducing HIF-1-mediated metabolic reprogramming and angiogenesis. *Oncogene*. 2015;34(36):4758–4766. doi: 10.1038/onc.2014.411.
 21. Holmes DI, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol*. 2005;6(2):209. doi: 10.1186/gb-2005-6-2-209.
 22. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669–676. doi: 10.1038/nm0603-669.
 23. Monk BJ, Willmott LJ, Sumner DA. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010;116(2):181–186. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.033.
 24. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation*. 1996;93(8):1493–1495. doi: 10.1161/01.cir.93.8.1493.
 25. Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, Brogan IJ, Ramsay HM, Hutchinson IV, Harden PN. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):260–264. doi: 10.1681/ASN.V131260.
 26. Han L, Zhang L, Xing W, Zhuo R, Lin X, Hao Y, Wu Q, Zhao J. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies. *J Diabetes Res*. 2014;2014:805801. doi: 10.1155/2014/805801.
 27. Awata T, Inoue K, Kurihara S, Ohkubo T, Watanabe M, Inukai K, Inoue I, Katayama S. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(5):1635–1639. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1635.
 28. Piškur I, Topolovec Z, Bakula M, Zagorac I, Milić Vranješ I, Vidosavljević D. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) in Adenocarcinoma and Squamous Cell Cervical Cancer and Its Impact on Disease Progression: Single Institution Experience. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(7):1189. doi: 10.3390/medicina59071189.
 29. Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Lancet Oncol*. 2001;2(11):667–673. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00556-3.
 30. Du GH, Wang JK, Richards JR, Wang JJ. Genetic polymorphisms in tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 are associated with an increased risk of cervical cancer. *Int Immunopharmacol*. 2019;66:154–161. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.015.
 31. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNP-Stats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
 32. Jin T, Wu X, Yang H, Liu M, He Y, He X, Shi X, Wang F, Du S, Ma Y, Bao S, Yuan D. Association of the miR-17-5p variants with susceptibility to cervical cancer in a Chinese population. *Oncotarget*. 2016;7(47):76647–76655. doi: 10.18632/oncotarget.12299.
 33. Alečković M, McAllister SS, Polyak K. Metastasis as a systemic disease: molecular insights and clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(1):89–102. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.06.002.
 34. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–467.
 35. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(5):359–371. doi: 10.1038/nrm1911.
 36. Yang Y, Cao Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 3):251–261. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.011.
 37. Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol*. 2006;8(11):1223–1234. doi: 10.1038/ncb1486.
 38. Brock T, Budriot E, Klawitter A, Großer M, Nguyen TDP, Giebe S, Klapproth E, Temme A, El-Armouche A, Breier G. The Influence of VE-Cadherin on Adhesion and Incorporation of Breast Cancer Cells into Vascular Endothelium. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6049. doi: 10.3390/ijms22116049.
 39. Güç E, Pollard JW. Redefining macrophage and neutrophil biology in the metastatic cascade. *Immunity*. 2021;54(5):885–902. doi: 10.1016/j.immuni.2021.03.022.
 40. Zhong W, Guo X, He Y, Yasen M, Adilai M, Abudubari H, Abudukadier A, Alifu X. Association between single nucleotide polymorphisms of VEGF gene and pelvic lymph node metastasis in patients with early-stage cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5):1347–1351. doi: 10.1080/01443615.2021.1963691.
 41. Yehya AHS, Asif M, Petersen SH, Subramaniam AV, Kono K, Majid AMSA, Oon CE. Angiogenesis: Managing the Culprits behind Tumororigenesis and Metastasis. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(1):8. doi: 10.3390/medicina54010008.
 42. Li H, Huang N, Zhu W, Wu J, Yang X, Teng W, Tian J, Fang Z, Luo Y, Chen M, Li Y. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2. *BMC Cancer*. 2018;18(1):579. doi: 10.1186/s12885-018-4299-4.
 43. Zheng B, Hao D, Guo H, He B. Correlation between the progression of cancer and the expression of matrix metalloproteinase-9 in metastatic spinal tumor. *J BUON*. 2018;23(5):1534–1539.



Association of *VEGFA* gene rs2010963 polymorphism with cervical cancer and its progression

A.V. Rogalev¹ • M.S. Kishenya¹ • S.V. Pishchulina¹ • E.V. Khomutov¹

Background: Cervical cancer is the most common type of female genital malignancies. In Russia, its incidence is 17 to 19 cases per 100,000 of female population. Cervical cancer is characterized by high activity, rapid development of radio/chemoresistance and unfavorable prognosis. To assess the risk of recurrence, metastasis and choice of the optimal treatment strategy, factors related to the disease progression are under study. Vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression is related to tumor angiogenesis and poor outcome in various cancer types, including cervical cancer.

Aim: To study an association between the rs2010963 polymorphism of the *VEGFA* gene and risk of development and progression of cervical cancer.

Materials and methods: This case-control study included 120 women (aged 49 [42; 65] years) with cervical cancer stage I-II and 112 women without cervical or other types of cancer. Based on the results of histological examination, two subgroups were formed: the one with tumor emboli (TE+) in the tumor vasculature and surrounding tissues (n = 41, 34.17%) and the other without tumor emboli (TE-) (n = 79, 65.83%). The polymorphic DNA loci of the rs2010963 *VEGFA* gene were analyzed by real time polymerase chain reaction.

Results: In the patients, cervical cancer has associated with the *VEGFA* gene allelic polymorphism rs2010963 ($\chi^2 = 5.47$; $p = 0.021$). The minor C allele increased risk of cervical cancer by 1.6-fold (odds ratio (OR) 1.58, 95% confidence interval (CI) 1.08-2.31),

and the ancestral G allele reduced the cervical cancer probability (OR 0.63, 95% CI 0.43-0.93). The genotypes distribution in the dominant model (GG and GC + CC) confirmed the association of the rs2010963 *VEGFA* gene polymorphism with cervical cancer ($\chi^2 = 4.73$; $p = 0.031$), specifically, if there was a minor C allele in the genotype (GC + CC). We found that the association of the rs2010963 *VEGFA* gene polymorphism with TE in the tumor vessels and surrounding tissues was a predictor of unfavorable progression and metastasis of cervical cancer ($\chi^2 = 3.94$; $p = 0.049$). The minor C allele increased the risk of TE by 1.7-fold (OR 1.72, 95% CI 1.004-2.98), whereas the ancestral G allele reduced this chance (OR 0.58, 95% CI 0.34-0.996).

Conclusion: The C allele of the rs2010963 polymorphism of the *VEGFA* gene is a risk factor for cervical cancer, as well as a risk factor for the development of tumor emboli.

Key words: cervical cancer, tumor emboli, polymorphism, *VEGFA* gene

For citation: Rogalev AV, Kishenya MS, Pishchulina SV, Khomutov EV. Association of *VEGFA* gene rs2010963 polymorphism with cervical cancer and its progression. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(6):315–322. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-041.

Received 19 October 2023; revised 24 November 2023; accepted 27 November 2023; published online 5 December 2023

Artem V. Rogalev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Oncology and Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7781-6833>. E-mail: dr.onc.art@mail.ru

Maria S. Kishenya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of Department of Molecular Genetic Testing, Central Scientific Research Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7987-4091> ✉ Pr-t Il'icha 16, Donetsk, 83003, Russian Federation. E-mail: maria.kishenya@gmail.com

Svetlana V. Pishchulina – MD, PhD, Senior Research Fellow, Associate Professor, Chair of Pathophysiology named after N.N. Trankvilitati¹. E-mail: svetlana-pishulina@mail.ru

Evgeniy V. Khomutov – PhD (in Chem.), Head of Central Scientific Research Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-0304>. E-mail: cnil@dnmu.ru

Funding

The study was conducted as a part of the State task from the Russian Ministry of Health, registration No. NIOCTR ZUNO–2023–0001.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

A.V. Rogalev, the study concept and design of the clinical part of the study, formation of groups of patients, data collection and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.S. Kishenya, literature analysis, molecular genetic studies, analysis of the results, statistical analysis, text writing; S.V. Pishchulina, literature analysis, molecular genetic studies, analysis of the results, text editing; E.V. Khomutov, analysis of the results, statistical analysis, text editing. 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.

¹ M. Gorky Donetsk State Medical University; pr-t Il'icha 16, Donetsk, 83003, Russian Federation



Оригинальная статья

Центральный несахарный диабет после трансназальной аденомэктомии: частота, динамика развития и регресса, клиничко-лабораторная характеристика

Михайлова Д.С.^{1,2} • Дзеранова Л.К.¹ • Реброва О.Ю.^{1,3} • Пигарова Е.А.¹ • Рожинская Л.Я.¹ • Азизян В.Н.¹ • Иващенко О.В.¹ • Григорьев А.Ю.¹

Актуальность. В настоящее время отмечается увеличение частоты встречаемости образований хиазмально-селлярной области и, соответственно, нейрохирургических вмешательств по этому поводу. Послеоперационный период может осложняться нарушениями синтеза и секреции вазопрессина. При этом могут быть отсрочены как развитие, так и купирование водно-электролитных расстройств. Вследствие тенденции к более ранней выписке пациентов часть нарушений остается без внимания. В опубликованных исследованиях с длительным послеоперационным наблюдением пациентов нет данных о динамике развития и сроках регресса транзиторных нарушений.

Цель – оценить частоту, динамику развития и разрешения, клиничко-лабораторные характеристики послеоперационного центрального несахарного диабета (ЦНД).

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование включены 150 пациентов, перенесших трансназальную аденомэктомию по поводу болезни Иценко – Кушинга, акромегалии, пролактиномы, гормонально-неактивной аденомы гипофиза. Пациентам проводились клиничко-лабораторные исследования на дооперационном и послеоперационном этапах. При возникновении ЦНД назначалась терапия десмопрессином. У 96 пациентов (в возрасте от 20 до 65 лет; медиана

43 [35; 54] года) прослежен катамнез в течение 60 месяцев и более.

Результаты. Медиана времени развития нарушений у пациентов с постоянной формой ЦНД (пЦНД) приходилась на 5-е сутки [1; 9,5] после операции, с транзиторной формой ЦНД (тЦНД) – на 1-е сутки [1; 4,5], разрешение тЦНД – на 30-е сутки [1,5; 199]. Максимальный срок развития пЦНД составил 86 суток, тЦНД – 61 сутки, разрешения тЦНД – 738 суток. К моменту выписки из стационара состояние 34 из 150 (23; 95% ДИ 17–30) пациентов расценено как осложнившееся развитием послеоперационного ЦНД, у 25 из 150 (16%; 95% ДИ 12–24) пациентов возникшие нарушения разрешились. Через 5–7 лет после операции частота пЦНД была 16% (95% ДИ 10–24), тЦНД – 35% (95% ДИ 27–45), случаев без нарушений (БН) – 49% (95% ДИ 39–59), то есть составила соответственно 15, 34 и 47 пациентов из 96, у которых прослежен катамнез в течение не менее 60 месяцев. На 1–7-е сутки после операции пациенты с пЦНД и тЦНД чаще, чем пациенты БН, предъявляли жалобы на сухость во рту и жажду. Эти жалобы подтверждались большим суточным потреблением жидкости и суточным диурезом в день операции и на 5–7-е сутки после операции по сравнению с пациентами БН. На 5–7-е сутки отмечались значимо более низкие значения натрия в моче и удельного веса мочи, а более низкие уровни осмоляльности мочи – на всех послеоперационных этапах по сравнению с пациентами БН.

Заключение. В течение 2 лет после трансназальной аденомэктомии частота послеоперационного ЦНД постепенно снижается (с 23 до 16%). В связи с возможностью отсроченного дебюта водно-электролитных нарушений рекомендуется контролировать водно-электролитные показатели после выписки из стационара в течение не менее 2,5 месяца, а по причине возможной отсроченной ремиссии (12 и более месяцев) целесообразно динамическое наблюдение в течение 1,5 года с периодической оценкой уровня натрия, потребляемой и выделяемой жидкости и попытками отмены десмопрессина.

Ключевые слова: послеоперационный центральный несахарный диабет, трансназальная аденомэктомия, натрий, осмоляльность, ко-пептин

Для цитирования: Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Реброва ОЮ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Григорьев АЮ. Центральный несахарный диабет после трансназальной аденомэктомии: частота, динамика развития и регресса, клиничко-лабораторная характеристика. Альманах клинической медицины. 2023;51(6):323–332. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-032.

Поступила 22.09.2023; доработана 13.10.2023; принята к публикации 23.10.2023; опубликована онлайн 07.11.2023



Водно-электролитный обмен критичен для функционирования организма, а антидиуретический гормон играет ключевую роль в регуляции водно-солевого баланса. Анатомические особенности нейрогипофиза предрасполагают к развитию нарушений синтеза и секреции вазопрессина при объемных образованиях или травматическом повреждении гипоталамо-гипофизарной области [1–3]. В последнее время отмечается увеличение частоты встречаемости образований хиазмально-селлярной области и, соответственно, нейрохирургических вмешательств по этому поводу [4]. Частота послеоперационного центрального несахарного диабета (ЦНД) варьирует от 2 до 59% [5, 6]. Обычно он носит транзиторный характер, постоянные нарушения встречаются реже (до 7%) [7–9]. Как развитие, так и купирование водно-электролитных расстройств может происходить через несколько недель после операции [2, 3]. Вследствие тенденции к более ранней выписке пациентов – на 3–5-й день после операции – часть водно-электролитных нарушений остается без внимания. В опубликованных исследованиях с длительным послеоперационным наблюдением пациентов нет данных о динамике развития и сроках регресса транзиторных нарушений [7, 10]. Мы провели 7-летнее исследование особенностей ЦНД, развившегося после нейрохирургического вмешательства по поводу аденомы гипофиза. В статье [11] мы осветили факторы, влияющие на развитие ЦНД после нейрохирургического вмешательства. В данной работе представлены клинико-лабораторные особенности, сроки дебюта и купирования водно-электролитных нарушений.

Цель исследования – оценить динамику развития и разрешения, а также клинико-лабораторные характеристики послеоперационных водно-электролитных нарушений центрального генеза.

Материал и методы

Исследование, проведенное в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии (НМИЦ эндокринологии) [11], включало отобранных сплошным методом пациентов, которым по поводу аденомы гипофиза выполнена трансназальная аденомэктомия (ТНАЭ) с мая 2010 по июль 2011 г. Наблюдение продолжалось до мая 2017 г. Протокол исследования был рассмотрен на заседании комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и соответствовал требованиям этических стандартов добросовестной клинической практики (протокол № 18 от 10.11.2010).

Михайлова Дарья

Сергеевна – аспирант отделения нейроэндокринологии¹, врач эндокринолог-диетолог²; ORCID: 0000-0003-2373-8043
✉ 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 27–8, Российская Федерация.
E-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна

– д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии, ученый секретарь¹; ORCID: 0000-0002-0327-4619.
E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Реброва Ольга

Юрьевна – д-р мед. наук, профессор Института высшего и дополнительного профессионального образования¹; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>.
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Пигарова Екатерина

Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии, директор Института высшего и дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>.
E-mail: kpigarova@gmail.com

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет и планирующееся хирургическое вмешательство на гипоталамо-гипофизарной области по поводу аденомы гипофиза. Критериями исключения служили ЦНД, не связанный с образованиями гипофиза или развившийся в результате масс-эффекта или ранее проведенного лечения, нефрогенный несахарный диабет, тяжелые соматические заболевания (печеночная или почечная недостаточность, декомпенсация нарушений углеводного обмена, выраженная гипокалиемия), а также выбывание из-под катамнестического наблюдения в срок менее 60 месяцев.

Дизайн – одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование. Наблюдение выполнялось на следующих этапах: до операции, 1–2-е сутки после ТНАЭ, 5–7-е сутки после ТНАЭ, 10-е сутки после операции, 1 год после операции, 5–7 лет после операции. На каждом этапе наблюдения оценивался исход – наличие или отсутствие ЦНД – при повторном обращении за медицинской помощью, по данным медицинской документации, с помощью телефонного контакта. Основными критериями для установления диагноза были жалобы пациента, клиническая картина и лабораторные данные (синдром полиурии-полидипсии, дегидратация, диснатриемия по данным лабораторных исследований) [11, 12]. Диагноз постоянного ЦНД (пЦНД) устанавливался при развитии ЦНД в послеоперационном периоде и сохранении нарушений в течение 5–7 лет динамического наблюдения. Диагноз транзиторного ЦНД (тЦНД) ставился при развитии ЦНД после хирургического лечения, купировавшегося в течение 5–7 лет динамического наблюдения. Пациенты, у которых нарушения отсутствовали, составляли группу «без нарушений» (БН). Формирование групп выполнено по исходам, зафиксированным к концу наблюдения (5–7 лет после операции): «постоянная форма ЦНД» (пЦНД), «транзиторная форма» (тЦНД), «без нарушений» (БН).

Методы исследования

Включенным в исследование пациентам проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, осуществлялся клинический осмотр, исследование лабораторных показателей крови и мочи (биохимические исследования и осмоляльность крови и мочи, гормональные анализы крови) на дооперационном и послеоперационном этапах. Оценка объемов потребляемой и выделяемой жидкости за 3 часа (с 8 до 11 часов) и, при необходимости, за сутки проводилась



до операции, в сутки вмешательства и на 1–2-е, 5–7-е, 10-е сутки после. При возникновении ЦНД назначалась терапия десмопрессинном. После выписки из стационара в процессе динамического наблюдения оценивался катамнез (путем изучения медицинской документации и со слов пациентов).

Лабораторные исследования проводились в биохимической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (ранее ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России) с использованием стандартных наборов фирмы Roche на биохимическом анализаторе Hitachi 912. Осмоляльность крови и мочи определялась криоскопическим методом (осмометр Osmomat 030-D, Gonotec, Германия). Референсные значения для сыворотки крови составили: натрий 136–145 ммоль/л, осмоляльность 0,280–0,300 Осм/кг; для мочи – натрий 40–220 ммоль/л, осмоляльность 0,600–1,200 Осм/кг. Уровень копептина в крови исследовали у 18 пациентов автоматическим иммунолюминесцентным методом BRAHMS CT-proAVP Kryptor (Thermo Fisher Scientific Inc., США) на анализаторе Kryptor в лаборатории INVITRO.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v.13.0 (TIBCO Software Inc., США). Описательная статистика распределений количественных данных представлена медианами и квартилями в формате Me [Q₁; Q₃], качественных данных – абсолютными и относительными частотами. Динамика развития и разрешения нарушений оценивалась с помощью анализа времени до события, сравнения групп выполнялись с помощью теста Гехана – Уилкоксона. Для сравнения независимых групп по количественному признаку применялся тест ANOVA Краскела – Уоллиса, попарные post-hoc сравнения групп, U-тест Манна – Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовались двусторонний точный критерий Фишера и критерий Фримана – Холтона. 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для относительных частот рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона с использованием онлайн-калькулятора (<https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval/>) и представлены в формате (x%; y%). Отношение шансов и его 95% ДИ рассчитывались в случаях статистически значимых различий групп по бинарным признакам с помощью онлайн-калькулятора (<https://statpages.info/ctab2x2>). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез

Рожинская

Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, профессор, врач-эндокринолог отделения остеопороза и остеопатии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>. E-mail: rozh@endocrincentr.ru

Азизян Вилен

Неронович – канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>. E-mail: vazizyan@mail.ru

Иващенко Оксана

Владимировна – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>. E-mail: medway@list.ru

Григорьев Андрей

Юрьевич – д-р мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>. E-mail: medway26@gmail.com

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

² ООО «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»; 115035, г. Москва, ул. Садовническая, 27–8, Российская Федерация

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

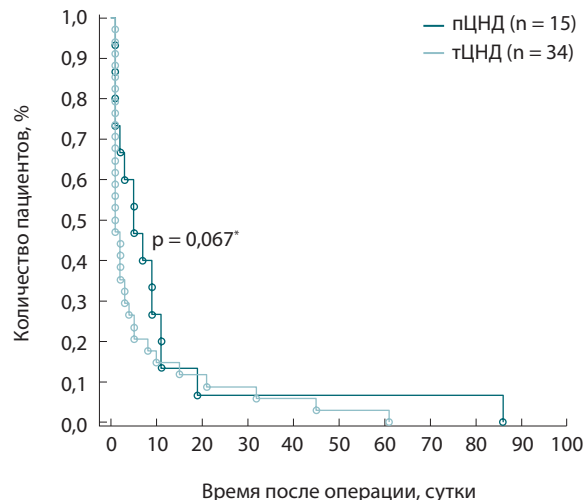


Рис. 1. Сроки развития постоянного (пЦНД) и транзиторного центрального несахарного диабета (тЦНД) после трансназальной аденомэктомии; * тест Гехана – Уилкоксона

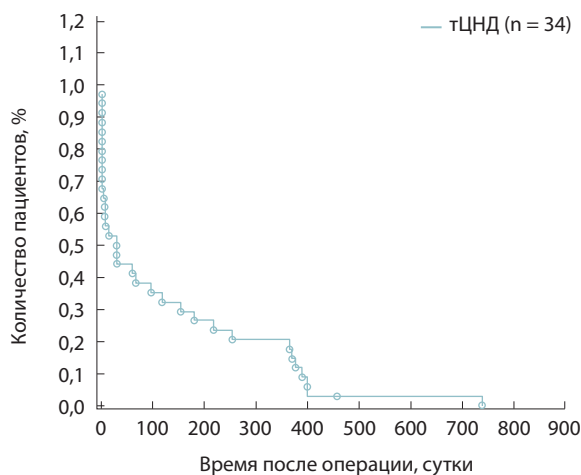


Рис. 2. Сроки разрешения транзиторных нарушений у пациентов после трансназальной аденомэктомии; тЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

принимался равным 0,01, для post-hoc сравнений – 0,05. Значения p в диапазоне от 0,01 до 0,07 интерпретировались как статистическая тенденция.

Пропуски в данных обусловлены ретроспективным характером исследования и тенденцией к максимально ранней выписке пациентов.

Результаты

Из 150 пациентов, первоначально включенных в исследование, водно-электролитные нарушения после операции отмечались у 59. К моменту выписки из стационара состояние 34 из 150 (23%;

95% ДИ 17–30) пациентов расценено как послеоперационный ЦНД, у 25 из 150 (16%; 95% ДИ 12–24) пациентов к моменту выписки из стационара возникшие нарушения разрешились. У 91 из 150 (61%; 95% ДИ 53–68) пациентов, перенесших вмешательство в объеме ТНАЭ, водно-электролитных нарушений не отмечалось. Выбывание пациентов из-под наблюдения составило 15% в срок 6 месяцев после операции, 18% в срок 1 год после операции, 36% – через 5–7 лет после операции. Среди причин выбывания были потеря связи с пациентом ($n = 48$), летальный исход ($n = 1$, причина смерти – сердечно-сосудистое заболевание), повторное хирургическое или лучевое лечение по причине отсутствия ремиссии основного заболевания ($n = 5$) [11]. Таким образом, с катamnезом 60 месяцев и более было 96 пациентов, среди них 74 женщины и 22 мужчины в возрасте от 20 до 65 лет (43 [35; 54]). Причинами проведения хирургического вмешательства у них были болезнь Иценко – Кушинга (БИК) – 40 (42%), акромегалия – 52 (54%), пролактинома – 2 (2%), гормонально-неактивная аденома гипофиза – 2 (2%).

К окончанию наблюдения состояние 15 пациентов из 96 (16%; 95% ДИ 10–24) расценено как пЦНД, 34 из 96 (35%; 95% ДИ 27–45) – как тЦНД. Остальные 47 пациентов (49%; 95% ДИ 39–59) не имели водно-электролитных нарушений (БН).

Развитие нарушений у пациентов с пЦНД приходилось на 5-е сутки [1; 9,5] и статистически значимо не отличалось по срокам от пациентов с тЦНД – 1-е сутки [1; 4,5] послеоперационного периода ($p = 0,067$, тест Гехана – Уилкоксона) (рис. 1). Максимальный срок развития пЦНД – 86-е сутки, тЦНД – 61-е сутки после вмешательства. Разрешение нарушений у пациентов с тЦНД приходилось на 30-е сутки [1,5; 199] послеоперационного периода, максимальный срок разрешения – 738-е сутки после операции. При этом наступление ремиссии заболевания установлено более чем через год после вмешательства у 7 пациентов (21%; 95% ДИ 10–37), этот срок составил более полутора лет у 4 пациентов (12%; 95% ДИ 4–27) (рис. 2).

Группы пациентов были сопоставимы [11] по полу ($p = 0,943$, критерий Фримана – Холтона), возрасту ($p = 0,053$, тест ANOVA Краскела – Уоллиса) и длительности основного заболевания ($p = 0,22$, тест ANOVA Краскела – Уоллиса).

До хирургического вмешательства у пациентов всех групп не отмечалось жалоб на жажду, редко регистрировали жалобы на сухость во рту. После операции пациентов с пЦНД и тЦНД чаще беспокоила сухость во рту в 1–2-е и 5–7-е сутки ($p < 0,001$ на 1–2-е сутки, $p = 0,001$ и $p = 0,002$ на 5–7-е

сутки при сравнении пЦНД и тЦНД с БН соответственно, двусторонний точный критерий Фишера), пациентов с пЦНД – и на 10-е сутки ($p = 0,002$); жажда – на 1–2-е ($p < 0,001$ для обеих групп) и 5–7-е сутки ($p < 0,001$ и $p = 0,004$) по сравнению с группой БН (рис. 3). Жалоб на отеки в послеоперационном периоде пациенты всех групп не предъявляли.

После операции больший 3-часовой объем потребленной (введенная + выпитая) жидкости отмечался на 1–2-е сутки у пациентов с пЦНД по сравнению с группой БН (табл. 1). Различий между группами по выделению жидкости за 3 часа не было. Выявлено большее суточное потребление жидкости в первые сутки после операции у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с группой БН, тенденция к различиям групп сохранялась на 1–2-е сутки после операции. Суточный диурез в сутки

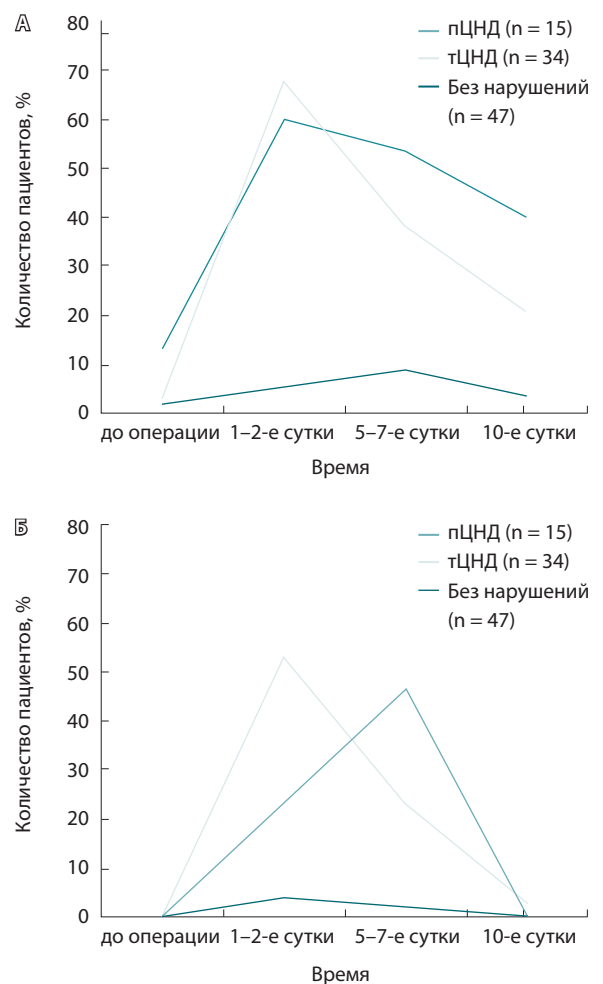


Рис. 3. Жалобы пациентов до и после трансназальной аденомэктомии: **А** – сухость во рту, **Б** – жажда; пЦНД – постоянный центральный несхарный диабет, тЦНД – транзиторный центральный несхарный диабет

**Таблица 1.** Потребление и выделение жидкости пациентами до и после трансназальной аденомэктомии (n = 96)

Показатель	пЦНД (n = 15)	тЦНД (n = 34)	БН (n = 47)	Значение p, критерий Краскела – Уоллиса (ANOVA) и попарные post-hoc сравнения
Потребление жидкости в течение 3 часов, мл				
До операции	Нет данных	300 [300; 400] n = 7	200 [150; 400] n = 9	1,000
1–2-е сутки п/о	400 [200; 500] n = 14	200 [200; 500] n = 33	200 [100; 200] n = 46	0,003 0,017*
5–7-е сутки п/о	800 n = 1	525 [400; 600] n = 8	350 [150; 450] n = 10	0,016** [†]
10-е сутки п/о	550 [300; 900] n = 3	375 [300; 450] n = 8	400 n = 1	0,556
Потребление жидкости за сутки, мл				
Сутки операции (введено и выпито)	4300 [3450; 4800] n = 15	3565 [3000; 4700] n = 34	3100 [2700; 3500] n = 47	0,001 0,003* 0,009**
1–2-е сутки п/о	4300 [2900; 7150] n = 7	3350 [2250; 4000] n = 16	1900 [1700; 2100] n = 7	0,052
5–7-е сутки п/о	3375 [2750; 4000] n = 2	3500 [2000; 4600] n = 9	1550 [1200; 1800] n = 6	0,086
Суточный диурез, мл				
До операции	1340 [900; 1700] n = 5	1540 [1200; 1850] n = 20	1600 [1300; 1800] n = 9	0,843
Сутки операции	2900 [2600; 3650] n = 15	2975 [1650; 3700] n = 34	1300 [950; 1750] n = 47	< 0,001 < 0,001**
1–2-е сутки п/о	4300 [3200; 6700] n = 7	3500 [3200; 3850] n = 17	2175 [1325; 3850] n = 8	0,065
5–7-е сутки п/о	4175 [2950; 6470] n = 8	3615 [2228; 4350] n = 20	2060 [1500; 2345] n = 12	0,001 0,002* 0,007**

БН – без нарушений, п/о – после операции, пЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, тЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q₁; Q₃])

* При сравнении пациентов с пЦНД и БН

** При сравнении пациентов с тЦНД и БН

[†] U-тест

операции и на 5–7-е сутки после нее у пациентов с пЦНД и тЦНД был больше, чем в группе БН, при этом тенденция к различиям групп отмечалась и в 1–2-е сутки.

При сравнении лабораторных показателей отмечена статистическая тенденция к различиям групп по концентрации натрия крови на 1–2-е и 5–7-е сутки после вмешательства (табл. 2). Различий по уровню осмоляльности крови между группами не было (p = 0,181 до операции, p = 0,921 на 1–2-е сутки, p = 0,257 на 5–7-е сутки и p = 0,029 на 10-е сутки после операции). Различия концентрации копейтина между группами в послеоперационном периоде не обнаружены, хотя имеется тенденция к различиям групп

по этому показателю до операции. Содержание натрия мочи было меньше на 5–7-е сутки у пациентов с пЦНД и тЦНД, чем у пациентов БН. При анализе осмоляльности мочи выявлены статистически значимые отличия в послеоперационном периоде у пациентов с пЦНД и тЦНД по сравнению с группой БН. При сравнении удельного веса мочи в группах обнаружены его различия на 5–7-е сутки после операции в обеих группах ЦНД против БН, а также тенденция к различиям групп на 1–2-е сутки (см. табл. 2).

Обсуждение

В настоящей работе показано изменение частоты послеоперационных водно-электролитных



нарушений в связи с наступлением ремиссии ЦНД: из стационара 34 пациента из 150 (23%), перенесших ТНАЭ, выписаны с диагнозом несахарного диабета, у 25 (16%) нарушения купировались за время госпитализации. За 5–7 лет наблюдения частота постоянной формы ЦНД сократилась до 16% (15 из 96 пациентов), а транзиторной формы возросла до 35% (34 из 96 пациентов), что

несколько больше представленных в литературе 5–30% [8, 13–15]. Более существенное сокращение случаев пЦНД за время наблюдения (от 3 месяцев до 5,6 года) показано в исследовании с выборкой 1116 пациентов, перенесших эндоскопическую эндонозальную транссфеноидальную аденомэктомию по поводу различных видов аденом гипофиза: с 82 до 8 человек (у 74 из них

Таблица 2. Лабораторные показатели крови и мочи пациентов исходно и после трансназальной аденомэктомии (n = 96)

Показатель	пЦНД (n = 15)	тЦНД (n = 34)	БН (n = 47)	Значение p, критерий Краскела – Уоллиса (ANOVA) и попарные post-hoc сравнения
Натрий крови, ммоль/л				
До операции	141 [139; 144]	142 [141; 144] n = 33	143 [141; 145]	0,305
1–2-е сутки п/о	142 [139,5; 149] n = 11	146 [144; 148] n = 30	141 [140; 146] n = 41	0,025
5–7-е сутки п/о	145 [142; 148] n = 13	146 [144; 150] n = 33	144 [141; 147] n = 44	0,010
10-е сутки п/о	142 [140; 146] n = 11	145 [143; 148] n = 21	144 [141; 147] n = 25	0,115
Копептин крови, пмоль/л				
До операции	10,130 [8,262; 10,980] n = 3	5,139 [4,900; 6,085] n = 10	6,644 [5,503; 6,918] n = 5	0,028
1–2-е сутки п/о	5,265 [4,900; 6,181] n = 3	4,900 [4,900; 4,900] n = 10	4,900 [4,900; 4,900] n = 5	0,193
Натрий мочи, ммоль/л				
До операции	78 [67; 109] n = 9	93 [43; 125] n = 23	104,5 [75; 137] n = 26	0,685
1–2-е сутки п/о	20 [17; 34] n = 9	32,5 [22; 52] n = 26	56 [21; 115] n = 37	0,160
5–7-е сутки п/о	50 [28; 74] n = 10	56 [33; 73] n = 26	109 [72; 127] n = 37	< 0,001 0,005* < 0,001**
10-е сутки п/о	52,5 [44; 91,5] n = 8	55 [38; 73] n = 21	91 [60; 119] n = 22	0,043
Осмоляльность мочи, осм/кг				
Исходно	0,504 [0,344; 0,572] n = 7	0,601 [0,470; 0,746] n = 24	0,590 [0,385; 0,758] n = 31	0,420
1–2-е сутки п/о	0,296 [0,163; 0,360] n = 8	0,282 [0,163; 0,360] n = 27	0,652 [0,456; 0,929] n = 39	< 0,001 0,015* < 0,001**
5–7-е сутки п/о	0,240 [0,164; 0,335] n = 10	0,326 [0,240; 0,459] n = 30	0,504 [0,393; 0,678] n = 41	< 0,001 < 0,001* 0,001**
10-е сутки п/о	0,292 [0,215; 0,311] n = 8	0,332 [0,262; 0,422] n = 21	0,436 [0,322; 0,681] n = 23	0,009 0,057* 0,022**
Удельный вес мочи, г/л				
До операции	1,014 [1,011; 1,017] n = 13	1,018 [1,012; 1,024] n = 30	1,017 [1,014; 1,026] n = 44	0,097
1–2-е сутки п/о	1,010 [1,007; 1,013] n = 5	1,011 [1,007; 1,014] n = 13	1,017 [1,014; 1,021] n = 14	0,030
5–7-е сутки п/о	1,002 [1,000; 1,010] n = 11	1,003 [1,001; 1,008] n = 27	1,010 [1,005; 1,020] n = 28	< 0,001 0,001* < 0,001**

БН – без нарушений, п/о – после операции, пЦНД – постоянный центральный несахарный диабет, тЦНД – транзиторный центральный несахарный диабет

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q₁; Q₃])

* При сравнении пациентов с пЦНД и БН

** При сравнении пациентов с тЦНД и БН



отмечалась транзиторная форма ЦНД) [10]. В исследовании с меньшей выборкой (109 пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза), но 5-летним периодом наблюдения, послеоперационный ЦНД, потребовавший по крайней мере однократного применения десмопрессина, развился у 48% пациентов (61 случай), а по прошествии 4–6 месяцев постоянная форма наблюдалась у 9,5% (12 пациентов) [16]. Более выраженный регресс частоты послеоперационного ЦНД показан также в ретроспективном анализе результатов хирургического лечения 70 пациентов с БИК и 131 с акромегалией в НМИЦ эндокринологии: с 24% у пациентов с БИК и 16% у пациентов с акромегалией до порядка 3% в течение 6–12 месяцев [17, 18]. Однако при оценке эффективности и осложнений хирургического лечения катамнез был проанализирован за 12 месяцев и выбывание составило 46% для пациентов с акромегалией и 67% для пациентов с БИК, тогда как в нашем исследовании выбывание составило 36% к 5–7-му году наблюдения. Упомянутые исследования НМИЦ эндокринологии и данная работа были проведены на одной и той же клинической базе, и хирургическое вмешательство всем пациентам осуществлялось одной и той же бригадой нейрохирургов, но в разные годы, что может объяснить различия в частоте послеоперационного ЦНД. Кроме того, в нашем исследовании пациентам отслеживался диурез, неоднократно исследовались показатели уровня натрия и осмоляльности в раннем послеоперационном периоде, тогда как в ранее проведенных работах дополнительного контроля не осуществлялось. Более того, частота определения уровня натрия крови в послеоперационном периоде может быть недостаточной (1–2 раза у 32–38% пациентов), а в некоторых случаях (2%) отсутствовать вовсе [19], что возможно как в российских, так и в крупных американских и европейских медицинских центрах [20, 21]. Этим также можно объяснить более частое выявление послеоперационных нарушений в настоящей работе.

Развитие нарушений наиболее часто приходилось на 1–3-и сутки послеоперационного периода, что сопоставимо с данными большинства исследований [4, 6–8, 19, 22]. Однако в работе [15] наблюдалось более позднее достижение пиковых концентраций уровня натрия у пациентов с ЦНД – на 11-е сутки после вмешательства. В настоящем исследовании максимальные сроки дебюта составили до 86 суток для пЦНД и 61 сутки – для тЦНД. Отсроченный дебют заболевания может приводить к занижению частоты

послеоперационных нарушений [4, 15, 23] и свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения пациентов после выписки из стационара. Ремиссия транзиторной формы ЦНД наиболее часто наступала к 30-м суткам после операции (30 [1,5; 199]), но максимальная продолжительность нарушений составила более 2 лет у 1 пациента (3%), более полутора лет – у 4 (12%) и более года – у 7 пациентов (21%). По данным литературы, наиболее часто спонтанная ремиссия транзиторного послеоперационного ЦНД наступала в течение 10 дней, и редко продолжительность составляла больше полугода [8, 22, 24–27]; часть авторов [26, 27] ссылается на купирование нарушений в течение 3–6 месяцев после хирургического лечения. Полученные в настоящей работе более поздние сроки возможного регресса нарушений могут стать основанием для наблюдения и попыток отмены терапии у пациентов с послеоперационным ЦНД в течение 1,5 года после вмешательства.

Клиническая картина у пациентов в нашей работе не отличалась от других исследований послеоперационных водно-электролитных нарушений [13, 22, 24]: пациенты предъявляли жалобы на жажду и сухость во рту в послеоперационном периоде, что подтверждалось большим потреблением жидкости и диурезом. Увеличение осмоляльности сыворотки крови и гипернатриемия, согласно подтвержденным различными исследованиями данным, в значительной степени свидетельствуют о наличии ЦНД, однако эти признаки могут отсутствовать на фоне свободного питьевого режима и назначенного лечения [6, 24, 27, 28]. Соответственно, различия уровня натрия крови между группами с водно-электролитными нарушениями и без таковых лишь на уровне статистической тенденции, как показано в нашем исследовании, могут быть обусловлены свободным питьевым режимом у пациентов и своевременным назначением терапии. При этом нами выявлены значимые различия уровня натрия, осмоляльности и удельной плотности мочи при сравнении групп пациентов с ЦНД и БН, что не противоречит данным исследования [13]. В нашей работе при сравнении уровня копептина до и после операции не получено статистически значимых различий между группами пациентов с ЦНД и БН. Как и в проведенном ранее исследовании НМИЦ эндокринологии, мы отметили лишь тенденцию к снижению уровня копептина [19]. Ряд исследователей указали различные отрезные точки для диагностики постоянного ЦНД: 2,6–4,75 пмоль/л для базального уровня и 3,8–4,9 пмоль/л для стимулированных значений копептина [13, 14, 28]. Поскольку в настоящей работе уровень копептина



определялся небольшому количеству пациентов, не представлялось возможным рассчитать отрезные точки для дальнейшего прогнозирования развития постоянной формы ЦНД после ТНАЭ, что остается перспективным направлением для дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

В настоящем, как и в ранее опубликованном [11], исследовании набор пациентов осуществлялся в федеральном медицинском центре, с чем может быть связано смещение выборки. Несмотря на сплошной метод отбора пациентов, длительное катamnестическое наблюдение удалось осуществить только для 96 пациентов. Хирургическое вмешательство осуществлялось одной нейрохирургической бригадой, однако в связи с набором пациентов в течение 2 лет могло возникнуть историческое смещение в силу накопления хирургического опыта. Пациенты при развитии клинической картины ЦНД имели свободный доступ к воде, получали терапию десмопрессином, что влияло на лабораторные показатели осмоляльности и натрия.

Заключение

Частота постоянной формы послеоперационного ЦНД составляет 16% через 5–7 лет после оперативного вмешательства.

ЦНД в послеоперационном периоде ТНАЭ диагностируется на основании клинической картины (жалобы на жажду, сухость во рту, полиурию),

снижения уровня осмоляльности, удельного веса и экскреции натрия мочи, при этом наличие гипернатриемии не является обязательным критерием диагноза ЦНД. Использование определения уровня копептина для диагностики послеоперационных нарушений нуждается в проведении дальнейших исследований.

Половина случаев водно-электролитных нарушений возникает в первые 5 суток оперативного вмешательства. Дебют ЦНД в 1-е сутки после операции более характерен для транзиторных нарушений, которые разрешаются в процессе дальнейшего наблюдения, а дебют ЦНД на 5-е сутки после операции чаще отмечается при постоянной форме заболевания.

Медиана срока разрешения транзиторных расстройств – 30 суток после операции, но у 21% (95% ДИ 10–37) пациентов ремиссия может быть отсрочена до 12 месяцев и более (максимально – до 61,5 месяца после вмешательства). Вместе с тем максимальные сроки развития водно-электролитных нарушений составили 61 сутки для транзиторной формы ЦНД и 86 суток – для постоянной. Таким образом, пациенты без водно-электролитных нарушений должны наблюдаться в течение 3 месяцев после ТНАЭ для раннего выявления отсроченных нарушений водно-электролитного баланса. Пациентов с диагностированным послеоперационным ЦНД следует наблюдать длительно (до 5 лет) с периодической оценкой уровня натрия, потребляемой и выделяемой жидкости и попытками отмены десмопрессина. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках работы над кандидатской диссертацией (тема утверждена на ученом совете ФГУ «Эндокринологический научный центр» 16.11.2010, протокол № 10).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Д.С. Михайлова – сбор и обработка данных, написание текста; Л.К. Дзеранова – концепция и дизайн исследования, научное руководство

на всех этапах работы, редактирование текста; О.Ю. Реброва – консультации по дизайну исследования, статистическим методам обработки данных, редактирование текста; Е.А. Пигарова – консультации по выбору тематики и дизайна исследования, консультации на всех этапах работы, редактирование текста; Л.Я. Рожинская – консультации на всех этапах работы, редактирование текста; В.Н. Азизян, О.В. Иващенко, А.Ю. Григорьев – проведение хирургического лечения пациентам, 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.

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Баркан А, Мельниченко ГА. Основы клинической нейроэндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 352 с. [Dedov II, Barkan A, Mel'nichenko GA. [Basics of clinical neuroendocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 352 p. Russian.]
2. Yuan W. Managing the patient with transphenoidal pituitary tumor resection. J Neurosci Nurs. 2013;45(2):101–107; quiz E1–E2. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182828e28.
3. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. Clin Neurol Neurosurg. 2013;115(2):121–126. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.08.009.
4. Woodmansee WW, Carmichael J, Kelly D, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Management Following Pituitary Surgery. Endocr Pract. 2015;21(7):832–838. doi: 10.4158/EP14541.DSCR.
5. Ammirati M, Wei L, Ciric I. Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary



- adenoma surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):843–849. doi: 10.1136/jnnp-2012-303194.
6. Castle-Kirszbaum M, Goldschlager T, Shi MDY, Kam J, Fuller PJ. Postoperative fluid restriction to prevent hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery: An updated meta-analysis and critique. *J Clin Neurosci*. 2022;106:180–184. doi: 10.1016/j.jocn.2022.10.032.
 7. Ajlan AM, Abdulqader SB, Achrol AS, Aljamaan Y, Feroze AH, Katznelson L, Harsh GR. Diabetes Insipidus following Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenoma. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79(2):117–122. doi: 10.1055/s-0037-1604363.
 8. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448–454. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0448.
 9. Wang S, Li D, Ni M, Jia W, Zhang Q, He J, Jia G. Clinical Predictors of Diabetes Insipidus After Transcranial Surgery for Pituitary Adenoma. *World Neurosurg*. 2017;101:1–10. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.075.
 10. Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, Sun G. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc*. 2015;29(6):1270–1280. doi: 10.1007/s00464-014-3815-0.
 11. Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Реброва ОЮ, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Марова ЕИ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Григорьев АЮ. Факторы риска развития центрального несахарного диабета после трансназальной аденомэктомии. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(4):268–276. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-045. [Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rebrova OY, Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Marova EI, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Grigoriev AY. [Risk factors of central diabetes insipidus after transnasal adenectomy]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(4):268–276. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-045.]
 12. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Пржиалковская ЕГ, Белая ЖЕ, Григорьев АЮ, Воронцов АВ, Луценко АС, Астафьева ЛИ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018;15(2):56–71. doi: 10.14341/omet9670. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY, Przhiyalkovskaya EG, Belaya ZE, Grigoriev AY, Vorontsov AV, Lutsenko AS, Astafyeva LI. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of diabetes insipidus in adults]. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(2):56–71. Russian. doi: 10.14341/omet9670.]
 13. Christ-Crain M. EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(1):R11–R21. doi: 10.1530/EJE-19-0163.
 14. Jang HN, Kang H, Kim YH, Lim HS, Lee MK, Lee KR, Kim YH, Kim JH. Serum copeptin levels at day two after pituitary surgery and ratio to baseline predict postoperative central diabetes insipidus. *Pituitary*. 2022;25(6):1004–1014. doi: 10.1007/s11102-022-01278-0.
 15. Joshi RS, Pereira MP, Osorio RC, Oh T, Haddad AF, Pereira KM, Donohue KC, Peeran Z, Sudhir S, Jain S, Beniwal A, Chandra A, Han SJ, Rolston JD, Theodosopoulos PV, Kunwar S, Blevins LS, Aghi MK. Identifying risk factors for postoperative diabetes insipidus in more than 2500 patients undergoing transsphenoidal surgery: a single-institution experience. *J Neurosurg*. 2022:1–11. doi: 10.3171/2021.11.JNS211260.
 16. Keandoungchun P, Tirakotai W, Phinthusophon A, Wattanasen Y, Masayaanon P, Takathaweephon S. Pituitary Hormonal Status after Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Removal of Nonfunctioning Pituitary Adenoma: 5 years' Experience in a Single Center. *Asian J Neurosurg*. 2021;16(1):62–66. doi: 10.4103/ajns.AJNS_386_20.
 17. Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Молитвослова НН, Колесникова ГС, Воронцов АВ, Владимиров ВП. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза. *Эндокринная хирургия*. 2008;2(1):6–9. doi: 10.14341/2306-3513-2008-1-6-9. [Grigor'ev AYu, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Molitvoslovova NN, Kolesnikova GS, Vorontsov AV, Vladimirova VP. [Results of surgical treatment of somatotrophic pituitary adenomas]. *Endocrine Surgery*. 2008;2(1):6–9. Russian. doi: 10.14341/2306-3513-2008-1-6-9.]
 18. Григорьев АЮ, Иващенко ОВ, Мельниченко ГА, Марова ЕИ, Воронцов АВ, Владимиров ВП, Колесникова ГС. Хирургическое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. *Эндокринная хирургия*. 2007;1(1):24–27. doi: 10.14341/2306-3513-2007-1-24-27. [Grigor'ev AYu, Ivashchenko OV, Mel'nichenko GA, Marova EI, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Kolesnikova GS. [Surgical treatment of patients with Cushing's disease]. *Endocrine Surgery*. 2007;1(1):24–27. Russian. doi: 10.14341/2306-3513-2007-1-24-27.]
 19. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Жуков АЮ, Григорьев АЮ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Дедов ИИ. Водно-электролитные нарушения после эндоскопических трансназальных нейрохирургических вмешательств. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(1):42–55. doi: 10.14341/serg10205. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AYu, Grigoriev AYu, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Dedov II. [Electrolyte disorders after endoscopic transnasal neurosurgical interventions]. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):42–55. Russian. doi: 10.14341/serg10205.]
 20. Пигарова ЕА, Дзеранова ЛК, Жуков АЮ, Дедов ИИ. Национальный опрос врачей по гипо- и гипернатриемии в условиях реальной клинической практики. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):60–68. doi: 10.14341/omet10249. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Zhukov AYu, Dedov II. [National survey of doctors on hypo- and hypernatremia in the context of real clinical practice]. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):60–68. Russian. doi: 10.14341/omet10249.]
 21. Eisenberg Y, Charles S, Dugas L, Agrawal N. Clinical practice patterns for postoperative water balance after pituitary surgery. *Endocr Pract*. 2019;25(9):943–950. doi: 10.4158/EP-2019-0160.
 22. Пигарова ЕА, Михайлова ДС, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ, Григорьев АЮ, Дедов ИИ. Центральный несахарный диабет в исходе транссфеноидального лечения опухоли гипоталамо-гипофизарной области. *Лечение и профилактика*. 2014;2(10):68–75. [Pigarova YeA, Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa, Grigoryev AYu, Dedov II. [The central diabetes insipidus in outcome of transsphenoidal treatment of tumors of hypothalamic-pituitary area]. *Lechenie i profilaktika* [Treatment and Prevention]. 2014;2(10):68–75. Russian.]
 23. Nadel J, Couldwell WT. Management of Water and Sodium Disturbances after Transsphenoidal Resection of Pituitary Tumors. *Neurol India*. 2020;68(Suppl):S101–S105. doi: 10.4103/0028-3886.287679.
 24. Canelo Moreno JM, Dios Fuentes E, Venegas Moreno E, Remón Ruiz PJ, Muñoz Gómez C, Piñar Gutiérrez A, Cárdenas Valdepeñas E, Kaen A, Soto Moreno A. Postoperative water and electrolyte disturbances after extended endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:963707. doi: 10.3389/fendo.2022.963707.
 25. Sorba EL, Staartjes VE, Voglis S, Tosic L, Brandi G, Tschoop O, Serra C, Regli L. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuresis (SIADH) after pituitary surgery: incidence and risk factors. *Neurosurg Rev*. 2021;44(3):1503–1511. doi: 10.1007/s10143-020-01340-0.
 26. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;8(3):33–48. doi: 10.1177/2042018816687240.
 27. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(6):489–494. doi: 10.1038/ncpendmet0513.
 28. Kim YH, Kim YH, Je YS, Lee KR, Lim HS, Kim JH. Changes in copeptin levels before and 3 months after transsphenoidal surgery according to the presence of postoperative central diabetes insipidus. *Sci Rep*. 2021;11(1):17240. doi: 10.1038/s41598-021-95500-x.



Central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy: trends in development and recovery, clinical and laboratory characteristics

D.S. Mikhaylova^{1,2} • L.K. Dzeranova¹ • O.Yu. Rebrova^{1,3} • E.A. Pigarova¹ • L.Ya. Rozhinskaya¹ • V.N. Azizyan¹ • O.V. Ivashchenko¹ • A.Yu. Grigoriev¹

Background: Currently, there is an increase in the incidence of chiasmossellar neoplasms and respective neurosurgical interventions. The postoperative period may be complicated by vasopressin synthesis and secretion disorders. Both the development and abortion of the fluid and electrolyte disorders can be delayed. Due to a tendency for an earlier discharge of the patients, a proportion of the disorders remain unaddressed. There is no data on the evolution and time to regress of transient abnormalities in the published studies with a long-term postoperative follow-up.

Aim: To assess the incidence, evolution and regression trends, clinical and laboratory characteristic of postoperative central diabetes insipidus (CDI).

Materials and methods: The single center retrospective comparative study included 150 patients who had undergone transnasal adenomectomy for Cushing's disease, acromegaly, prolactinomas, and hormonally inactive pituitary adenomas. Clinical and laboratory assessments were performed pre- and postoperatively. In the event of CDI, treatment with desmopressin was administered. Ninety six (96) patients aged 20 to 65 years (median age 43 [35; 54] years) were followed for at least 60 months after the procedure.

Results: Median time to the onset of permanent CDI (pCDI) was Day 5 [1; 9.5] after surgery, that of transient CDI (tCDI) Day 1 [1; 4.5] with its remission by Day 30 [1.5; 199]. The maximally delayed onset was on Day 86 for the pCDI and Day 61 for tCDI; that to the remission of tCDI, 738 days. At discharge from the hospital, postoperative CDI was present in 34/150 patients (23%; 95% CI 17–30), and in 25/150 of the patients (16%; 95% CI 12–24) the disorder resolved. At 5 to 7 years after surgery, the prevalence of pCDI was 16% (95% CI 10–24), that of tCDI 35% (95% CI 27–45), 49% (95% CI 39–59) of the patients had no abnormalities (respective absolute

patient numbers being 15, 34, and 47 of 96 followed for at least 60 months). At Days 1 to 7 after surgery, the patients with pCDI and tCDI had more frequent complaints of dry mouth and thirst than those without the disorder. These complaints were verified by higher 24-hour fluid intake and diuresis at the day of surgery and Days 5 to 7 thereafter, compared to those in the patients without the disorders. At Days 5–7 after surgery, urine sodium and urine specific gravity were significantly lower, as was urine osmolality at all postoperative stages, compared to those in the patients without the disorders.

Conclusion: Within 2 years after transnasal adenomectomy, the incidence of postoperative CDI is gradually decreasing (from 23% to 16%). Due to potentially delayed manifestation of water and electrolyte imbalance, it is recommended that these parameters should be monitored at least for 2,5 months after the discharge from hospital. Due to potentially delayed remission (12 months and more), follow-up and monitoring for 1.5 years is reasonable, with periodic assessment of sodium levels, fluid intake and excretion, and attempts to withdraw desmopressin.

Key words: postoperative central diabetes insipidus, transnasal adenomectomy, sodium, osmolality, copeptin

For citation: Mikhaylova DS, Dzeranova LK, Rebrova OYu, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Azizyan VN, Ivashchenko OV, Grigoriev AYu. Central diabetes insipidus after transnasal adenomectomy: trends in development and recovery, clinical and laboratory characteristics. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(6):323–332. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-032.

Received 22 September 2023; revised 13 October 2023; accepted 23 October 2023; published online 7 November 2023

Daria S. Mikhaylova – Postgraduate Student, Department of Neuroendocrinology; Endocrinologist and Nutritionist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-8043>
✉ Ul. Sadovnicheskaya 27–8, Moscow, 115035, Russian Federation. E-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru

Larisa K. Dzeranova – MD, PhD, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology; Scientific Secretary¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>. E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Olga Yu. Rebrova – MD, PhD, Professor, Institute of Higher and Additional Professional Education¹; Professor, Chair of Medical Cybernetics and Informatics, Medical and Biology Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>. E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Ekaterina A. Pigarova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neuroendocrinology; Director, Institute of Higher and Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>. E-mail: kpigarova@gmail.com

Liudmila Ya. Rozhinskaya – MD, PhD, Professor, Endocrinologist, Department of Osteoporosis and Osteopathy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>. E-mail: rozhd@endocrincentr.ru

Vilen N. Azizyan – MD, PhD, Neurosurgeon, Department of Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>. E-mail: vazizyan@mail.ru

Oksana V. Ivashchenko – Neurosurgeon, Department of Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>. E-mail: medway@list.ru

Andrey Yu. Grigoriev – MD, PhD, Head of Department of Neurosurgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>. E-mail: medway26@gmail.com

Funding

The study was performed in the Endocrinology Research Center as a part of PhD thesis (the thesis title had been approved by the Scientific Council of Endocrinology Research Center on 2010, November 16, protocol No. 10).

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

D.S. Mikhaylova, data collection and management, text writing; L.K. Dzeranova, the study concept and design, continuous scientific advice throughout the study, text editing; O.Yu. Rebrova, scientific advice on the study design, statistical analysis, text editing; E.A. Pigarova, scientific advice on the study concept and design, continuous scientific advice throughout the study, text editing; L.Ya. Rozhinskaya, scientific advice at all study periods, text editing; V.N. Azizyan, O.V. Ivashchenko, A.Yu. Grigoriev, surgical procedures, text editing. 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 have been appropriately investigated and resolved.

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

² LLC "MEDITSINA BUDUSHCHEGO"; ul. Sadovnicheskaya 27–8, Moscow, 115035, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста

Старцева О.Н.¹ • Зыбина Н.Н.^{1,2} • Жарова Е.Я.³ • Вавилова Т.В.^{1,2}

Старцева Ольга Николаевна – канд. биол. наук, биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>
✉ 197374, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54, Российская Федерация. E-mail: startceva@mail.ru

Зыбина Наталья Николаевна – д-р биол. наук, профессор, заведующая отделом лабораторной диагностики¹; доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: zybina@inbox.ru

Жарова Елена Яковлевна – врач акушер-гинеколог, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Центра профилактики и лечения невынашивания беременности³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2553-0944>. E-mail: elena-yakovlevna@bk.ru

Вавилова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>. E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru

Актуальность. По мере эволюции гормональной контрацепции – внедрения в практику низкодозированных препаратов, новых режимов и путей введения контрацептивов – риск тромботических осложнений хотя и уменьшается, но все еще сохраняется. Остается актуальным поиск доступного теста оценки состояния гемостаза, позволяющего прогнозировать тромботические осложнения у пациентов с высоким риском их развития. Глобальные тесты оценки системы гемостаза, такие как тест генерации тромбина и тест тромбодинамики, привлекают внимание специалистов возможностью получения быстрой интегральной оценки состояния плазменного гемостаза, особенно в процессе подбора оптимального варианта гормональной терапии.

Цель – оценить значимость интегрального метода тромбодинамики в комплексной оценке состояния системы гемостаза у женщин репродуктивного возраста, принимающих гормональные контрацептивы, с использованием локальных тестов.

Материал и методы. В наблюдательное проспективное сравнительное исследование включены 408 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, наблюдавшихся в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России и Центре профилактики и лечения невынашивания беременности при СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1» г. Санкт-Петербурга в период с 2018 по 2022 гг. Из них 208 женщин (средний возраст $38,0 \pm 7,0$ года) принимали гормональную контрацепцию (группа ГК+), 200 женщин (средний возраст $37,5 \pm 9,2$ года) составили группу сравнения (ГК-). В группе ГК+ 163 женщины принимали комбинированные оральные контрацептивы, 24 – внутриматочную рилизинг-систему с левоноргестрелом, 8 – вагинальное кольцо, 13 – чисто прогестинные оральные контрацептивы. Комплексное клинико-лабораторное обследование включало сбор анамнестических данных и определение показателей свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и маркеров функции эндотелия на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 (“Instrumentation Laboratory”, США). Интегральную оценку системы гемостаза проводили на приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» («Гемакор», Россия).

Результаты. Группы обследованных женщин не различались по возрасту, наличию хронической

венозной недостаточности и курению. В группе ГК+ статистически значимо чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания ($p = 0,0037$), ожирение ($p = 0,0004$) и головная боль ($p < 0,0001$), чем в группе ГК-. В тесте тромбодинамики была определена существенно большая скорость образования роста сгустка у женщин, принимающих гормональную контрацепцию, по сравнению с пациентками из группы ГК- ($36,2 [30,1; 43,6]$ и $30,3 [28,0; 33,6]$ мкм/мин соответственно, $p < 0,001$). Развитие гиперкоагуляционного состояния по данным теста тромбодинамики сочеталось с замедлением XIIa-зависимого фибринолиза ($6 [5; 8]$ мин в группе ГК- и $12,8 [8; 16]$ мин в группе ГК+, $p < 0,001$) и возрастанием уровня маркеров дисфункции сосудистого эндотелия (соответственно: FVIII – $113 [85; 156]$ и $150 [107; 180]\%$, $p = 0,015$, и vWF – $98 [85; 133]$ и $146 [95; 168]\%$, $p = 0,003$). Анализ параметров оценки состояния плазменного гемостаза в зависимости от наличия факторов риска тромбоземболических осложнений показал, что увеличение количества факторов риска сопровождается повышением скоростных параметров теста тромбодинамики в области хронометрической гиперкоагуляции.

Заключение. Интегральный тест оценки состояния системы гемостаза тромбодинамики позволяет выявить нарушения функционального состояния системы гемостаза у женщин, принимающих гормональную контрацепцию. В целях предупреждения рисков развития венозно-тромбоземболических осложнений целесообразно проводить исследование свертывающей системы крови до назначения гормональной терапии.

Ключевые слова: гормональная терапия, комбинированная контрацепция, тромбодинамика, система гемостаза, тромботические осложнения

Для цитирования: Старцева ОН, Зыбина НН, Жарова ЕЯ, Вавилова ТВ. Лабораторная оценка влияния гормональных препаратов на систему плазменного гемостаза у женщин репродуктивного возраста. Альманах клинической медицины. 2023;51(6):333–343. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-036.

Поступила 08.08.2023; доработана 10.11.2023; принята к публикации 14.11.2023; опубликована онлайн 28.11.2023

¹ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, г. Санкт-Петербург, Большой пр-т Васильевского острова, 49–51, Российская Федерация

Гормональные контрацептивы (ГК) – не только самый надежный метод предохранения от беременности, но и важный компонент лечения гинекологических заболеваний. С момента выхода на рынок первой контрацептивной таблетки прошло более 60 лет. На протяжении этого времени велись исследования по изучению влияния гормональной терапии (ГТ) на систему гемостаза. Первый случай тромботического осложнения при применении оральных контрацептивов был описан в 1961 г., когда они содержали высокие дозы синтетических стероидов. Последующие годы были ознаменованы появлением нового поколения препаратов гормональной контрацепции в виде микро- и низкодозированных форм, максимально приближенных к эндогенным гормонам. Кроме того, были разработаны новые режимы и пути введения контрацептивов. Все это способствовало снижению риска возникновения тромботических осложнений.

Однако проблема повышенного риска венозотромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у женщин, принимающих ГК, сохраняется и в настоящее время [1, 2], а тромботические осложнения, связанные с приемом этих препаратов, остаются на первом месте в списке побочных эффектов [3]. Так, в крупном популяционном исследовании на фоне приема ГК риск развития ВТЭО возрастал в 5 раз, варьируя в зависимости от дозы эстрогена и типа прогестина [4]. В целом риск развития ВТЭО у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), в сравнении с женщинами, не принимающими КОК, увеличивается в 2–9 раз [5]. Показано также, что использование КОК может быть сопряжено с повышенным риском нарушения мозгового кровообращения, что диктует необходимость своевременной диагностики тромбофилий [6].

В отечественной литературе, рассматривающей влияние ГТ на здоровье женщин, как правило, система гемостаза оценивается на основе скрининговых тестов, которыми невозможно уловить прокоагулянтные тенденции на начальной стадии [7, 8]. Некоторые авторы вообще не рекомендуют исследовать систему гемостаза при приеме ГТ [9]. Информация о влиянии ГТ на такие высокочувствительные параметры, как фактор VIII (FVIII), фактор Виллебранда (vWF), антитромбин (АТ), XIIa-зависимый фибринолиз и гомоцистеин, крайне ограничена и противоречива, а при использовании влагалищного кольца, пластыря, спирали и других форм введения гормонального препарата практически отсутствует. В последнее время появились работы, в которых показана необходимость выявления высокого риска ВТЭО у женщин с противопоказаниями к гормональной контрацепции,

но планирующих, по разным причинам, прием ГК [10]. В частности, в работе [11] описаны трудности своевременной диагностики такого грозного осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии, развившегося на фоне приема КОК. В действующих национальных медицинских критериях приемлемости методов контрацепции нет рекомендаций для проведения рутинного скрининга на выявление протромботических мутаций и исследование системы гемостаза перед назначением ГК [12].

В оценке риска тромботических осложнений важная роль принадлежит лабораторной диагностике. В качестве маркеров тромботической готовности выступают оценка функции тромбоцитов, FVIII, фибриноген, tPA, PAI-1, vWF, D-димеры, растворимые фибрин-мономеры. Каждый из этих показателей в той или иной мере свидетельствует о развитии гиперкоагуляционного синдрома. Однако все эти маркеры активации гемостаза обладают способностью демонстрировать следы уже произошедшего или идущего процесса свертывания, но не свидетельствуют о тромбогенном потенциале коагуляционного гемостаза [13]. Выполнение комплекса всех необходимых параметров оценки системы гемостаза и оценка их гемостатического потенциала при ГТ затруднительны в силу методических, организационных и экономических причин.

Актуальной проблемой остается поиск доступного для реальной клинической практики теста оценки состояния гемостаза, позволяющего прогнозировать ВТЭО у пациентов с высоким риском их развития и определять эффективность проводимой фармакопрофилактики [14]. Глобальные тесты оценки системы гемостаза – тест генерации тромбина и тест тромбодинамики – привлекают внимание специалистов возможностью получения быстрой интегральной оценки состояния плазменного гемостаза, особенно в процессе подбора оптимального варианта ГТ [15]. Интегральные методы показывают не уровень отдельного фактора в крови безотносительно всего остального, а оценивают цельную картину, они обладают чувствительностью к большей части прокоагулянтных и антикоагулянтных препаратов и позволяют наиболее точно диагностировать состояние пациента и эффективно контролировать терапию [16].

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования стала оценка значимости интегрального метода тромбодинамики в определении состояния системы гемостаза у женщин репродуктивного возраста, принимающих комбинированные оральные, внутриматочные и вагинальные контрацептивы, с использованием локальных тестов.



Материал и методы

В рамках проспективного наблюдательного сравнительного клинико-лабораторного исследования обследованы 408 женщин в возрасте от 18 до 49 лет. Пациентки наблюдались в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России и Центре профилактики и лечения невынашивания беременности при СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1» г. Санкт-Петербурга в период с 2018 по 2022 гг. по направлениям от гинекологов, кардиологов, гематологов, терапевтов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей. В исследование были включены 208 женщин (средний возраст $38,0 \pm 7,0$ года), принимающих гормональную контрацепцию (группа ГК+), и 200 женщин (средний возраст $37,5 \pm 9,2$ года), не принимающих гормональных контрацептивов (группа ГК-). Все пациентки подписали информированное согласие на обработку персональных и медицинских данных. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол № 3/23 от 18.05.2023).

В группе ГК+ 163 женщины принимали КОК, 24 использовали внутриматочную рилизинг-систему с левоноргестрелом, 8 – вагинальное кольцо, 13 женщин получали чисто прогестиновые оральные контрацептивы (ЧПК).

Группы обследованных не различались по возрасту, наличию хронической венозной недостаточности, тромботическим событиям в анамнезе и курению. При этом в группе ГК+ статистически значимо чаще выявляли сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и головную боль (табл. 1).

ГК с контрацептивной целью применяли 83 (40%) женщины, для нормализации менструального цикла и лечения ряда гинекологических заболеваний – 125 (60%).

Все лабораторные исследования были выполнены на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, забор и анализ биоматериала проводили в лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Образцы цитратной крови использовали для исследования параметров плазменного гемостаза непосредственно после поступления в лабораторию и пробоподготовки биоматериала.

Показатели свертывающей, противосвертывающей систем крови, фибринолиза и маркеров функции эндотелия определяли на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 (“Instrumentation Laboratory”, США) с использованием реагентов производителя оборудования: D-димер, FVIII, vWF, антитромбин (АТ), плазминоген (Plg). Фибринолитическую активность плазмы определяли с помощью набора реагентов компании «Ренам» (ХПа-зависимый фибринолиз).

Интегральную оценку системы гемостаза проводили на приборе «Регистратор Тромбодинамики Т-2» («Гемакор», Россия) с использованием оригинальных диагностических наборов. По результатам теста регистрировали следующие параметры: V (мкм/мин) – скорость роста сгустка, Tlag (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором, Vi (мкм/мин) – начальная скорость роста сгустка, Tsp (мин) – время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующей со вставкой-активатором, CS (мкм) – размер фибринового сгустка, D (усл. ед.) – плотность сгустка.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA v.10 (лицензия АХА009К287210FAACD-B). Проверка на соответствие переменных нормальному

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток, абс. (%)

Показатель	Группа ГК- (n = 200)	Группа ГК+ (n = 208)	Значение p
Ожирение (ИМТ > 30)	1 (0,5)	15 (7,2)	0,0004
Сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС, АГ)	17 (8,5)	39 (18,8)	0,0037
Тромботические события в анамнезе (ТЭЛА, ОНМК, ТГВНК)	7 (3,5)	10 (4,8)	0,6228
Хроническая венозная недостаточность	17 (8,5)	23 (11)	0,4094
Головная боль (мигрень с аурой, без ауры)	10 (5)	66 (31,7)	< 0,0001
Курение (> 10 сигарет/сутки)	8 (4)	14 (6,7)	0,2750

АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь, ГК – гормональная контрацепция, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТГВНК – тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии

Таблица 2. Зависимость интегральных и локальных методов оценки системы плазменного гемостаза от факторов риска развития венозных тромбозомболических осложнений (многомерный многофакторный ковариационный анализ)

Фактор риска ВТЭО	Интегральный тест		Локальные скрининговые тесты	
	влияние фактора, р	степень влияния, η^2	влияние фактора, р	степень влияния, η^2
Возраст	0,231	5,3%	0,580	3,8%
Ожирение	0,060	6,6%	0,563	4,1%
Курение	0,096	7%	0,242	6%
Головная боль	0,020	9,6%	0,132	7,3%
ТС в анамнезе	0,135	6,4%	< 0,001	25,6%
ХВН	0,472	3,7%	0,195	6,5%
ССЗ	0,138	6,3%	0,066	8,6%

ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТС – тромботические события, ХВН – хроническая венозная недостаточность

распределению выполнялась с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Не соответствующие нормальному распределению переменные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25–Q75]. Для сопоставления групп по количественным признакам использовали критерий Манна – Уитни. Сравнительный анализ качественных данных в двух независимых выборках проводили посредством заполнения таблиц сопряженности и расчета точного критерия Фишера (двусторонний тест), для определения влияния и степени вклада категориальных и количественных факторов в изменчивость зависимых переменных использован многофакторный многомерный ковариационный анализ с использованием лямбды Уилкса. Степень вклада факторов оценивалась по частичному коэффициенту «эта-квадрат» (η^2). Для определения структуры зависимости переменных от различных факторов риска выполняли одномерный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки и Даннетта. Для сопоставления двух выборок по количественным признакам использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проведена оценка влияния и степени вклада факторов риска ВТЭО в структуру изменчивости интегрального теста тромбодинамики (V, Tlag, Vi, CS, D, Tsp) и локальных скрининговых тестов (XIIa-зависимый фибринолиз, Plg, vWF, D-димер, AT, FVIII) с помощью многомерного многофакторного анализа (табл. 2). Установлено, что головная боль оказывала независимое влияние только на показатели интегрального теста

и не влияла на локальные скрининговые тесты. Тромботические события в анамнезе, напротив, оказывали влияние исключительно на локальные скрининговые тесты, не затрагивая интегральный тест. Такие факторы, как возраст, ожирение, курение, хроническая венозная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, в многофакторной оценке не показали статистически значимого независимого влияния на результаты интегрального и локальных скрининговых тестов.

По результатам одномерного многофакторного ковариационного анализа мы выделили следующие основные параметры интегрального теста тромбодинамики: скорость роста сгустка (V, мкм/мин), размер сгустка (CS, мкм) и время образования спонтанных сгустков (Tsp, мин) (табл. 3). Из локальных скрининговых тестов выделены такие показатели, как vWF, FVIII, XIIa-зависимый фибринолиз и D-димер (табл. 4). Последующий анализ проводили с использованием этих параметров.

Результаты оценки параметров плазменного гемостаза в группах обследованных обобщены в табл. 5. В тесте тромбодинамики получена существенно большая скорость образования сгустка у женщин с ГК по сравнению с группой не принимающих ГК ($p < 0,001$). Формирование спонтанных сгустков в интервале от 0 до 30 минут было отмечено у 50% женщин в группе ГК+ и только у 11% из группы ГК- ($p < 0,001$). Развитие гиперкоагуляционного синдрома по данным теста тромбодинамики сопровождалось замедлением XIIa-зависимого фибринолиза. Активность FVIII превышала верхний предел референтного интервала у 100 пациенток из 208, принимающих ГК.

Сравнительный анализ в зависимости от вида ГТ показал, что самую высокую скорость роста сгустка ($41,4 \pm 7,4$ мкм/мин) и замедленный XIIa-зависимый фибринолиз ($13,5 \pm 3,1$ мин)

**Таблица 3.** Зависимость интегрального метода оценки системы плазменного гемостаза от факторов риска развития венозных тромбозмболических осложнений (одномерный многофакторный ковариационный анализ)

Фактор	V, мкм/мин (20–29)		Plg, мин (0,7–1,5)		Vi, мкм/мин (38–56)		CS, мкм (800–1200)		D, у.е. (15000–32000)		Tsp, мин	
	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %
Возраст	0,510	0,1	0,661	0,1	0,636	0,1	0,424	0,2	0,018	3	0,485	0,2
Ожирение	0,112	1,5	0,006	5,9	0,205	1,4	0,059	1,9	0,843	0,2	0,351	0,8
Курение	0,531	0,1	0,090	1,6	0,507	0,2	0,410	0,2	0,249	0,7	0,101	1
Головная боль	< 0,001	4,3	0,475	0,3	0,049	1,7	< 0,001	4,1	0,532	0,2	0,003	3,6
ТС в анамнезе	0,144	0,7	0,777	0	0,018	2,5	0,075	1,1	0,105	1,4	0,151	0,8
ХВН	0,091	1	0,902	0	0,431	0,3	0,039	1,4	0,515	0,2	0,120	0,9
ССЗ	0,008	2,5	0,690	0,1	0,083	1,3	0,002	3,2	0,618	0,1	0,036	1,7

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТС – тромботические события, ХВН – хроническая венозная недостаточность

Таблица 4. Зависимость локальных методов оценки системы плазменного гемостаза от факторов риска развития венозных тромбозмболических осложнений (одномерный многофакторный ковариационный анализ)

Фактор	XIIa-фибринолиз, 5–12 мин		Plg, 80–120%		vWF, 50–150%		D-димер, 0–250 нг/мл		AT, 75–120%		FVIII, 70–150%	
	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %	p	η^2 , %
Возраст	0,909	0	0,207	0,9	0,048	2	0,399	0,3	0,809	0	0,106	1,4
Ожирение	0,734	0,3	0,939	0,1	0,813	0,2	0,361	0,8	0,724	0,4	0,288	1,4
Курение	0,054	1,6	0,845	0	0,584	0,2	0,015	2,5	0,459	0,4	0,889	0
Головная боль	0,025	2,1	0,618	0,1	0,649	0,1	0,011	2,7	0,739	0,1	0,332	0,5
ТС в анамнезе	0,019	2,3	0,555	0,2	0,008	3,7	0,001	17,8	0,605	0,2	0,002	5,3
ХВН	0,069	1,4	0,735	0,1	0,625	0,1	0,459	0,2	0,041	2,7	0,619	0,1
ССЗ	0,298	0,5	0,113	0,7	0,982	0	0,103	1,1	0,516	0,3	0,948	0

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТС – тромботические события, ХВН – хроническая венозная недостаточность

Таблица 5. Сравнительная характеристика параметров плазменного гемостаза в группах женщин, принимающих и не принимающих гормональную терапию

Параметры, ед. (референтный интервал)	Группа ГТ- (n = 200)	Группа ГТ+ (n = 208)	Значение p
V, мкм/мин (20–29)	30,3 [28,0; 33,6]	36,2 [30,1; 43,6]	< 0,001
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1176 [1110; 1272]	1318 [1178; 1500]	< 0,001
Tsp > 30 мин	173 (89%)	104 (50%)	< 0,001
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5–12)	6,0 [5,0; 8,0]	12,8 [8,0; 16,0]	< 0,001
vWF, % (40–158)	98 [85; 133]	146 [95; 168]	0,003
FVIII, % (50–150)	113 [89; 156]	150 [107; 180]	0,015
D-димер, нг/мл (0–255)	81 [56; 120]	176 [59; 172]	0,031

Tsp > 30 мин – спонтанное тромбообразование отсутствует (для параметра Tsp приведены значения n), ГТ – гормональная терапия

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

**Таблица 6.** Параметры системы гемостаза в зависимости от наличия индивидуальных факторов риска в группе женщин с гормональной контрацепцией

Параметры, ед. (референтный интервал)	1 ФР (n = 88)	2 ФР (n = 70)	3 ФР (n = 25)	> 3 ФР (n = 25)	Значение <i>p</i>
V, мкм/мин (20–29)	34,5 [29,4; 42,9]	37,7 [32,0; 44,3]	38,4 [35,7; 44,7]	45,6 [37,4; 48,7]	0,047*
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1315 [1178; 1500]	1334 [1231; 1546]	1372 [1300; 1500]	1500 [1342; 1600]	
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5–12)	10 [7; 16]	10 [8; 16]	11 [8; 16]	17 [13; 19]	0,011*
vWF, % (40–158)	115 [95; 145]	120 [96; 156]	131 [114; 192]	180 [156; 214]	0,002* 0,016** 0,003†
FVIII, % (50–150)	128 [100; 159]	135 [113; 172]	147 [112; 198]	175 [162; 198]	0,007* 0,017†
D-димер, нг/мл (0–255)	99 [56; 162]	91 [66; 157]	70 [54; 310]	120 [86; 360]	

ФР – фактор риска

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

* Различия в группах с 1 и > 3 ФР

** Различия в группах с 1 и 3 ФР

† Различия в группах с 2 и > 3 ФР

регистривали в группе с вагинальным кольцом, самую низкую скорость ($34,0 \pm 9,2$ мкм/мин) и XIIa-зависимый фибринолиз в пределах референтного интервала ($8,2 \pm 1,7$ мин) – в группе с ЧПК ($p < 0,05$). Исследуемые параметры не имели статистически значимых различий при сравнении группы приема КОК с группой с вагинальным кольцом, а также группы приема ЧПК с группой внутриматочной рилизинг-системы с левоноргестрелом ($p > 0,05$).

В основе эффективной профилактики ВТЭО лежит стратификация риска. Наиболее удобной и проверенной моделью индивидуального прогнозирования вероятности развития тромбоза признана шкала профессора Каприни, в которой

прием оральных контрацептивов и гормонзаместительной терапии имеет 1 балл [17]. Мы провели оценку параметров системы плазменного гемостаза в зависимости от наличия и количества индивидуальных факторов риска у обследуемых женщин (табл. 6, 7).

С ростом количества индивидуальных факторов риска у обследуемых женщин было зарегистрировано увеличение параметров теста тромбодинамики в области гиперкоагуляции, замедление XIIa-зависимого фибринолиза, увеличение концентрации vWF и FVIII. В группе ГК- все параметры, кроме скорости роста сгустка, были в области референтных значений, тогда как в группе ГК+ все

Таблица 7. Параметры системы гемостаза в зависимости от наличия индивидуальных факторов риска в группе женщин без гормональной контрацепции

Параметры, ед. (референтный интервал)	0 ФР (n = 95)	1 ФР (n = 63)	2 ФР (n = 22)	> 2 ФР (n = 20)	Значение <i>p</i>
V, мкм/мин (20–29)	29,8 [27,5; 31,7]	28,9 [26,7; 32,9]	33,6 [28,0; 35,0]	32,1 [28,4; 35,0]	0,007*
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1188 [1100; 1227]	1136 [1068; 1200]	1235 [1164; 1289]	1164 [1156; 1295]	0,026**
XIIa-зависимый фибринолиз, мин (5–12)	6 [5; 6]	6 [5; 6]	6,5 [6; 9]	10 [8; 11]	0,016**
vWF, % (40–158)	89 [83; 108]	89 [80; 104]	120 [90; 155]	127 [115; 150]	0,009* 0,035**
FVIII, % (50–150)	96 [85; 120]	95 [87; 115]	113 [101; 178]	140 [110; 154]	0,002*
D-димер, нг/мл (0–255)	68 [52; 92]	56 [50; 101]	69 [56; 117]	100 [59; 112]	

ФР – фактор риска

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

* Различия в группах с 0 и 2 ФР

** Различия в группах с 0 и > 2 ФР

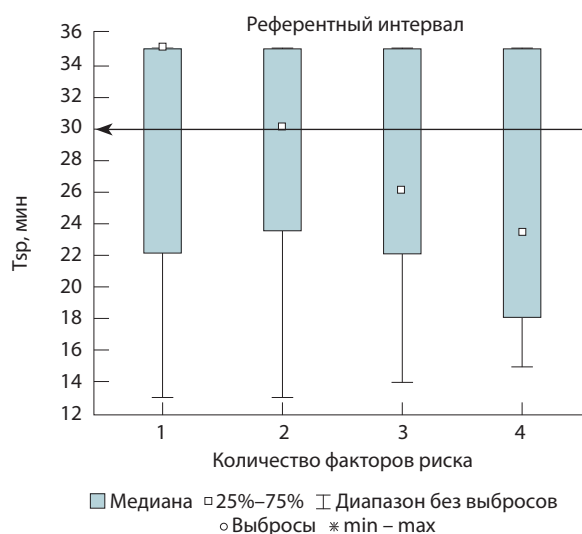


Рис. 1. Параметр теста тромбодинамики Tsp в группе женщин, принимающих гормональную контрацепцию, в зависимости от количества факторов риска венозных тромбозных осложнений

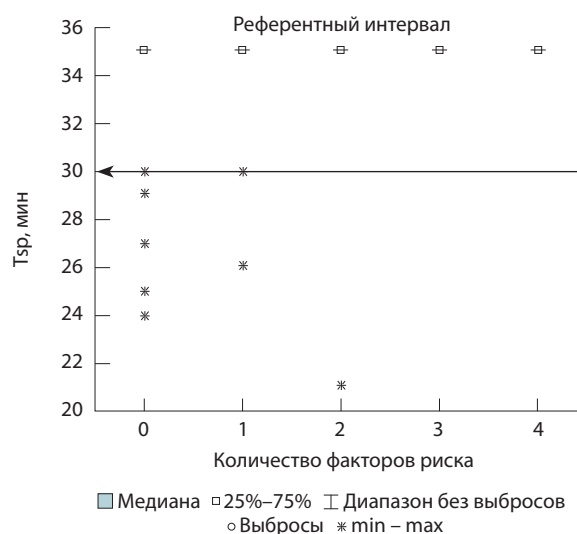


Рис. 2. Параметр теста тромбодинамики Tsp в группе женщин, не принимающих гормональную контрацепцию, в зависимости от количества факторов риска венозных тромбозных осложнений

перечисленные показатели оказались в области гиперкоагуляции. Медиана концентрации D-димера в обеих группах не выходила за пределы референтного интервала.

В группе женщин ГК+ в зависимости от увеличения количества факторов риска наблюдали сокращение времени фиксации спонтанного тромбообразования (рис. 1). В группе женщин, не принимающих ГК, регистрировали лишь единичные случаи спонтанного тромбообразования, при этом медиана данного параметра не выходила за пределы референтного интервала (рис. 2).

Среди женщин, не принимающих гормональную контрацепцию, без факторов риска ВТЭО 49 пациенткам гинекологом была назначена

гормональная терапия КОК. Через три месяца после начала терапии эти пациентки прошли повторное клиничко-лабораторное обследование. Анализ показал, что после использования КОК в течение трех месяцев параметры теста тромбодинамики были значительно смещены в область гиперкоагуляции, также мы наблюдали увеличение концентрации факторов свертывания и замедленный фибринолиз (табл. 8).

Обсуждение

Проблемы, связанные с подбором адекватной терапии нарушений свертывания, обусловлены сложностью и многоплановостью организации системы свертывания крови [18]. Накопленные

Таблица 8. Параметры системы гемостаза до и через 3 месяца после приема комбинированных оральных контрацептивов

Параметры, ед. (референтный интервал)	До приема КОК (n = 49)	Через 3 месяца терапии (n = 49)	Значение p (критерий Вилкоксона)
V, мкм/мин (20–29)	28,5 [26,30; 33,0]	39,0 [32,5; 45,8]	0,001
Размер сгустка, мкм (800–1200)	1142 [1093; 1200]	1392 [12528; 150]	0,001
Tsp > 30 мин	47 (96%)	21 (43%)	0,003
XIIa-фибринолиз, мин (5–12)	8,0 [6,0; 10,0]	12,0 [8,0; 16,0]	0,001
vWF, % (40–158)	100 [89; 120]	132 [110; 162]	0,001
FVIII, % (50–150)	110 [92; 123]	143 [114; 168]	0,005
D-димер, нг/мл (0–255)	59 [50; 100]	82 [59; 115]	0,145

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]

Tsp > 30 мин – спонтанное тромбообразование отсутствует (для параметра Tsp приведены значения n)

к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что степень риска развития ВТЭО на фоне приема КОК в значительной мере зависит от типа препарата, в частности от гестагенного компонента, входящего в его состав. Так, прием прогестagens нового поколения увеличивает риск развития тромботических осложнений в 1,4–2,2 раза по сравнению с приемом левоноргестрела [19].

Среди наиболее часто встречающихся осложнений приема КОК третье место занимают нарушения мозгового кровообращения. Согласно современным представлениям, важную роль в возникновении этих осложнений играет наличие у пациента неких тромбофилических дефектов, которые не всегда проявляются как классическая тромбофилия, однако на фоне приема ГК могут реализоваться в виде тромботических событий [11, 20].

Комбинированные гормональные контрацептивы, в состав которых входит синтетический этинилэстрадиол, эфиры эстрадиола и прогестины, имеют большее влияние на систему гемостаза, чем ГК с прогестинами в монофазном режиме. Прием данных препаратов значительно увеличивает риск развития тромботических осложнений, а генетическая предрасположенность и наличие в анамнезе таких факторов тромботического риска, как соматическая патология, транзиторные состояния и курение, еще более усугубляют ситуацию [3].

Многообразие препаратов для гормональной контрацепции и невысокая частота встречаемости инсульта среди женщин репродуктивного возраста затрудняют оценку влияния данных препаратов на риск развития цереброваскулярных событий. Отсутствует единое мнение о том, с каким вариантом нарушения мозгового кровообращения ассоциирован прием КОК [21]. Согласно данным, полученным Н.К. Вереиной и соавт., в большинстве случаев причиной возникновения тромбозов у женщин в возрасте 18–44 лет служит прием КОК в сочетании с другими факторами риска. Лишь 17,2% венозных и артериальных тромбозов в этой группе пациентов были неспровоцированными [22].

Международные многоцентровые ретроспективные исследования, в которое включены данные 2145 женщин, показали значительную частоту рецидивов ВТЭО во время беременности и послеродового периода у женщин с предшествующим ВТЭО на фоне КОК, несмотря на профилактику гепаринами [2].

Все вышеописанные нами данные показательны с точки зрения лабораторной оценки риска развития тромботических событий при применении ГТ. Полученные в нашем исследовании результаты демонстрируют активацию параметров системы

гемостаза, снижение активности системы фибринолиза, а также повышение маркеров эндотелиальной дисфункции у женщин, принимающих гормональную контрацепцию. У женщин, начавших принимать гормональную контрацепцию, по сравнению с данными до начала приема препаратов, наблюдается сокращение времени появления спонтанного тромбообразования. Глобальная оценка свертывающей системы крови позволяет определить гиперкоагуляционные состояния, что в будущем может найти свое место в изучении состояния тромботической готовности. Аналогичные нашим сведения получили P. de Kruijf и соавт. в исследовании прокоагулянтного потенциала у женщин до и после приема различных комбинаций КОК методом тромбодинамики [15]. Е.В. Киракосян и Е.А. Соснова [23] полагают, что прием КОК оказывает определенное влияние на отдельные звенья системы свертывания крови и способен смещать равновесие в сторону гиперкоагуляции даже у практически здоровых женщин. В связи с этим, по мнению авторов, необходимо контролировать состояние системы гемостаза как перед назначением КОК, так и в процессе терапии [23].

В нашей предыдущей работе [24] мы изучали систему гемостаза у женщин, у которых развились тромботические осложнения на фоне ГТ. Полученные результаты свидетельствовали о недооценке индивидуальных факторов риска развития тромботических событий. Мы показали, что лабораторные исследования системы гемостаза, в том числе интегральный метод тромбодинамики, – инструменты, дающие возможность выявить высокий риск тромботических осложнений на фоне приема гормональных препаратов. Так, например, повышение параметра скорости роста сгустка более 37,5 мкм/мин при проведении теста тромбодинамики было важной информацией, позволяющей отнести пациентку к группе с повышенной тромботической готовностью и наибольшим риском развития тромбоэмболических осложнений. И, что особенно важно, данная информация должна быть доступна еще до назначения ГТ [24].

С этой точки зрения весьма полезным представляется интегральный метод оценки параметров системы гемостаза. С его помощью можно выявлять пациенток с высоким гемостатическим потенциалом, которые могут иметь наибольший риск развития ВТЭО при использовании ГК.

Заключение

Нарушения свертывания крови служат прямой или косвенной причиной смерти и инвалидности, поэтому проблема их эффективной диагностики остается крайне острой. Учитывая



распространенность применения ГТ, для предупреждения рисков развития ВТЭО целесообразно проводить исследование свертывающей системы крови до начала приема гормональных препаратов. Особого внимания в этом отношении заслуживают пациентки с неопределенностью в принятии решения об инициации терапии. На основании настоящего исследования, выполненного на большом клиническом материале, можно с уверенностью сказать, что полезным лабораторным тестом в этом отношении является интегральный метод тромбодинамики, XIIa-зависимый фибринолиз

и определение концентрации FVIII и vWF как маркеров воспаления сосудистой стенки.

Интегральный метод оценки системы гемостаза – тест тромбодинамики – позволяет своевременно выявить нарушения функционального состояния системы гемостаза на этапе принятия клинического решения о назначении ГК с той или иной целью. Подобный подход позволит определить группу женщин, которым антитромботическая (антиагрегантная и антикоагулянтная) терапия потенциально принесет пользу при настоятельной необходимости приема ГТ. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

О.Н. Старцева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, выполнение лабораторных исследований, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Н.Н. Зыбина – обсуждение концепции и дизайна исследования, анализ

полученных данных, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.Я. Жарова – проведение обследования пациенток, назначение и коррекция терапии, анализ полученных клинических данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.В. Вавилова – обсуждение дизайна исследования, анализ клинической части полученных результатов, 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.

Список литературы / References

- Meaidi A, Mascolo A, Sessa M, Toft-Petersen AP, Skals R, Gerds TA, Wessel Skovlund C, Morch LS, Rossi F, Capuano A, Lidegaard O, Torp-Pedersen C. Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023;382:e074450. doi: 10.1136/bmj-2022-074450.
- Gris JC, Bourguignon C, Bouvier S, Nouvellon É, Laurent J, Perez-Martin A, Mousty É, Nikolaeva MG, Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya A. Combined oral contraceptive-associated venous thromboembolism revealing an antiphospholipid syndrome: International retrospective study of outcomes. *Thromb Res*. 2022;219:102–108. doi: 10.1016/j.thromres.2022.09.013.
- Хамани НМ, Саидова РА, Хамани ИВ, Машкова ТЯ, Егорова ЕС, Калашникова ИС. Ретроспективный анализ факторов риска тромботических осложнений при приеме комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2019;(6):108–114. doi: 10.18565/aig.2019.6.108-114. [Khamani NM, Saidova RA, Khamani IV, Mashkova TYa, Egorova ES, Kalashnikova IS. [Retrospective analysis of risk factors for thrombotic events due to the use of combined oral contraceptives]. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(6):108–114. Russian. doi: 10.18565/aig.2019.6.108-114.]
- van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.
- LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, Samuelson Bannow B, Shatzel J, DeLoughery TG. Hormonal therapies and venous thrombosis: Considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(6):e12763. doi: 10.1002/rth2.12763.
- Андреева МД, Новосартян МГ, Самбурова ИВ, Хамани ИВ. Нарушения мозгового кровообращения у женщин при использовании комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):173–181. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205. [Andreeva MD, Novosartyan MG, Samburova NV, Khamani IV. [Cerebral circulation disorders in women using combined oral contraceptives]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):173–181. Russian. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.205.]
- Мишарина ЕВ, Хачатурян АР, Яролинская МИ, Абашова ЕИ. Эффективность и безопасность комбинированного контрацептива с хлормадинона ацетатом у женщин среднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(1):33–40. doi: 10.20953/1726-1678-2018-1-33-40. [Misharina EV, Khachaturyan AR, Yarmolinskaya MI, Abashova EI. [Efficacy and safety of a combined contraceptive with chlormadinone acetate in women of middle reproductive age]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(1):33–40. Russian. doi: 10.20953/1726-1678-2018-1-33-40.]
- Пруд ВА. Изменение показателей системы гемостаза у пациенток, применяющих гормональные контрацептивы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;(4):27–30. [Prud VA. [Homeostasis indexes' changes in patients receiving hormonal contraceptives]. *The Far Eastern Medical Journal*. 2016;(4):27–30. Russian.]
- Олина АА, Метелева ТА. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2019;2(2):76–82. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-76-82. [Olina AA, Meteleva TA. [Hormonal contraception: choice algorithm]. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):76–82. Russian. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-76-82.]
- Новосартян МГ. Риски развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):143–155. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.202. [Novosartyan MG. [Risks of cerebrovascular disorders associated with combined hormonal contraceptives]. *Obstetrics, Gynecology and*



- Reproduction. 2021;15(2):143–155. Russian. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.202.]
11. Габелова КА, Шабанова НА, Беженарь ВФ, Звартуау ЭЭ, Акишина ЮА. Риски венозных тромбозных осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(6):777–787. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207. [Gabelova KA, Shabanova NA, Bezhenar VF, Zvartau EE, Akishina YuA. [Risks of venous thromboembolic complications in related to combined oral contraceptives]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):777–787. Russian. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207.]
 12. ФГБУ НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Российское общество акушеров-гинекологов, Российское общество по контрацепции. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции: адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015» [Интернет]. Изд. перераб. и дополн. М., 2023. 272 с. Доступно на: <https://drive.google.com/file/d/1eO4kz5jjSNxJzHvAkIVN3CdPwOW8ZH10/view>. [National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Russian Society for Contraception. [National medical eligibility criteria for contraception use: WHO medical criteria for eligibility of contraception use (adapted). 5th ed. 2015] [Internet]. Upd. and revis. Moscow; 2023. 272 p. Russian. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1eO4kz5jjSNxJzHvAkIVN3CdPwOW8ZH10/view>.]
 13. Липец ЕН, Атауллаханов ФИ, Пантелеев МА. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. Часть I. Патофизиология гиперкоагуляции и тромбоза. *Онкогематология*. 2015;10(3):73–77. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-25. [Lipets EN, Ataulkhanov FI, Panteleev MA. [Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. Part I. The pathophysiology of thrombosis and hypercoagulation]. *Oncohematology*. 2015;10(3):73–77. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-10-25.]
 14. Деметьева ГИ, Лобастов КВ, Скопинцев ВБ, Лаберко ЛА. Возможность глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбозных осложнений в хирургической практике. *Хирург*. 2017;(4):27–37. [Dementeva GI, Lobastov KV, Skopintsev VB, Laberko LA. [The possibility of global assessment tests of the hemostatic system in the prediction of venous thromboembolism in surgical practice]. *Surgeon*. 2017;(4):27–37. Russian.]
 15. de Kruijff P, Naji S, Krijnen C, Jespersen J, Klufft C. A New Pharmacodynamic Test to Evaluate Effects of Oral Contraceptives on Coagulation [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5 (Suppl 2). Accessed 2023 Nov 20. Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/a-new-pharmacodynamic-test-to-evaluate-effects-of-oral-contraceptives-on-coagulation/>.
 16. Шибекко АМ, Баландина АН, Пантелеев МА. Новые направления в терапии и диагностике нарушений свертывания. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):243–250. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-243-250. [Shibeko AM, Balandina AN, Panteleev MA. [New approaches to the diagnosis and treatment of coagulation disorders]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):243–250. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-243-250.]
 17. Лобастов КВ, Баринов ВЕ, Шастливцев ИВ, Лаберко ЛА. Шкала Caprini как инструмент для индивидуальной стратификации риска развития послеоперационных венозных тромбозов в группе высокого риска. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(12):16–23. [Lobastov KV, Barinov VE, Shastlivtsev IV, Laberko LA. [Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk]. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014;(12):16–23. Russian.]
 18. Подолепова НА, Сулимов ВБ, Тащилова АС, Ильин ИС, Пантелеев МА, Леденева ИВ, Шихалиев ХС. Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(1):139–157. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157. [Podoplelova NA, Sulimov VB, Ilin IS, Tashilova AS, Panteleev MA, Ledeneva IV, Shikhaliev KS. [Blood coagulation in the 21st century: existing knowledge, current strategies for treatment and perspective]. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(1):139–157. Russian. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157.]
 19. Маринкин ИО, Соколова ТМ, Мишенина СВ, Эмедова ТА, Мадонов ПГ, Мазарчук НЕ, Байкалов ГИ. Управление рисками развития сосудистых и тромботических осложнений при применении гормональной контрацепции. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017;37(5):21–25. [Marinkin IO, Sokolova TM, Mishenina SV, Emedova TA, Madonov PG, Mazarchuk NE, Baykalov GI. [Management of risks of vascular and thrombotic complications development under the use of hormonal contraception]. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(5):21–25. Russian.]
 20. Новосартян МГ, Самбурова НВ, Аничкова ЕВ, Баяндурян ЭА, Андреева МД, Бицадзе ВО. Комбинированные гормональные контрацептивы как фактор риска нарушений мозгового кровообращения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):69–79. doi: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79. [Novosartyan MG, Samburova NV, Anichkova EV, Bayanduryan EA, Andreeva MD, Bitsadze VO. [Combined hormonal contraceptives as a risk factor for cerebrovascular accident]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):69–79. Russian. doi: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.69-79.]
 21. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
 22. Вереина НК, Мовчан ТВ, Чулков ВС. Факторы риска венозных и артериальных тромбозов у молодых женщин вне беременности. *Атеротромбоз*. 2020;(1):18–32. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32. [Vereina NK, Movchan TV, Chulkov VS. [Risk factors venous and arterial thrombosis in young women out of pregnancy]. *Atherothrombosis = Atherothrombosis*. 2020;(1):18–32. Russian. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-18-32.]
 23. Киракосян ЕВ, Соснова ЕА. Влияние комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020;7(1):10–18. doi: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18. [Kirakosyan EV, Sosnova EA. [The effect of combined oral contraceptives and hormone therapy during assisted reproductive technologies on the function of the hemostatic system in non-pregnant and pregnant women]. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2020;7(1):10–18. doi: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18.]
 24. Старцева ОН, Вавилова ТВ, Зыбина НН. Гормональная терапия у женщин, тромбозных осложнений и лабораторная характеристика системы гемостаза для персонализированных решений. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(4):52–58. doi: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58. [Startseva ON, Vavilova TV, Zyбина NN. [Hormonal therapy in women, thromboembolic complications and laboratory characteristics of the hemostasis system for personalized solutions]. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(4):52–58. Russian. doi: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-52-58.]



Laboratory evaluation of the hormonal agents effects on the plasma hemostasis system in women of reproductive age

O.N. Startseva¹ • N.N. Zybina^{1,2} • E.Ya. Zharova³ • T.V. Vavilova^{1,2}

Background: With the evolution of hormonal contraception, such as implementation of low dose agents, new regimens and administration routes of contraceptives, the risk of thrombotic complications persists, although is decreasing. The search for an available test for hemostasis assessment, which would allow for the prediction of thrombotic complications in high risk patients, remains relevant. Global tests for hemostasis assessment, such as thrombin generation test and thrombodynamics test, are attracting the specialists' attention due to the possibility of a quick integrative assessment of plasma hemostasis, especially during choice and tailoring of an optimal version of hormonal therapy.

Aim: To assess the value of the integral thrombodynamics test in the multifactorial assessment of hemostasis system in women of reproductive age using hormonal contraceptives.

Materials and methods: This observational prospective comparative study included 408 women aged 18 to 49 years followed from 2018 to 2022 in The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine and Centre of Miscarriage Prevention and Treatment of the Maternity Hospital No. 1, St. Petersburg. From these, 208 women (mean age, 38.0 ± 7.0 years) were taking hormonal contraceptives (HC+ group), and 200 women (mean age, 37.5 ± 9.2 years) were in the control group (HC-). In the HC+ group, 163 women were taking combination oral contraceptives, 24 had an intrauterine levonorgestrel-releasing system, 8 used vaginal rings, and 13 were using progestin only oral contraceptives. Multifactorial clinical and laboratory assessment included taking past history, measurement of pro- and anticoagulation blood parameters, fibrinolysis, and endothelial function parameters (automatic coagulometer ACL TOP 500, Instrumentation Laboratory, USA). The integral assessment of the hemostasis system was performed with Thrombodynamics Registrator T-2 (Hemacor, Russia).

Results: The groups were similar as per their age, chronic venous insufficiency and smoking. The

HC+ group had significantly higher proportion of women with cardiovascular disorders ($p = 0.0037$), obesity ($p = 0.0004$), and headache ($p < 0.0001$), compared to the HC- group. The thrombodynamics test showed a significantly higher rate of clot formation in the women taking hormonal contraception, compared to that in the HC- group (36.2 [30.1; 43.6] and 30.3 [28.0; 33.6] mcm/min, respectively, $p < 0.001$). Hypercoagulation identified by the thrombodynamics test was associated with slowing down of Xlla-dependent fibrinolysis (6 [5; 8] min in the HC- and 12.8 [8; 16] min in the HC+ group, $p < 0.001$) and higher levels of endothelial dysfunction markers (FVIII, 113 [85; 156] and 150 [107; 180]%, $p = 0.015$; vFW, 98 [85; 133] and 146 [95; 168]%, respectively, $p = 0.003$). The analysis of plasma hemostasis parameters depending on the presence of thromboembolic risk factors has shown that higher number of the risk factors is associated with higher velocity parameters in the thrombodynamics test in the range of chronometric hypercoagulation.

Conclusion: The integral thrombodynamics test for the assessment of plasma hemostasis allows for identification of hemostasis dysfunction in women taking hormonal contraceptives. To prevent the risk of thromboembolic complications, it is desirable to assess blood coagulation system parameters before administration of hormonal agents.

Key words: hormonal therapy, combined contraception, thrombodynamics, hemostasis system, thrombotic complications

For citation: Startseva ON, Zybina NN, Zharova EYa, Vavilova TV. Laboratory evaluation of the hormonal agents effects on the plasma hemostasis system in women of reproductive age. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(6):333–343. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-036.

Received 8 August 2023; revised 10 November 2023; accepted 14 November 2023; published online 28 November 2023

Olga N. Startseva – PhD (in Biol.), Biologist, Laboratory of Clinical Chemistry, Department of Laboratory Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>
✉ Ul. Optikov 54, Saint Petersburg, 197374, Russian Federation. E-mail: startseva@mail.ru

Natalia N. Zybina – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Laboratory Diagnostics¹; Associate Professor, Chair of Laboratory Medicine with Clinic, Faculty of General Medicine, Institute of Medical Education²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: zybinan@inbox.ru

Elena Ya. Zharova – Obstetrician-Gynaecologist, Head of Outpatient-Polyclinic Department, Centre of Miscarriage Prevention and Treatment³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2553-0944>. E-mail: elena-yakovlevna@bk.ru

Tatiana V. Vavilova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics^{1,2}; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>. E-mail: vtv.lab.spb@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contributions

O.N. Startseva, the study concept and design, data collection and management, laboratory studies, data analysis, statistical analysis, text writing; N.N. Zybina, discussion of the study concept and design, data analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; E.Ya. Zharova, patient examination, treatment administration and modification, clinical data analysis, approval of the final version of the manuscript; T.V. Vavilova, discussion of the study design, clinical data analysis, text editing, 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 have been appropriately investigated and resolved.

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; ul. Akademika Lebedeva 4/2, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³ Maternity Hospital No. 1; Bol'shoy pr-t Vasil'evskogo ostrova 49/51, Saint Petersburg, 199178, Russian Federation



Обзор

Сахарный диабет при акромегалии: частота, особенности патогенеза и подходы к лечению

Иловайская И.А.¹ • Галстян Г.Р.^{1,2}

Иловайская Ирэна Адольфовна –

д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела общей эндокринологии¹; заведующий отделением диабетической стопы²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>.
E-mail: galstyangagik964@gmail.com

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

Частота сахарного диабета при акромегалии значительно превышает таковую в общей популяции, и нарушения углеводного обмена часто предшествуют появлению других фенотипических проявлений акромегалии. В настоящем обзоре представлены данные о частоте нарушений углеводного обмена при акромегалии, описаны особенности патогенеза и подходы к лечению. Избыток гормона роста (ГР) признан ключевым фактором нарушений гомеостаза глюкозы за счет снижения чувствительности к инсулину (вследствие активного липолиза) и прямого стимулирующего действия на секрецию инсулина. Инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа (ИРФ-1) повышает чувствительность к инсулину, однако диабетогенное действие ГР преобладает над инсулин-сенситизирующим действием ИРФ-1. Хирургические и лучевые методы воздействия на соматотропному опосредованно улучшают углеводный обмен, так как снижается уровень ГР. На фоне лечения аналогами соматостатина первого поколения можно наблюдать как улучшение гликемического контроля вследствие уменьшения уровня ГР, так и его ухудшение за счет нарушения постпрандиального выброса инсулина (особенно у пациентов

с уже имеющимися нарушениями углеводного обмена). Антагонист рецепторов ГР пэгвисомант блокирует действие избытка ГР на ткани-мишени без подавляющего влияния на секрецию инсулина, что приводит к повышению эффективности контроля углеводного обмена; этот вид лечения может быть предпочтителен у пациентов с акромегалией и сахарным диабетом. Лечение нарушений углеводного обмена при акромегалии проводится в соответствии с общими подходами к терапии сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: акромегалия, нарушения углеводного обмена, сахарный диабет, гормон роста, соматотропинома, аналоги соматостатина, антагонисты рецепторов гормона роста

Для цитирования: Иловайская ИА, Галстян ГР. Сахарный диабет при акромегалии: частота, особенности патогенеза и подходы к лечению. Альманах клинической медицины. 2023;51(6):344–354. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-037.

Поступила 27.10.2023; доработана 10.11.2023; принята к публикации 21.11.2023; опубликована онлайн 07.12.2023

Акромегалия – редкое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся хронической гиперсекрецией гормона роста (ГР) и ассоциированного с ним инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1). Наиболее частой причиной заболевания выступает опухоль гипофиза, продуцирующая ГР [1, 2]. Клинические проявления акромегалии обусловлены влиянием избытка ГР и ИРФ-1 на органы и ткани, включают характерные изменения лицевого и осевого скелета, гипертрофию и отечность мягких тканей, дистрофические изменения

суставов, симптомы сдавления периферических нервных окончаний, гипергидроз, висцеромегалию, метаболические нарушения, артериальную гипертензию и др. [1–3]. По данным зарубежных исследований, распространенность акромегалии варьирует от 2,8 до 13,7 на 100 000 населения, заболеваемость – от 0,2 до 1,1 новых случаев на 100 000 населения в год [4]. По данным Регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области Российской Федерации, распространенность акромегалии составляет от 2,8 до 8,9 случая на 100 000 населения в зависимости от региона [3].



Нарушения углеводного обмена – наиболее частый компонент коморбидности при акромегалии [1–3]. Его наличие значимо сокращает продолжительность жизни [5]. Согласно классификации сахарного диабета (СД), нарушения углеводного обмена на фоне акромегалии относятся к категории «других специфических типов СД (возникающих на фоне эндокринопатий)» [6]. Однако нарушения углеводного обмена могут предшествовать возникновению других, более узнаваемых фенотипических проявлений акромегалии [7, 8]; в этом случае изначальный диагноз СД 2-го типа оказывается маской акромегалии. Частота выявления акромегалии среди пациентов с СД 2-го типа существенно выше по сравнению с таковой в общей популяции и составляет 0,13–0,6% против 0,006% в общей популяции [2, 9, 10]. В этой связи понимание патогенеза нарушений углеводного обмена у пациентов с акромегалией и поиск новых лечебных стратегий представляются актуальной проблемой.

Цель настоящего обзора – актуализация данных о частоте, а также об особенностях патогенеза и лечения нарушений углеводного обмена при акромегалии.

Нами выполнен поиск публикаций в базе Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ, www.elibrary.ru) по ключевым словам «акромегалия + сахарный диабет», «акромегалия + углеводный обмен», а также в базе PubMed по ключевым словам “acromegaly + diabetes”. Для анализа были отобраны оригинальные исследования, в которых представлены данные по частоте нарушений углеводного обмена при акромегалии, их особенностям и видам коррекции, а также метаанализы и обзоры последних лет на эту тему.

Частота, факторы и последствия нарушений углеводного обмена при акромегалии

Частота СД при акромегалии значительно выше, чем в общей популяции [8], и даже выше, чем в группах риска СД 2-го типа [11]. Повышение частоты нарушений углеводного обмена при акромегалии по сравнению с общепопуляционными показателями было отмечено уже в первых когортных исследованиях [12], проведенных еще до открытия соматостатина, затем это было неоднократно показано в более поздних исследованиях в различных этнических когортах [5, 11–26] (таблица).

Таким образом, по данным когортных и национальных регистрационных исследований, распространенность предиабета и СД при

Частота нарушений углеводного обмена при акромегалии по данным исследований

Автор, год публикации, страна [источник]	Количество пациентов, абс.	Частота СД, %	Частота предиабета, %
D.A. Gordon и соавт., 1962, Канада [12]	100	18	Н/д
A. Kreze и соавт., 2001, Словакия [13]	43	19	5
S. Fieffe и соавт., 2011, Франция [14]	519	22,3	Н/д
S. Vallette и соавт., 2013, Канада [15]	649	28	Н/д
I. Fukuda и соавт., 2014, Япония [16]	125	16	Н/д
A.V. Dreval и соавт., 2014, Россия [11]	97	52,5	25,5
E. Lesén и соавт., 2017, Швеция [17]	358	17	Н/д
P. Petrossians и соавт., 2017, международное [18]	3173	27,5	Н/д
B. González и соавт., 2018, Мексика [19]	522	30	Н/д
F. Gatto и соавт., 2018, Италия [20]	74	14,6	Н/д
Y.L. Li и соавт., 2019, Китай [21]	218	28	33
Ж.Е. Белая и соавт., 2020, Россия [3]	4114	15,7	Н/д
K.H. Park и соавт., 2020, Южная Корея [22]	718	51 (м), 57 (ж)	Н/д
M.H. AlMalki и соавт., 2020, Саудовская Аравия [23]	195	51,7	Н/д
X. Guo и соавт., 2020, Китай [24]	473	16,7	14
K. Matsubayashi и K. Kawakami, 2020, Япония [25]	12713	37	Н/д
S. Berkmann и соавт., 2021, Австрия [26]	63	25	Н/д
D. Esposito и соавт., 2022, Швеция [5]	786	32,3	Н/д

ж – женщины, м – мужчины, н/д – нет данных, СД – сахарный диабет

акромегалии существенно варьирует (предположительно, это обусловлено применяемыми диагностическими методами), однако в любом случае превышает таковую в общей популяции. В Российской Федерации распространенность СД составляет 3,31% [27].

Выделены следующие факторы нарушений углеводного обмена: активность акромегалии [13, 28, 29], продолжительность заболевания [11], возраст пациентов [11, 14], индекс массы тела [7, 11, 14], наличие артериальной гипертензии [13, 14, 18], женский пол [13, 18] и семейный анамнез СД [7, 13].

Наличие СД – фактор ухудшения качества жизни пациентов с акромегалией [30]. СД включен в список наиболее важных ассоциированных заболеваний для оценки самочувствия пациента при помощи инструмента САГИТ [31, 32]. У больных с акромегалией и СД по сравнению с больными с акромегалией без СД увеличена частота переломов позвонков [33], чаще встречаются онкологические заболевания [34], чаще отмечаются сердечно-сосудистые события, а также значимо повышена общая и сердечно-сосудистая смертность [5]. Именно поэтому проблема выявления, профилактики и/или лечения нарушений углеводного обмена считается одним из значимых компонентов курации пациентов с акромегалией.

Патогенез нарушений углеводного обмена при акромегалии

ГР – контринсулярный гормон, опосредующий свое действие через торможение липогенеза и стимуляцию липолиза [35, 36]. Избыточный липолиз, приводящий к повышенным концентрациям свободных жирных кислот в циркулирующем кровотоке, снижает чувствительность к инсулину (согласно теории пострецепторного ингибирования передачи сигналов инсулина в условиях избытка свободных жирных кислот) [37]. Этим можно объяснить тот факт, что хроническая гиперсекреция ГР ассоциирована со снижением чувствительности к инсулину. При акромегалии индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) повышен как у пациентов с СД, так и у больных без диабета [7, 38, 39]. В небольших исследованиях было показано снижение чувствительности к инсулину по данным перорального глюкозотолерантного теста [39], внутривенного теста на толерантность к глюкозе [40] и по результатам гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста [39, 41].

К основным патогенетическим факторам нарушения метаболизма глюкозы при акромегалии относят ГР-индуцированную инсулинорезистентность. Помимо этого, ГР стимулирует глюконеогенез

в печени и почках, а также гликогенолиз в печени и мышцах, снижает утилизацию глюкозы мышцами и нарушает профиль секреции адипокинов, что в совокупности также может приводить к гипергликемии [42]. Еще один важный фактор патогенеза СД при акромегалии – истощение островкового аппарата поджелудочной железы на фоне хронической гиперсекреции инсулина, которая отмечается как натощак, так и постпрандиально [35, 43]. На экспериментальных животных моделях было показано, что введение ГР стимулирует быстрое высвобождение инсулина, приводит к усилению инсулинового ответа на гипергликемические и негипергликемические стимулы, индуцирует экспрессию и биосинтез генов инсулина, а также пролиферацию бета-клеток *in vitro* и *ex vivo* [43], то есть ГР характеризуется прямым стимулирующим действием на секрецию инсулина. Таким образом, диабетогенный потенциал ГР реализуется не только через механизмы инсулинорезистентности, но и через истощение бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

Данные в отношении изменений инкретинового ответа при акромегалии малочисленны и неоднозначны. В одной работе уровень глюкозозависимого инсулинотропного полипептида у больных акромегалией был повышен [44], в другой базальный уровень глюкозозависимого инсулинотропного полипептида не отличался от показателей здоровых людей, а после нагрузки глюкозой не регистрировали пик секреции [45]. Есть данные о том, что при акромегалии значимо повышен базальный уровень грелина, при этом базальные уровни глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 не отличаются от таковых у здоровых лиц, однако после нагрузки глюкозой не наблюдается физиологического снижения уровня глюкагона и повышения уровня глюкагоноподобного пептида-1 [45]. Вклад нарушений инкретинового ответа в патогенез нарушений углеводного обмена ждет дальнейшего изучения.

В ходе небольшого сравнительного исследования генетических аллелей, ассоциированных с развитием СД 2-го типа, не было обнаружено различий у пациентов с акромегалией и СД и без диабета. Это исследование указывает на то, что СД у больных акромегалией в первую очередь связан не с наследственными факторами, а с действием избытка ГР на метаболизм глюкозы [46].

В физиологических условиях ИРФ-1 увеличивает чувствительность к инсулину и его секрецию, а инсулин, в свою очередь, повышает количество рецепторов к ГР в печени и усиливает секрецию ИРФ-1 [43]. Инсулин и ИРФ-1 имеют структурное сходство, и рецепторы к ним являются членами



одного подкласса трансмембранных тирозинкиназных рецепторов [47]. ИРФ-1 обладает способностью связываться с рецептором инсулина, хотя и с более низким сродством, чем сам инсулин. ИРФ-1 активирует транспорт глюкозы в жировой ткани и мышцах, ингибирует глюконеогенез в печени, модулирует выработку глюкозы в печени и уменьшает уровень глюкозы в крови, одновременно снижая выработку инсулина [48]. В жировой ткани и мышцах (но не в печени) могут экспрессироваться гибридные рецепторы (гетеродимеры), которые состоят из одной субъединицы рецептора инсулина и одной субъединицы рецептора ИРФ-1 [47]. При связывании с таким рецептором ИРФ-1 активирует GLUT-4 и облегчает поглощение глюкозы этими тканями у здоровых людей. У лиц с ожирением и/или СД 2-го типа экспрессия гибридных рецепторов повышена [47], что, вероятно, служит компенсаторным ответом на снижение чувствительности к инсулину, а также отражает снижение чувствительности к ИРФ-1. При акромегалии, по всей видимости, тоже может развиваться резистентность к ИРФ-1 в условиях сопутствующей гиперинсулинемии из-за снижения регуляции или десенсibilизации рецепторов к ИРФ-1 [43]. При этом в условиях избытка ГР индекс инсулинорезистентности НОМА-IR коррелирует с уровнем ИРФ-1 [7, 40, 41, 49], однако подобные взаимосвязи с уровнем ГР либо не наблюдаются вовсе [7, 41, 49], либо слабые [40]. Это свидетельствует о том, что взаимные влияния ГР и ИРФ-1 на углеводный обмен сложные и зависят в том числе от секреции инсулина. Учитывая взаимодействие «ГР ↔ ИРФ-1 / инсулин ↔ ИРФ-1», можно предположить, что гиперинсулинемия способна оказывать больше негативных эффектов, чем собственно гипергликемия [43].

Нарушения углеводного обмена при акромегалии развиваются в тех случаях, когда диабетогенное действие ГР преобладает над инсулинсенсибилизирующим действием ИРФ-1. В условиях относительного снижения секреции инсулина нарушается и синтез ИРФ-1, поэтому при декомпенсации углеводного обмена уровень ИРФ-1 ниже как у пациентов с акромегалией, так и у больных СД 1-го и 2-го типов [50–53]. Этот феномен может затруднять диагностику акромегалии у пациентов с выраженными нарушениями углеводного обмена. По мере улучшения показателей гликемического контроля уровень ИРФ-1 повышается [51]. Следовательно, скрининг акромегалии среди пациентов с СД 2-го типа целесообразно проводить после компенсации нарушений углеводного обмена.

Влияние лечения акромегалии на состояние углеводного обмена

Лечение акромегалии и достижение целевых показателей ГР и ИРФ-1 снижают риск развития СД [28, 29] и могут привести к ремиссии ранее существовавшего СД [20, 25]. Однако существующие методы лечения акромегалии по-разному влияют на состояние углеводного обмена.

После нейрохирургического лечения, которое приводит к быстрому снижению концентрации ГР за счет удаления значительной части соматотропиномы, часто отмечается улучшение гликемического контроля [20], повышается чувствительность к инсулину [38, 41, 49] и даже может наступить ремиссия СД [25]. Интересно, что индекс НОМА-IR снижается уже через 9 дней после операции [49] – это отражает обратную взаимосвязь между активностью акромегалии и чувствительностью к инсулину. Вместе с тем ремиссия акромегалии после нейрохирургического лечения достигается не более чем в 50% случаев [1, 2, 54–56], в связи с чем может потребоваться медикаментозная терапия акромегалии.

В России для медикаментозного лечения акромегалии в арсенале эндокринолога есть аналоги соматостатина первого поколения (АССп) октреотид и ланреотид, агонисты дофамина и антагонист гормона роста пэгвисомант [1]. В отличие от хирургического вмешательства или лучевого лечения, которые влияют на метаболизм глюкозы опосредованно, через снижение концентраций ГР, препараты для медикаментозного лечения акромегалии могут напрямую действовать на углеводный обмен. Наиболее распространенный вид медикаментозного лечения при акромегалии – применение АССп октреотида и ланреотида [1]. Соматостатин – нативный ингибитор секреции ГР – вырабатывается в гипоталамусе, островках поджелудочной железы и верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Различные соматостатиновые рецепторы (ССР) присутствуют не только на ГР-продуцирующих клетках аденогипофиза и соматотропином, но и на альфа- и бета-клетках островкового аппарата поджелудочной железы [57]. Октреотид и ланреотид обладают наибольшим сродством к ССР 2-го и (в меньшей степени) 5-го типов [58]; эти рецепторы наиболее часто обнаруживаются на клетках соматотропином. Активация ССР 2-го и 5-го типов приводит к снижению не только синтеза и секреции ГР, но и секреции глюкагона и инсулина [56].

Влияние АССп на метаболизм глюкозы будет зависеть от соотношения двух эффектов активации ССР 2-го типа у конкретного пациента:

- 1) улучшение чувствительности к инсулину на фоне снижения секреции ГР;

2) ухудшение гликемии на фоне подавления первой фазы постпрандиальной секреции инсулина.

По данным метаанализа, включавшего 47 исследований (1297 пациентов), в которых изучали изменения показателей углеводного обмена на фоне применения АССпп, отмечалось значимое снижение уровней инсулина натощак ($-6,67$ мЕд/л, 95% доверительный интервал (ДИ) от $-8,38$ до $-4,95$ мЕд/л; $p < 0,001$) и триглицеридов ($-0,37$ ммоль/л, 95% ДИ от $-0,47$ до $-0,27$ ммоль/л; $p < 0,001$), индексов НОМА-IR ($-1,57$, 95% ДИ от $-2,42$ до $-0,72$; $p < 0,001$) и НОМА- β ($-47,45$, 95% ДИ от $-73,15$ до $-21,76$; $p < 0,001$) без изменений уровня глюкозы натощак [59]. При этом повышались концентрации глюкозы в ответ на нагрузку глюкозой ($0,59$ ммоль/л, 95% ДИ $0,05$ – $1,13$ ммоль/л; $p = 0,032$) и наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение уровня HbA1c ($0,12\%$, 95% ДИ $0,00$ – $0,25\%$; $p = 0,044$) [59]. В нескольких одноцентровых исследованиях было показано, что на фоне лечения АССпп доля пациентов с нарушениями углеводного обмена в целом по группе не меняется, но обусловлено это тем, что у некоторых пациентов происходит улучшение углеводного обмена, а у некоторых – ухудшение, и доля таких пациентов примерно одинаковая [60–63].

У пациентов с уже имеющимся нарушением толерантности к глюкозе или СД чаще регистрируют ухудшение показателей гликемии во время лечения АССпп [62]. Из 18 пациентов с акромегалией, исходно не страдавших диабетом и достигших биохимического контроля акромегалии на фоне лечения АССпп, у 6 пациентов наблюдалось значимое ухудшение углеводного обмена в течение 5 лет лечения, однако эти изменения были полностью обратимы после прекращения приема АССпп и хирургического лечения акромегалии [64]. Неблагоприятный эффект АССпп на показатели углеводного обмена хоть и реализуется при длительном лечении, но у лиц без имеющегося СД он обратим и может быть компенсирован снижением уровней ГР. Неконтролируемая акромегалия и/или ранее существовавший СД усугубляют реализацию неблагоприятного влияния АССпп на углеводный обмен.

Агонисты дофамина также используются в лечении акромегалии, но в меньшей степени, чем АССпп. Дофаминовые рецепторы 2-го типа экспрессируются в островках поджелудочной железы и адипоцитах [65, 66]. В отличие от АССпп агонисты дофамина улучшают показатели метаболизма глюкозы: улучшается толерантность к глюкозе, снижаются уровни инсулина и глюкагона, уменьшаются показатели инсулинорезистентности [65]. Агонисты дофамина в меньшей степени

подавляют секрецию ГР по сравнению с АССпп. Вероятно, благоприятные эффекты агонистов дофамина на углеводный обмен не зависят от их ГР-ингибирующих влияний. Основные механизмы могут включать снижение уровня глюкагона, прямое воздействие на адипоциты и подавление секреции пролактина [43].

Пэгвисомант представляет собой антагонист рецептора ГР человека. В отличие от АССпп он благоприятно влияет на гомеостаз глюкозы. Предполагаемыми механизмами улучшения углеводного обмена на фоне применения пэгвисоманта можно считать подавление липолитического эффекта ГР в жировой ткани (что должно улучшать чувствительность к инсулину) и блокаду прямого стимулирующего действия ГР на бета-клетки островкового аппарата поджелудочной железы (что может предотвращать истощение этих клеток). На фоне 5-летнего применения пэгвисоманта у 45 тщательно обследованных пациентов с акромегалией не было отмечено изменений HbA1c ($6,1 \pm 1,1\%$ исходно и $6,1 \pm 1,2\%$ через 5 лет лечения) и гликемии натощак, однако наблюдалось значимое снижение уровней инсулина натощак ($15,5 \pm 14,4$ до $7,2 \pm 5,6$ мЕд/л, $p < 0,001$), индекса НОМА-IR ($4,4 \pm 4,3$ до $2,0 \pm 1,5$, $p < 0,001$) и индекса НОМА- β ($143,9 \pm 124,7$ до $77,1 \pm 102,2$, $p < 0,001$) [67].

В открытом проспективном многоцентровом исследовании гомеостаза глюкозы у 53 пациентов с акромегалией после переключения с пролонгированного октреотида на пэгвисомант (32 недели наблюдения) было зафиксировано значимое снижение средней концентрации глюкозы натощак и уровня HbA1c, которое наблюдалось как у пациентов с СД, так и без него [68]. У пациентов с СД снижение HbA1c было более заметным, чем у больных без диабета ($-1,0$ и $-0,2\%$ соответственно) [68].

По данным международной базы данных ACROSTUDY, куда включены получающие пэгвисомант пациенты, на фоне лечения пэгвисомантом отмечалось снижение гликемии натощак у лиц со вторичным СД [69, 70], а также уменьшение частоты нарушения толерантности к глюкозе ($11,2$ до $6,4\%$) [70]. Среднее значение HbA1c через год лечения значимо снизилось и составляло $6,6 \pm 1,2\%$ против $7,0 \pm 1,4\%$ до начала лечения [70]. При анализе результатов 4-летнего лечения пэгвисомантом в группе пациентов с СД средний уровень глюкозы крови снизился с исходного $136,3 \pm 49,9$ мг/дл до $116,1 \pm 39,2$ мг/дл (среднее снижение $20,2$ мг/дл) [70]. По результатам метаанализа исследований изменений метаболизма глюкозы в ходе лечения пэгвисомантом отмечено значимое снижение гликемии натощак ($-0,80$ ммоль/л, 95% ДИ от $-1,06$ до $-0,55$;



$p < 0,001$), уровня инсулина натощак ($-5,31$ мЕд/л, 95% ДИ от $-10,23$ до $-0,39$; $p = 0,034$), HbA1c ($-0,43\%$, 95% ДИ от $-0,56$ до $-0,31$; $p < 0,001$) и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR ($-0,61$, 95% ДИ от $-1,17$ до $-0,04$; $p = 0,034$) [71]. При этом изменение уровней глюкозы и инсулина фиксировали вне зависимости от динамики уровней ИРФ-1 [71]. Пэгвисомант можно рассматривать как вариант медикаментозного лечения акромегалии в тех случаях, когда отмечается ухудшение/декомпенсация углеводного обмена на фоне применения АССсп. [68, 72, 73]. Пэгвисомант – первое лекарственное средство, зарегистрированное для лечения акромегалии, на фоне применения которого значительно улучшаются показатели метаболизма глюкозы и может снижаться потребность в сахароснижающих препаратах [74].

Анализ данных ACROSTUDY показывает, что пациентам с СД требуются более высокие дозы пэгвисоманта для нормализации уровня ИРФ-1 [75]. Предположительно, это объясняется тем, что при дисфункции бета-клеток и снижении секреции инсулина соответственно снижается и количество рецепторов к ГР (как уже было сказано выше), поэтому для оказания эффектов антагониста ГР необходимы более высокие дозы.

Лечение сахарного диабета при акромегалии

С одной стороны, наиболее эффективный метод лечения СД на фоне эндокринопатий – устранение причины заболевания (в данном случае – достижение контроля акромегалии). С другой стороны, повреждение бета-клеток может быть уже необратимым, и в этом случае нарушения углеводного обмена будут персистировать даже после ремиссии заболевания. Именно поэтому для достижения удовлетворительного гликемического контроля у пациентов с акромегалией часто требуется специфическая сахароснижающая терапия.

Основные рекомендации по лечению СД при акромегалии гласят: необходимо следовать общим клиническим рекомендациям по лечению СД 2-го типа [1, 6, 76, 77]. Согласно общим подходам к лечению СД 2-го типа, одной из первых линий лечения является применение препаратов метформина [6], что соответствует и особенностям патогенеза нарушений углеводного обмена при акромегалии. Действительно, большинство пациентов с акромегалией и СД получают метформин в виде монотерапии или в сочетании с другими пероральными противодиабетическими препаратами [78]. Недавний систематический обзор и метаанализ эффектов сахароснижающих препаратов на различные онкологические заболевания показал значимое

уменьшение частоты колоректального рака на фоне применения метформина (по данным 18 исследований: относительный риск 0,85; 95% ДИ 0,78–0,92) [79]. На фоне применения метформина у пациентов с акромегалией отмечено также снижение частоты полипов толстой кишки [80], что дает дополнительные обоснования для применения метформина у больных с акромегалией и СД.

В литературе описаны два клинических случая применения у больных с акромегалией тиазолидиндионов, назначение которых обеспечило оптимальный гликемический контроль и позволило отменить инсулинотерапию [81, 82]. Гамма-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPAR γ), экспрессируется в соматотропиномах, пролактиномах и гонадотропиномах, и по данным экспериментальных исследований тиазолидиндионы ингибируют секрецию ГР и пролактина, а также рост опухолевых клеток аденогипофиза *in vivo* и *in vitro* [83]. Возможно, для этой группы препаратов в будущем найдутся обоснования к применению именно у пациентов с гормонально-активными опухолями, однако исследований на эту тему пока не опубликовано.

Учитывая патогенез СД при акромегалии, применение препаратов сульфонилмочевины выглядит неоправданным. Напротив, перспективной кажется возможность применения ингибиторов натрий-глюкозного транспортера глюкозы 2-го типа (иНГЛТ-2). На примере серии 9 случаев применения иНГЛТ-2 у пациентов с акромегалией показано снижение HbA1c на 1% без побочных эффектов [84]. Ранее сообщалось о случае кетоацидоза на фоне применения иНГЛТ-2 у пациента с СД и акромегалией, однако активная акромегалия была диагностирована после назначения иНГЛТ-2 [85]. Интересно, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена без акромегалии на фоне лечения иНГЛТ-2 отмечалось значимое повышение содержания гидроксипутирата, которое было нивелировано после введения антагониста ГР [86]. Гиперсекреция ГР сама по себе выступает провоцирующим фактором кетоацидоза [36]; по всей видимости, использование иНГЛТ-2 оправдано только у пациентов с биохимическим контролем акромегалии [87].

Таким образом, в настоящее время лечение СД при акромегалии проводится в соответствии с рекомендациями по лечению СД 2-го типа [6, 88]. Вместе с тем необходимо учитывать особенности действия противодиабетических препаратов и соотносить их с патогенезом развития нарушений углеводного обмена при акромегалии. В недавнем обзоре, посвященном нарушениям углеводного обмена при акромегалии, авторы предложили

условную классификацию пациентов с акромегалией в зависимости от степени нарушения гомеостаза глюкозы [43]:

- пациенты с инсулинорезистентностью и нормальной толерантностью к глюкозе;
- пациенты с инсулинорезистентностью и уже имеющимися нарушениями углеводного обмена (предиабет, СД);
- пациенты с ухудшением углеводного обмена, индуцированным приемом аналогов соматостатина:
 - ✓ пациенты с ранее существовавшими нарушениями углеводного обмена;
 - ✓ пациенты с впервые возникшими нарушениями углеводного обмена.

Эту классификацию можно использовать в целях персонализации выбора медикаментозной терапии нарушений углеводного обмена при акромегалии.

Интересно, что у пациентов с СД на фоне акромегалии отмечается низкая частота микрососудистых осложнений (нейропатия – 6%, ретинопатия – 20%) [78] и, напротив, высокая частота макрососудистых осложнений по сравнению с таковыми при СД 2-го типа [10]. Преобладание макрососудистых осложнений при СД более патогномично для акромегалии, и, возможно, скрининг гиперсекреции ГР целесообразно проводить в первую очередь в этой группе пациентов. Кроме того, высокая частота макрососудистых осложнений может быть маркером преимущественного вклада гиперинсулинемии (а не собственно гипергликемии) как в нарушениях углеводного обмена, так и в сопутствующие сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

Заключение

К ключевым факторам нарушения метаболизма глюкозы при акромегалии относятся резистентность к инсулину, возникающая главным образом из-за чрезмерного липолиза и дисфункции адипоцитов, и гиперинсулинемия, обусловленная и инсулинорезистентностью, и прямым стимулирующим действием ГР на секрецию инсулина. Действия ГР и ИРФ-1 в отношении углеводного обмена антагонистичны: ГР снижает,

а ИРФ-1 повышает чувствительность к инсулину. Если диабетогенный эффект ГР превосходит инсулин-сенсбилизирующий эффект ИРФ-1 в тканях-мишенях, это приводит к развитию предиабета или манифестного СД. Помимо общепуляционных факторов риска СД (возраст, масса тела, семейный анамнез), при акромегалии имеют значение еще степень повышения секреции ГР, длительность заболевания и женский пол.

Первое условие улучшения углеводного обмена – снижение уровней ГР в процессе лечения. Тем не менее при ведении пациента с акромегалией необходимо учитывать не только предрасполагающие факторы риска СД, но и разнонаправленные эффекты лечения на состояние углеводного обмена. Хирургические и лучевые методы воздействия на соматотропиному опосредованно улучшают углеводный обмен за счет снижения уровней ГР, тогда как эффекты медикаментозной терапии зависят от класса препаратов. На фоне лечения АССпп можно наблюдать как улучшение гликемического контроля за счет снижения уровня ГР, так и его ухудшение вследствие нарушения постпрандиального выброса инсулина (особенно у пациентов с уже имеющимися нарушениями углеводного обмена). Антагонист рецептора ГР пэгвисомант блокирует действие избытка ГР на ткани-мишени без подавляющего влияния на секрецию инсулина, что приводит к повышению эффективности контроля углеводного обмена. Пэгвисомант оказывает благотворное влияние на различные метаболические параметры, снижая уровни глюкозы в плазме натощак, HbA1c, инсулина в плазме натощак и НОМА-IR. Этот вид лечения может быть предпочтителен у пациентов с акромегалией и ухудшением углеводного обмена на фоне лечения аналогами соматостатина (особенно в тех случаях, когда не достигнуты целевые показатели биохимического контроля акромегалии).

Лечение нарушений углеводного обмена при акромегалии проводится в соответствии с общими подходами к терапии СД 2-го типа. Потенциал применения метформина, тиазолидиндионов и ИНГЛТ-2 у пациентов с акромегалией и СД ждет будущей оценки в проспективных интервенционных когортных исследованиях. ©

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

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



Список литературы / References

- 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, Mel'nichenko 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.]
- Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):804–826. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00244-3.
- Белая ЖЕ, Голоунина ОО, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА, Исаков МА, Луценко АС, Алексеева ТМ, Зенкова ТС, Пржиляковская 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, Golounina OO, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Isakov MA, Lutsenko AS, Alekseeva T, Zenkova TS, Przhilyakovskaya EG, Panyushkina GM, Ilukhina OB, Ivanova EI, Krishtal EA, Vachygova 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.]
- 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.
- Esposito D, Olsson DS, Franzén S, Miftaraj M, Nätman J, Gudbjörnsdóttir S, Johannsson G. Effect of Diabetes on Morbidity and Mortality in Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2483–2492. doi: 10.1210/clinem/dgac400.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 11. М.; 2023. Доступно на: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. [Standards of specialized diabetes care]. 11th ed. Moscow; 2023. Russian. Available from: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.]
- Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary*. 2014;17(1):81–89. doi: 10.1007/s11102-013-0471-7.
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181–190. doi: 10.1530/EJE-16-0117.
- Rosario PW. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. *Pituitary*. 2011;14(3):217–221. doi: 10.1007/s11102-010-0281-0.
- Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2015;62(1):53–59. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0254.
- Dreval AV, Trigolosova IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, Vinogradova AV, Wolffenbuttel BH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect*. 2014;3(2):93–98. doi: 10.1530/EC-14-0021.
- Gordon DA, Hill FM, Ezrin C. Acromegaly: a review of 100 cases. *Can Med Assoc J*. 1962;87(21):1106–1109.
- Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(11):1429–1433. doi: 10.1590/s0100-879x2001001100009.
- Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohrer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B; French Acromegaly Registry. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):877–884. doi: 10.1530/EJE-10-1050.
- Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Van Uum S, Rivera J, Caspar-Bell G, Serri O. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(1):79–85. doi: 10.1111/cen.12112.
- Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Kurimoto M, Yamakado Y, Takano K, Ichihara A. Clinical features and therapeutic outcomes of acromegaly during the recent 10 years in a single institution in Japan. *Pituitary*. 2014;17(1):90–95. doi: 10.1007/s11102-013-0472-6.
- Lesén E, Granfeldt D, Houchard A, Dinét J, Berthoin A, Olsson DS, Björholt I, Johannsson G. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):203–212. doi: 10.1530/EJE-16-0623.
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V Jr, Filipponi S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montaña C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Réa ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggers SJCM, Zacharieva S, Chanson P, Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):505–518. doi: 10.1530/ERC-17-0253.
- González B, Vargas G, de Los Monteros ALE, Mendoza V, Mercado M. Persistence of Diabetes and Hypertension After Multimodal Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2369–2375. doi: 10.1210/clinem.2018-00325.
- Gatto F, Trifirò G, Lapi F, Cocchiara F, Campana C, Dell'Aquila C, Ferrajolo C, Arvigo M, Cricelli C, Giusti M, Ferone D. Epidemiology of acromegaly in Italy: analysis from a large longitudinal primary care database. *Endocrine*. 2018;61(3):533–541. doi: 10.1007/s12020-018-1630-4.
- Li YL, Zhang S, Guo XP, Gao L, Lian W, Yao Y, Deng K, Wang RZ, Xing B. Correlation analysis between short-term insulin-like growth factor-I and glucose intolerance status after transsphenoidal adenectomy in acromegalic patients: a large retrospective study from a single center in China. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(2):157–166. doi: 10.20945/2359-3997000000118.
- Park KH, Lee EJ, Seo GH, Ku CR. Risk for Acromegaly-related Comorbidities by Sex in Korean Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz317. doi: 10.1210/clinem/dgz317.
- AlMalki MH, Ahmad MM, Buhary BM, Aljawair R, Alyamani A, Alhozali A, Alshahrani A, Alzahrani S, Nasser T, Alzahrani W, Raef H, Aldawish M, Elkhzaimy A. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly in Saudi Arabia: a retrospective analysis. *Hormones (Athens)*. 2020;19(3):377–383. doi: 10.1007/s42000-020-00191-0.
- Guo X, Wang K, Yu S, Gao L, Wang Z, Zhu H, Xing B, Zhang S, Dong D. Patient Characteristics, Diagnostic Delays, Treatment Patterns, Treatment Outcomes, Comorbidities, and Treatment Costs of Acromegaly in China: A Nationwide Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:610519. doi: 10.3389/fendo.2020.610519.
- Matsubayashi K, Kawakami K. Prevalence, incidence, comorbidities, and treatment patterns among Japanese patients with acromegaly: a descriptive study using a nationwide claims database. *Endocr J*. 2020;67(10):997–1006. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0129.
- Berkmann S, Brun J, Schuetz P, Christ E, Mariani L, Mueller B. Prevalence and outcome of comorbidities associated with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(11):3171–3180. doi: 10.1007/s00701-021-04846-8.

27. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022]. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. Russian. doi: 10.14341/DM13035.]
28. Yun SJ, Lee JK, Park SY, Chin SO. Descriptive Epidemiology and Survival Analysis of Acromegaly in Korea. *J Korean Med Sci*. 2021;36(23):e159. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e159.
29. Colao A, Grasso LFS, Di Cera M, Thompson-Leduc P, Cheng WY, Cheung HC, Duh MS, Neary MP, Pedroncelli AM, Maamari R, Pivonello R. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(4):529–538. doi: 10.1007/s40618-019-01138-y.
30. Tseng FY, Chen ST, Chen JF, Huang TS, Lin JD, Wang PW, Huey-Herng Sheu W, Chang TC; Acromegaly Registry Study Group. Correlations of clinical parameters with quality of life in patients with acromegaly: Taiwan Acromegaly Registry. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(11):1488–1493. doi: 10.1016/j.jfma.2019.05.007.
31. Иловайская ИА. Оптимизация наблюдения и лечения пациентов с акромегалией при помощи инструмента САГИТ. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):274–280. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-042. [Ilvayskaya IA. [Optimization of the follow-up and treatment of patients with acromegaly with the SAGIT® tool]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(4):274–280. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-042.]
32. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, Houchard A, Melmed S. Staging and managing patients with acromegaly in clinical practice: baseline data from the SAGIT® validation study. *Pituitary*. 2019;22(5):476–487. doi: 10.1007/s11102-019-00977-5.
33. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, Doga M, Gazzaruso C, De Marinis L, Giustina A. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine*. 2011;40(1):102–108. doi: 10.1007/s12020-011-9486-x
34. Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C, Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127276. doi: 10.1371/journal.pone.0127276.
35. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152–177. doi: 10.1210/er.2008-0027.
36. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(1):1–7. doi: 10.1016/j.ghir.2009.09.002.
37. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1131–1141. doi: 10.1056/NEJMr1011035.
38. Biagetti B, Aulinas A, Casteras A, Pérez-Hoyos S, Simó R. HOMA-IR in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2021;24(2):146–158. doi: 10.1007/s11102-020-01092-6.
39. Sun Q, Li X, Chen P, Chen L, Zhao X. The Beta-Cell Function and Glucose Profile of Newly Diagnosed Acromegalic Patients with Normal Glucose Tolerance. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:3666692. doi: 10.1155/2021/3666692.
40. Niculescu DA, Dusceac R, Carageorghopol A, Popescu N, Poiana C. Disposition Index in Active Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:637. doi: 10.3389/fendo.2019.00637.
41. Wasada T, Aoki K, Sato A, Katsumori K, Muto K, Tomonaga O, Yokoyama H, Iwasaki N, Babazono T, Takahashi C, Iwamoto Y, Omori Y, Hizuka N. Assessment of insulin resistance in acromegaly associated with diabetes mellitus before and after transsphenoidal adenomectomy. *Endocr J*. 1997;44(4):617–620. doi: 10.1507/endocrj.44.617.
42. Ferrau F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:358. doi: 10.3389/fendo.2018.00358.
43. Moustaki M, Paschou SA, Xekouki P, Kotsa K, Peppas M, Psaltopoulou T, Kalantaridou S, Vryonidou A. Secondary diabetes mellitus in acromegaly. *Endocrine*. 2023;81(1):1–15. doi: 10.1007/s12020-023-03339-1.
44. Shekawat VS, Bhansali S, Dutta P, Mukherjee KK, Vaiphei K, Kochhar R, Sinha SK, Sachdeva N, Kurpad AV, Bhat K, Mudaliar S, Bhansali A. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Resistance and β -cell Dysfunction Contribute to Hyperglycaemia in Acromegaly. *Sci Rep*. 2019;9(1):5646. doi: 10.1038/s41598-019-41887-7.
45. Мачехина ЛВ, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ. Углеводный обмен у пациентов с акромегалией и болезнью Иценко – Кушинга. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):98–104. [Matchekhina LV, Belaia ZhE, Melnichenko GA, Shestakova MV. [Carbohydrate metabolism in patients with acromegaly and Itsenko-Cushing disease]. *Terapevticheskii Arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2015;87(10):98–104. Russian. doi: 10.17116/terarkh2015871098-104.]
46. Жулидова АЮ, Филимонова АЮ, Твердова ЛВ, Никифоров АА, Урясьев ОМ, Дубинина ИИ. Полиморфные маркеры генов сахарного диабета у больных акромегалией. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2019;(11):154–159. [Zhulidova AY, Filimonova AY, Tverdova LV, Nikiforov AA, Uryasev OM, Dubinina II. [Polymorphic markers of the genes of diabetes mellitus in patients with acromegaly]. *Modern Science: Actual Problems of Theory & Practice. Series of Natural and Technical Sciences*. 2019;(11):154–159. Russian.]
47. Turvey SJ, McPhillie MJ, Kearney MT, Muench SP, Simmons KJ, Fishwick CWG. Recent developments in the structural characterisation of the IR and IGF1R: implications for the design of IR-IGF1R hybrid receptor modulators. *RSC Med Chem*. 2022;13(4):360–374. doi: 10.1039/d1md00300c.
48. Al-Samerria S, Radovick S. The Role of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) in the Control of Neuroendocrine Regulation of Growth. *Cells*. 2021;10(10):2664. doi: 10.3390/cells10102664.
49. Mori K, Iwasaki Y, Kawasaki-Ogita Y, Honjo S, Hamamoto Y, Tatsuoka H, Fujimoto K, Ikeda H, Wada Y, Takahashi Y, Takahashi J, Koshiyama H. Improvement of insulin resistance following transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: correlation with serum IGF-I levels. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10):853–859. doi: 10.3275/8964.
50. Singla M, Kaur Saini J. Diabetes Mellitus of Pituitary Origin: A Case Report. *touchREV Endocrinol*. 2021;17(1):68–70. doi: 10.17925/EE.2021.17.1.68.
51. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Yoshida K, Odake Y, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y. The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients. *Growth Horm IGF Res*. 2016;29:4–10. doi: 10.1016/j.ghir.2016.03.002.
52. Chisalita SI, Ludvigsson J. Insulin-Like Growth Factor-1 at Diagnosis and during Subsequent Years in Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018;2018:8623560. doi: 10.1155/2018/8623560.
53. Соркина ЕЛ, Чичкова ВВ, Скляник ИА, Шестакова МВ, Мельниченко ГА, Баркан А. Роль глюкозы и инсулина в метаболической регуляции секреции гормона роста. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(1):52–59. doi: 10.14341/probl12660. [Sorkina EL, Chichkova VV, Sklyanik IA, Shestakova MV, Mel'nichenko GA, Barkan A. The role of glucose and insulin in the metabolic regulation of growth hormone secretion. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):52–59. doi: 10.14341/probl12660.]
54. Астафьева ЛИ, Калинин ПЛ, Кадашев БА. Современная диагностика и послеоперационный мониторинг пациентов с акромегалией в условиях нейрохирургической клиники. *Вопросы нейрохирургии*. 2017;81(1):58–62. [Astaf'eva LI, Kalinin PL, Kadashev BA. Modern diagnosis and postoperative monitoring of acromegaly patients at a neurosurgical clinic. *Voprosy Neirokhirurgii [Neurosurgery Issue]*. 2017;81(1):58–62. doi: 10.17116/neiro201780758-62.]



55. Луценко АС, Белая ЖЕ, Пржиялковская ЕГ, Лапшина АМ, Никитин АГ, Азизян ВН, Иващенко ОВ, Григорьев АЮ, Мельниченко ГА. Оценка краткосрочной и долгосрочной ремиссии акромегалии после эндоскопической трансназальной аденомэктомии. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(6):67–75. doi: 10.14341/probl13192. [Lutsenko AS, Belaya ZE, Przhiyalkovskaya EG, Lapshina AM, Nikitin AG, Azizyan VN, Ivaschenko OV, Grigoriev AY, Melnichenko GA. [Short-term and long-term remission after endoscopic transnasal adenomectomy in patients with acromegaly]. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):67–75. Russian. doi: 10.14341/probl13192.]
56. Циберкин АИ, Цой УА, Черebilло ВЮ, Полежаев АВ, Гуссарова НВ, Гринева ЕН. Оценка результатов трансфеноидальной аденомэктомии при акромегалии с применением различных критериев ремиссии. *Вопросы нейрохирургии*. 2019;83(1):98–104. [Tsiberkin AI, Tsoy UA, Cherebillo VYu, Polezhaev AV, Gussarova NV, Grineva EN. Evaluation of transphenoidal adenomectomy outcomes in acromegaly using different remission criteria. *Voprosy Neurokhirurgii [Neurosurgery Issue]*. 2019;83(1):98–104. doi: 10.17116/neiro20198301198.]
57. Braun M. The somatostatin receptor in human pancreatic β -cells. *Vitam Horm*. 2014;95:165–193. doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00007-7.
58. Giustina A, Mazziotti G, Maffezzoni F, Amoroso V, Berruti A. Investigational drugs targeting somatostatin receptors for treatment of acromegaly and neuroendocrine tumors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(12):1619–1635. doi: 10.1517/13543784.2014.942728.
59. Cozzolino A, Feola T, Simonelli I, Puliani G, Pozza C, Giannetta E, Gianfrilli D, Pasqualetti P, Lenzi A, Isidori AM. Somatostatin Analogs and Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. doi: 10.1210/jc.2017-02566. Epub ahead of print.
60. Древалъ АВ, Тригелосова ИВ, Виноградова АВ, Иловайская ИА. Распространенность сахарного диабета среди больных акромегалией. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(3):9–11. [Dreval AV, Trigolosova IV, Vinogradova AV, Ilovaïskaia IA. [The prevalence of diabetes mellitus among the patients with acromegaly]. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(3):9–11. Russian.]
61. Shen M, Wang M, He W, He M, Qiao N, Ma Z, Ye Z, Zhang Q, Zhang Y, Yang Y, Cai Y, ABuDuoReYi-Mu Y, Lu Y, Lu B, Shou X, Wang Y, Ye H, Li Y, Li S, Zhao Y, Cao X, Zhang Z. Impact of Long-Acting Somatostatin Analogues on Glucose Metabolism in Acromegaly: A Hospital-Based Study. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:3015854. doi: 10.1155/2018/3015854.
62. Colao A, Auriemma RS, Savastano S, Galdiero M, Grasso LF, Lombardi G, Pivonello R. Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: a 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2907–2914. doi: 10.1210/jc.2008-2627.
63. Caron PJ, Petersenn S, Houchard A, Sert C, Bevan JS; PRIMARYS Study Group. Glucose and lipid levels with lanreotide autogel 120 mg in treatment-naïve patients with acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):541–551. doi: 10.1111/cen.13285.
64. Cappellani D, Urbani C, Sardella C, Scattina I, Marconcini G, Lupi I, Manetti L, Marcocci C, Bogazzi F. Diabetes mellitus induced by somatostatin analogue therapy is not permanent in acromegalic patients. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;2(1):e00033. doi: 10.1002/edm2.33.
65. Lopez Vicchi F, Luque GM, Brie B, Nogueira JP, Garcia Tornadu I, Becu-Villalobos D. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res*. 2016;109:74–80. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.029.
66. Auriemma RS, De Alcubierre D, Pirchio R, Pivonello R, Colao A. Glucose Abnormalities Associated to Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:327. doi: 10.3389/fendo.2019.00327.
67. Pirchio R, Auriemma RS, Montini ME, Vergura A, Pivonello R, Colao A. Control of acromegaly in more than 90% of patients after 10 years of pegvisomant therapy: an European referral centre real-life experience. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(5):1027–1038. doi: 10.1007/s40618-022-01980-7.
68. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, Trainer PJ, van der Lely AJ, Vance ML. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5684–5691. doi: 10.1210/jc.2005-0331.
69. Bernabeu I, Pico A, Venegas E, Aller J, Alvarez-Escolá C, García-Arnés JA, Marazuela M, Jonsson P, Mir N, García Vargas M; Spanish ACROSTUDY Group. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary*. 2016;19(2):127–137. doi: 10.1007/s1102-015-0691-0.
70. Brue T, Lindberg A, Jan van der Lely A, Akersblad AC, Koltowska-Hägström M, Gomez R, Droste M, Hey-Hadavi J, Strasburger CJ, Camacho-Hübner C. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant: observations from Acrostudy. *Endocrine*. 2019;63(3):563–572. doi: 10.1007/s12020-018-1792-0.
71. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E, Gianfrilli D, Pasqualetti P, Lenzi A, Isidori AM. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2892–2902. doi: 10.1210/jc.2018-02281.
72. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, Gadelha MR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP, Ho K, Ioachimescu A, Katznelson L, Kelestimir F, Kopchick J, Krsek M, Lamberts S, Losa M, Luger A, Maffei P, Marazuela M, Mazziotti G, Mercado M, Mortini P, Neggers S, Pereira AM, Petersenn S, Puig-Domingo M, Salvatori R, Shimon I, Strasburger C, Tsagarakis S, van der Lely AJ, Wass J, Zatelli MC, Melmed S. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz096. doi: 10.1210/clinem/dgz096.
73. Bhattacharya S, Kalra S, Dutta D, Khandelwal D, Singla R. The Interplay Between Pituitary Health and Diabetes Mellitus – The Need for ‘Hypophyseal-Vigilance’. *Eur Endocrinol*. 2020;16(1):25–31. doi: 10.17925/EE.2020.16.1.25.
74. Vila G, Jørgensen JOL, Luger A, Stalla GK. Insulin Resistance in Patients With Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:509. doi: 10.3389/fendo.2019.00509.
75. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, Mann K, Schwanke A, Stalla G, Strasburger CJ. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):59–68. doi: 10.1530/EJE-13-0438.
76. Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, Scaroni C, Avogaro A. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(2):235–255. doi: 10.1007/s40618-015-0404-6.
77. Störmann S, Schopohl J. Drug treatment strategies for secondary diabetes in patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(15):1883–1895. doi: 10.1080/14656566.2020.1789098.
78. Cambuli VM, Galdiero M, Mastinu M, Pigliaru F, Auriemma RS, Ciresi A, Pivonello R, Amato M, Giordano C, Mariotti S, Colao A, Baroni MG. Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: a study of the effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(2):154–159. doi: 10.3275/7685.
79. Chen Y, Mushashi F, Son S, Bhatti P, Dummer T, Murphy RA. Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and meta-analysis of evidence over the past 10 years. *Sci Rep*. 2023;13(1):11844. doi: 10.1038/s41598-023-38431-z.
80. Albertelli M, Nazzari E, Dotto A, Grasso LF, Sciallero S, Pirchio R, Reborà A, Boschetti M, Pivonello R, Ricci Bitti S, Colao AAL, Ferone D. Possible protective role of metformin therapy on colonic polyps in acromegaly: an exploratory cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):419–425. doi: 10.1530/EJE-20-0795.
81. Gradiser M, Matovinovic M, Vrkljan M. Decrease in growth hormone and insulin-like



growth factor (IGF)-1 release and amelioration of acromegaly features after rosiglitazone treatment of type 2 diabetes mellitus a patient with acromegaly. *Croat Med J.* 2007;48(1):87–91.

82. Watanabe A, Komine F, Nirei K, Tamura K, Nabe K, Aiba N, Kamoshida S, Otsuka M, Okubo H, Kanou M, Sawada S, Uchiyama T, Nakamura S, Arakawa Y. A case of secondary diabetes mellitus with acromegaly improved by pioglitazone. *Diabet Med.* 2004;21(9):1049–1050. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01299.x.
83. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. PPAR-gamma receptor ligands: novel therapy for pituitary adenomas. *J Clin Invest.* 2003;111(9):1381–1388. doi: 10.1172/JCI16575.
84. Zaina A, Grober Y, Abid A, Arad E, Golden E, Badarny S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors treatment in acromegalic patients with diabetes – a case series and literature review. *Endocrine.* 2021;73(1):65–70. doi: 10.1007/s12020-021-02718-w.
85. Quarella M, Walser D, Brändle M, Fournier JY, Bilz S. Rapid Onset of Diabetic Ketoacidosis After SGLT2 Inhibition in a Patient With Unrecognized Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1451–1453. doi: 10.1210/jc.2017-00082.
86. da Rocha AF, Pereira Junior PS, Calefi GS, Marquezine GF, Morimoto HK, Mazzuco TL, de Faria EC, Urbano MR, Carrilho AJF. Growth hormone directly favors hepatic ketogenesis in persons with prediabetes or type 2 diabetes mellitus treated with empagliflozin. *Endocrine.* 2021;73(2):325–330. doi: 10.1007/s12020-021-02730-0.
87. Adnan Z. Sodium Glucose Co-transporter Inhibitors in Patients with Acromegaly and Diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(2):77–79. doi: 10.1016/j.tem.2018.11.007.
88. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786. doi: 10.2337/dc22-0034.

Diabetes mellitus in acromegaly: prevalence, pathophysiological particulars and treatment strategies

I.A. Ilovayskaya¹ • G.R. Galstyan^{1,2}

The prevalence of diabetes mellitus in acromegaly is significantly higher than that in the general population. Carbohydrate metabolism abnormalities often precede other phenotypic manifestations of acromegaly. The review presents data on the prevalence of carbohydrate metabolism disorders in acromegaly and describes their pathophysiological characteristics and approaches to treatment. Growth hormone (GH) excess is recognized as a key factor of glucose homeostasis abnormalities due to decreased insulin sensitivity (resulting from active lipolysis) and direct stimulation of insulin secretion. Insulin-like growth factor 1 (IGF1) improves insulin sensitivity; however, the GH diabetogenic effects prevail over the insulin-sensitizing impact of IGF1. Surgical and radiation treatment for somatotropinoma may indirectly improve carbohydrate metabolism, because they decrease the GH levels. Treatment with first generation somatostatin analogues can both improve glycemic control due to decreased GH levels and worsen it due to deterioration of postprandial insulin release, especially in patients with already manifest carbohydrate

metabolism disorders. The GH receptor antagonist pegvisomant blocks the effects of excess GH on the target tissues without suppressing insulin secretion, which results in better glucose control; treatment with this agent can be preferred in patients with acromegaly and diabetes mellitus. Management of carbohydrate metabolism disorders in acromegaly is done in accordance with general treatment principles for type 2 diabetes mellitus.

Key words: acromegaly, carbohydrate metabolism disorders, diabetes mellitus, growth hormone, somatotropinoma, somatostatin analogues, growth hormone receptor antagonist

For citation: Ilovayskaya IA, Galstyan GR. Diabetes mellitus in acromegaly: prevalence, pathophysiological particulars and treatment strategies. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(6):344–354. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-037.

Received 27 October 2023; revised 10 November 2023; accepted 21 November 2023; published online 7 December 2023

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neuroendocrinal Diseases, Unit of General Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Gagik R. Galstyan – MD, PhD, Professor, Head of Unit of General Endocrinology¹; Head of Department of Diabetic Foot²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>. E-mail: galstyangagik964@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both 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 have been appropriately investigated and resolved.

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

²Endocrinology Research Centre; ul. Dmitriya Ul'yanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Ишемическое поражение слизистой оболочки толстой кишки как дебют артериита Такаясу у молодой пациентки: сложности дифференциальной диагностики

Ахмедова М.Э.¹ • Фадеева Н.А.^{1,2,3} • Филина Д.С.¹ • Лоранская И.Д.³

Ахмедова Маина Эмировна – заведующая приемным отделением, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения¹

✉ 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1–1, Российская Федерация.

E-mail: m.akhmedova@mknc.ru

Фадеева Нина Александровна – канд. мед. наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ст. науч. сотр. отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника¹; ведущий специалист²; доцент кафедры гастроэнтерологии терапевтического факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>. E-mail: n.fadeeva@mknc.ru

Филина Диана Сергеевна – врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения¹. E-mail: d.filina@mknc.ru

Лоранская Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии терапевтического факультета³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>. E-mail: gastromapo@yandex.ru

Артериит Такаясу (АТ) – разновидность хронического васкулита крупных сосудов, при котором чаще всего поражаются аорта и ее основные ветви по типу деструктивно-продуктивного сегментарного аортита и субаортального панартериита, с возможной облитерацией их устьев. Клиническая картина АТ различается в зависимости от характера и локализации патологического процесса.

Представляем клинический пример ишемического поражения слизистой оболочки толстой кишки при АТ у молодой женщины (21 год) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В связи с недостаточной эффективностью лечения на амбулаторном этапе язвенного колита, а также имеющимися жалобами, не укладывающимися в рамки диагноза «язвенный колит», пациентка была направлена на дообследование и коррекцию лечения в стационарных условиях. Учитывая диарейный синдром в дебюте заболевания, результаты илеоколоноскопии (эрозивное поражение прямой и толстой кишки), результаты гистологического исследования (диффузная лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки, лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя толстой кишки), повышение провоспалительных маркеров, вовлечение нижней брыжеечной артерии по данным ультразвуковой доплерографии, дифференциальный поиск проводился между оверлап-синдромом АТ с воспалительными заболеваниями кишечника

и ишемическим колитом при АТ. Результаты проведенных исследований позволили исключить воспалительные заболевания кишечника, установить диагноз АТ и расценить изменения слизистой оболочки толстой кишки как ишемические на фоне основного заболевания.

Описанное клиническое наблюдение представляет собой редкий случай ишемии кишечника в качестве первого проявления АТ. Учитывая все большее распространение АТ в мире, особенно после пандемии новой коронавирусной инфекции, необходимо включать данную редкую причину желудочно-кишечного васкулита в дифференциальный диагностический поиск, так как брыжеечная ишемия – одна из основных причин смерти у пациентов с АТ.

Ключевые слова: артериит Такаясу, язвенный колит, ишемический колит, мезентериальная ишемия, COVID-19

Для цитирования: Ахмедова МЭ, Фадеева НА, Филина ДС, Лоранская ИД. Ишемическое поражение слизистой оболочки толстой кишки как дебют артериита Такаясу у молодой пациентки: сложности дифференциальной диагностики. Альманах клинической медицины. 2023;51(6):355–364. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-038.

Поступила 19.10.2023; доработана 10.11.2023; принята к публикации 20.11.2023; опубликована онлайн 05.12.2023

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 1–1, Российская Федерация

² ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»; 115088, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1



Артериит Такаясу (АТ) – редкая разновидность хронического васкулита крупных сосудов, при котором чаще всего поражаются аорта и ее основные ветви по типу деструктивно-продуктивного сегментарного аортита и субаортального панартериита, с возможной облитерацией их устьев [1]. Распространенность АТ составляет 1–2 на 1 млн населения в Японии [2, 3], 2,2 – в Кувейте [4], от 0,4 до 1,5 – в Европе [5–7], 2,6 на 1 млн населения в России [8].

Этиология заболевания точно не установлена, в качестве возможных причин рассматривается генетическая предрасположенность, инфекции (вирусы, туберкулез) [9]. АТ может иметь различные клинические проявления в зависимости от характера и локализации патологического процесса, что создает сложности при установке диагноза. В литературе редко сообщается об ишемии кишечника как о первом проявлении АТ [10].

Представляем клиническое наблюдение молодой пациентки, у которой АТ дебютировал именно симптомами брыжеечной ишемии через месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 21 год, поступила в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ в марте 2022 г. с жалобами на неустойчивый стул – чередование кашицеобразного стула до 2 раз в сутки без видимых патологических примесей с запорами до 3–4 дней, вздутие живота, метеоризм, снижение массы тела на 13 кг в течение года, эпизодически – повышение температуры до 37,5 °С. Пациентка также отмечала общую слабость, учащенное сердцебиение, головокружения, обмороки, выпадение волос, аменорею.

Из анамнеза заболевания известно, что первые жалобы появились в январе 2021 г. после перенесенной коронавирусной инфекции, подтвержденной исследованием методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Коронавирусную инфекцию перенесла в легкой форме, отмечала субфебрильную температуру, потерю обоняния, сухой кашель. Вирусная пневмония была исключена по данным проведенной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. При лечении самостоятельно применяла следующие препараты: азитромицин, интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в назальной форме, умифеновир, бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол. В апреле 2021 г. пациентка вновь перенесла коронавирусную инфекцию, подтвержденную ПЦР-исследованием на SARS-CoV-2. Из симптомов

отмечала только извращение вкуса. Через месяц после первого эпизода перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 пациентка стала отмечать частый неоформленный стул до 10 раз в сутки с примесью слизи и крови, ложные позывы на дефекацию, выпадение волос. По лабораторным данным: Нб 80 г/л, тромбоциты 560 тыс., скорость оседания эритроцитов 120 мм/ч, С-реактивный белок 115 мг/л. По данным колоноскопии от марта 2021 г. – язвенный колит, тотальное поражение, выраженная активность (во всех отделах – множественные дефекты слизистой, различные по форме и размерам, местами сливные, слизь, гной). Биопсия не взята в связи с высоким риском перфорации и кровотечения. Установлен предварительный диагноз – язвенный колит, рекомендована колоноскопия с биопсией после стихания явлений активного воспалительного процесса. Назначено: месалазин 4 г в сутки, спазмолитики – с положительным эффектом, стул приобрел оформленный характер, видимых патологических примесей не отмечала. Самостоятельно отменила прием месалазина после улучшения самочувствия – без рецидива кишечных симптомов. Для коррекции железодефицитной анемии принимала препараты железа в таблетированной форме курсами без эффекта. В августе 2021 г. проведена контрольная колоноскопия: язвенный колит, фаза минимальной активности (слизистая гиперемирована на всем протяжении, сосудистый рисунок смазан; в сигмовидной кишке слизистая отечная с единичными эрозиями, контактно кровоточива). По данным гистологического исследования биопсийного материала слизистой толстой кишки – язвенный панколит.

В августе 2021 г. были исключены кишечные инфекции (сальмонеллез, иерсиниоз, шигеллез), глистные инвазии (описторхи, эхинококки, токсокары, трихинеллы, лямблии, аскариды). Пациентка консультирована различными специалистами. Консультация гематолога проводилась в связи с неподдающейся коррекции препаратами железа анемией; состояние расценивалось как анемия хронических заболеваний, тромбоцитоз на фоне язвенного колита. Консультирована дерматологом по поводу выпадения волос, заключение – гнездная алопеция. На фоне продолжающегося снижения массы тела появилась аменорея. Наблюдалась гинекологом, гинекологическая патология была исключена. Аменорея расценивалась как вторичная на фоне прогрессирующего снижения веса.

В связи с недостаточной эффективностью амбулаторного лечения, сохраняющимися жалобами на вздутие живота, повышением температуры до субфебрильных цифр, кашицеобразный стул до 2–3 раз в сутки, слабость, снижение массы тела, анемическим синдромом пациентка направлена в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова



ДЗМ для дообследования и решения вопроса о назначении генно-инженерной биологической терапии с диагнозом: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное течение, средней степени тяжести, умеренной активности. Железодефицитная анемия легкой степени.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность неотягощена. Вредные привычки – курение, употребление алкоголя, наркотических препаратов – отрицает. Травмы, операции отрицает. Работает медицинской сестрой. Гинекологический анамнез: менструальный цикл нерегулярный (вторичная аменорея), ранее получала гормональную заместительную терапию, но лечение было отменено из-за плохой переносимости.

Объективно при осмотре: индекс массы тела – 21,2 кг/м². Кожные покровы физиологической окраски. Температура тела 36,6 °С. Отеков нет. Очаги алопеции на коже головы. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление (АД) 105/74 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 103 уд/мин. Живот мягкий, умеренно вздут, чувствительный при пальпации в левой подвздошной области. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный кашицеобразный, до 2 раз в сутки, без патологических примесей.

В остальном при объективном осмотре органов и систем – без особенностей.

При госпитализации в марте 2022 г. были предоставлены следующие исследования: КТ органов грудной клетки 03.02.2022 без контрастного усиления – свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, свободной жидкости в плевральной полости не определяется; сердце, грудной отдел аорты не изменены; структуры средостения дифференцируются, дополнительные образования не выявлено; диаскинтест 03.2022 – отрицательный; эхокардиография от 03.2022 – без патологии. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: эхо-признаки билиарного сладжа, полипа желчного пузыря, мезентериальной лимфаденопатии.

В табл. 1–3 суммированы лабораторные данные, выходящие за пределы референсных значений. Результат анализа кала на скрытую кровь отрицательный.

У пациентки в связи с наличием синдрома холестаза исключались аутоиммунные заболевания печени: антинуклеарный фактор (НЕР-2) в титре 1/80, тип свечения яд. кр. + мит. ап. (spAC4 + nuclAC25), АМА-M2, ANA – в пределах референсных значений. При электрофоретическом разделении белков сыворотки было выявлено снижение коэффициента «альбумин/глобулины» – 0,58, отмечалось повышение всех фракций глобулинов (табл. 4).

Таблица 1. Клинический анализ крови

Показатель	Значение (на 28.03.2022)	Норма
Гемоглобин, г/дл	9,5	12–16
Эритроциты, × 10 ⁶ /мм ³	4,63	4,3–5,7
Тромбоциты, × 10 ³ /мм ³	641	150–400
Лейкоциты, × 10 ³ /мм ³	7,65	4–9
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1	1–6
Нейтрофилы сегментоядерные, %	72	47–72
Эозинофилы, %	1	0,5–5
Лимфоциты, %	19,6	19–39
Моноциты, %	3	3–11
СОЭ, мм/ч	102	1–20

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Таблица 2. Биохимический анализ крови

Показатель	Значение (на 28.03.2022)	Норма
Белок общий, г/л	77,4	66–87
Альбумин, г/л	33,7	35–52
Калий, ммоль/л	4,34	3,5–5,1
Креатинин, ммоль/л	97	58–96
Мочевина, ммоль/л	4,27	1,7–8,3
АЛТ, Ед/л	16,9	0,0–35,0
АСТ, Ед/л	15,3	0,0–35,0
Железо, ммоль/л	2,1	11,4–30,2
ГГТП, Ед/л	70,1	7–56
Хлор, ммоль/л	103,5	98–106
Щелочная фосфатаза, ед/л	168	30–120
Глюкоза, ммоль/л	5,61	4,1–6,4
СРБ, мг/л	129,2	0–5
Прокальцитонин, нг/мл	0,079	0,000–0,500

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, СРБ – С-реактивный белок

Таблица 3. Коагулограмма

Показатель	Значение (на 28.03.2022)	Норма
АЧТВ, с	35	25–36
МНО	1,34	0,9–1,2
Протромбин, %	64	70–130
Протромбиновое время, с	16,0	9,4–12,5

АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение

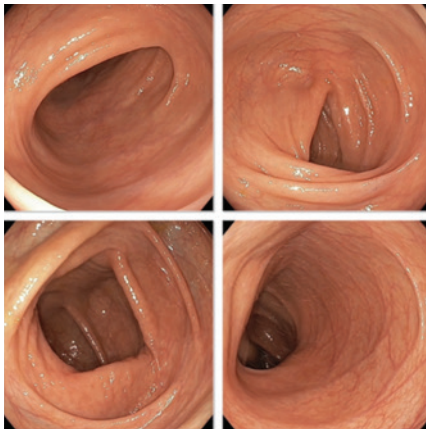


Рис. 1. Фиброколоноскопия (31.03.2022).
Патологии толстой кишки не выявлено. Просвет толстой кишки не изменен, циркулярные складки обычных размеров, кишечная стенка эластична. Слизистая оболочка толстой кишки во всех отделах розовая, поверхность блестящая, сосудистый рисунок четкий

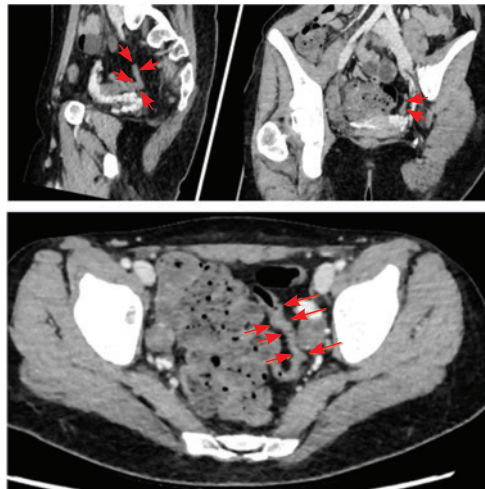


Рис. 2. Компьютерная томографическая энтерография (30.03.2022). Стрелками указан измененный участок сигмовидной кишки: стенка утолщена до 5 мм на протяжении 60 мм, без повышенного контрастирования

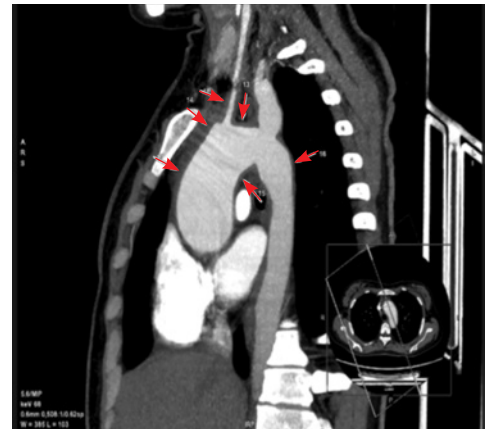


Рис. 3. Компьютерная томография грудной клетки с внутривенным контрастированием (07.04.2022). Стрелками указан участок стенозирования левой общей сонной артерии до 50% и аневризмы подключичной артерии слева

Проведена магнитно-резонансная холангиопанкреатография – патологии не выявлено. Таким образом, у пациентки исключены аутоиммунные заболевания печени.

В связи с наличием таких клинических симптомов, как снижение массы тела на 13 кг, алопеция, нарушение менструального цикла, неустойчивый стул, у пациентки исключалась целиакия. Проведено иммунологическое исследование крови – антитела к глиадину (иммуноглобулины (Ig)A, IgG), антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA, IgG), антитела к деамидированным пептидам глиадина (IgA, IgG) – в пределах нормы.

При эзофагогастродуоденоскопии: эрозивный рефлюкс-эзофагит, степень А (по Лос-Анджелесской классификации). Выполнена биопсия дистальной части двенадцатиперстной кишки для проведения экспресс-теста на лактазную недостаточность, а также биопсия луковицы, средней и дистальной части двенадцатиперстной кишки для диагностики целиакии, исключения амилоидоза и болезни Уиппла. При гистологическом исследовании материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки гистологических признаков целиакии, амилоидоза, болезни Уиппла не выявлено. Экспресс-тест на лактазную недостаточность патологии не обнаружил.

Учитывая наличие мезентериальной лимфаденопатии, прием антибиотиков в анамнезе, у пациентки исключена инфекционная патология: токсины А и В *Clostridioides difficile* в кале – не обнаружены.

Серологические исследования на иерсинии, шигеллы, сальмонеллы отрицательные.

При колоноскопии патологии толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки не выявлено (рис. 1). Проведена лестничная биопсия, по результатам которой убедительных признаков воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) получено не было. Слизистая оболочка терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки на всем протяжении с сохранной архитектурой, без достоверной картины активного воспаления. Результаты ПЦР-исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки: вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, *M. tuberculosis complex* не обнаружены.

По результатам КТ органов брюшной полости с контрастным усилением, КТ-энтерографии определено утолщение стенки сигмовидной кишки до 5 мм на протяжении 60 мм, стенка без повышенного контрастирования (толщина стенки в остальных отделах не превышала нормы (2–3 мм), петли тонкого и отделы толстого кишечника расположены типично, стенки их с равномерным накоплением контрастного вещества, без достоверного наличия дополнительных образований, рельеф слизистой без отека, параколическая клетчатка не уплотнена, брыжеечные лимфатические узлы не увеличены. Заключение: КТ-признаки утолщения стенок сигмовидной кишки (поствоспалительные, постколитические изменения?), узелковая гиперплазия левого надпочечника (рис. 2).

Учитывая сохраняющуюся выраженную слабость, головокружение, субфебрильную температуру,



высокий уровень провоспалительных маркеров (табл. 5), отрицательные результаты микробиологического посева крови, повышенный уровень IgA 6,74 г/л (норма 0,82–4,53 г/л), уровень IgM 2,09 г/л (норма 0,46–3,04 г/л), IgG, 20,40 г/л (норма 6,50–16,00 г/л), принято решение о повторном проведении КТ грудной клетки с внутривенным контрастированием (рис. 3), по данным которого отмечалось расширение просвета корня аорты до 42 мм (норма у женщин – до 35 мм). При контрастировании рисунок легочных артерий симметричный, не обеднен, без дефектов. Легочный ствол диаметром до 21 мм, правая главная легочная артерия – 9 мм, левая – 17 мм. Определяется протяженное утолщение стенок дуги аорты, плечеголового ствола, общих сонных и подключичной артерии слева. На этом фоне просвет левой общей сонной артерии сужен до 50%. Отмечается веретенное расширение просвета подключичной артерии слева до 18 мм на протяжении до 30 мм. Заключение: КТ-данных за патологические изменения легких, а также за патологию контрастирования легочных артерий не получено. КТ-0. КТ-картина аорто-артериита (болезнь Такаюсу?) со стенозированием левой общей сонной артерии до 50%. КТ-признаки аневризмы подключичной артерии слева.

Полученные данные способствовали дальнейшему обследованию пациентки.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: эхо-признаки неспецифического артериита со стенозированием экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий – гемодинамически значимый стеноз правой общей сонной артерии до 80%; гемодинамически значимый стеноз правой внутренней сонной артерии до 75%. Гемодинамически незначимый стеноз правой подключичной артерии до 50%; гемодинамически незначимый стеноз левой подключичной артерии до 50%.

Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей: на момент осмотра патологии не выявлено.

Ультразвуковая доплерография сосудов брюшной полости: незначимый стеноз нижней брыжеечной артерии до 50%.

Ультразвуковая доплерография артерий верхних конечностей: эхо-признаки неспецифического артериита – гемодинамически незначимый стеноз проксимального отдела правой подключичной артерии до 50%; гемодинамически незначимый стеноз проксимального отдела левой подключичной артерии до 50%.

Эхокардиография: стенки аорты несколько уплотнены, утолщены; створки аортального и митрального клапанов тонкие, не уплотнены; аневризма восходящего отдела аорты, умеренное

расширение дуги и нисходящего грудного отдела аорты. Недостаточность аортального клапана 2-й степени.

При активном опросе пациентки выяснилось, что в течение нескольких месяцев при измерении давления отмечалось онемение в руках, периодически не прощупывался пульс. При прицельном физикальном осмотре было измерено кровяное давление на обеих руках: АД на левой руке – 93/56 мм рт. ст., АД на правой руке – 107/61 мм рт. ст.

Таким образом, по результатам клинических данных, анамнеза, результатов инструментальных, лабораторных и гистологических исследований установлен диагноз. *Основной:* сегментарный колит смешанной этиологии (постинфекционный + ишемический) в стадии эндоскопической ремиссии. Артериит Такаюсу типа V, C (+) стеноз ствола левой коронарной артерии 40%, с поражением брахиоцефальных артерий (стеноз правой общей сонной артерии до 80%; стеноз правой внутренней сонной артерии до 75%, стеноз правой подключичной артерии до 50%), поражением сосудов верхних конечностей (стеноз проксимального отдела правой подключичной артерии до 50%; проксимального отдела левой подключичной артерии до 50%), поражением аорты (аневризма восходящего отдела аорты), поражением нижней брыжеечной артерии (до 50%), высокая активность. Осложнение: анемия хронического заболевания средней степени тяжести. Белково-энергетическая недостаточность 1–2-й степени. *Сопутствующий:* билиарный сладж.

Таблица 4. Электрофоретическое разделение белков сыворотки

Показатель, г/л	Значение (на 31.03.2022)	Норма
Гамма-глобулин	20,35	8,00–13,50
Бета-2-глобулин	6,09	2,30–4,70
Бета-1-глобулин	5,17	3,40–5,20
Альбумин	28,3	40,2–47,6
Альфа-1-глобулин	6,4	2,10–3,50
Альфа-2-глобулин	10,79	5,10–8,50

Таблица 5. Уровень провоспалительных маркеров в динамике

Показатель	Значение	
	на 28.03.2022	на 06.04.2022
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,65	11
Тромбоциты, $\times 10^9$ /мкл	641	711
Ферритин, мкг/л	399,5	497
СРБ, мг/л	129,2	115
СОЭ, мм/ч	102	120

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок



Пациентке, учитывая высокую активность заболевания, по рекомендации ревматолога назначено лечение: метилпреднизолон в дозе 48 мг/сут в 3 приема с 6:00 до 12:00 (6:00 – 16 мг, 08:00 – 16 мг, 10:00 – 16 мг) в течение месяца. Далее осмотр ревматолога с целью снижения дозы метилпреднизолона, прием препаратов кальция и витамина D₃, пантопразола, с учетом высокого риска развития ишемических осложнений – ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг/сут; после стихания лабораторной активности – консультация сосудистого хирурга. Пациентке также рекомендовали консультацию ревматолога в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где был подтвержден диагноз и продолжено дальнейшее наблюдение.

В настоящее время пациентка принимает метилпреднизолон в дозе 8 мг постоянно под контролем уровня С-реактивного белка, интерлейкин-6, азатиоприн 50 мг 3 раза в сутки под контролем общего и биохимического анализов крови, препараты кальция и витамина D₃, ацетилсалициловую кислоту 100 мг. На фоне лечения отмечает значительное улучшение общего самочувствия, произошла нормализация температуры тела, регресс явлений очаговой алопеции. С момента установки диагноза АТ и начала лечения перестала терять массу тела. В течение года масса тела увеличилась на 16 кг. Менструальный цикл нормализовался. С момента начала лечения и по настоящее время эпизодов головокружения, потери сознания не отмечает.

Положительная динамика отмечается и по лабораторным данным: нормализация уровня провоспалительных маркеров (скорость оседания эритроцитов 3 мм/ч, С-реактивный белок 3,22 мг/л), повышение Hb с 95 до 131 г/л, снижение уровня тромбоцитов с 645 до 329 × 10⁹, повышение уровня железа с 2,1 до 12,8 ммоль/л.

Обсуждение

Представленное наблюдение демонстрирует сложности установления диагноза неспецифического артериита и причины тотального эрозивного колита у молодой женщины 21 года. Особенность данного клинического случая – манифестация АТ после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Артериит Такаясу относится к редким идиопатическим заболеваниям иммунной системы, поражающим аорту и ее ветви. АТ обычно диагностируется у молодых женщин на втором и третьем десятилетиях жизни (82,9–97,0%) [11, 12]. При этом недавние исследования, проведенные в различных популяциях, показывают, что доля пациентов в возрасте старше 40 лет в начале заболевания варьирует от 9 до 32%

[13–15]. Этот факт нашел отражение в обновленных критериях диагноза АТ согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (англ. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) от 8 ноября 2022 г. [16].

Ранее уже высказывались предположения о связи между аутоиммунными заболеваниями и вирусными инфекциями, в том числе инфекцией SARS-CoV-2 [17, 18], несмотря на то что патогенетический механизм недостаточно ясен. Согласно этим данным и растущему количеству описанных случаев АТ, ассоциированного с SARS-CoV-2 [19–22], можно выдвинуть гипотезу о наличии связи между инфекцией SARS-CoV-2 и васкулитом.

В аутоиммунный патологический процесс при АТ вовлекаются устья и проксимальные отделы аорты и крупных сосудов. Воспалительный процесс первоначально вызывает утолщение артериальной стенки с интенсивными периваскулярными инфильтратами, что может привести к фиброзу, стенозу, артериальной окклюзии или деструкции эластического каркаса с формированием аневризм [23].

По данным ангиографического исследования выделяют 5 типов заболевания в зависимости от локализации сосудистого поражения [24]. АТ может носить различные клинические «маски» в зависимости от характера и локализации патологического процесса, что создает сложности при установке диагноза. Однако в литературе редко сообщается об ишемии кишечника как о первом проявлении АТ [10]. Вместе с тем в недавнем исследовании A.Mirouse и соавт. [25] в когорте из 318 пациентов с АТ брыжеечная ишемия оказалась одной из основных причин смерти (25%).

В основе поражения кишечника при АТ лежит хроническая мезентериальная ишемия, которая вызывает обратимые или необратимые повреждения. К обратимым относят колопатию, проявляющуюся отеком и субэпителиальными кровоизлияниями, и колит – как следующую стадию патологического процесса с изъязвлениями слизистой оболочки [26]. У нашей пациентки наблюдался гемодинамически незначимый стеноз нижней брыжеечной артерии (50%), поэтому поражение слизистой оболочки толстой кишки носило обратимый характер.

В качестве клинических проявлений АТ обычно отмечают боль и слабость в конечностях, хромоту, повышение артериального давления,



значимую разницу (более 10 мм рт. ст.) показателей артериального давления на правой и левой конечностях, а также некоторые системные симптомы, включая слабость, лихорадку, потерю веса, артралгию и миалгию [27]. Очаговая алопеция – очень характерный признак АТ, его появление у молодых женщин должен настораживать в отношении данного диагноза [28]. В представленном клиническом наблюдении одной из первых жалоб пациентки было выпадение волос. Обморок также считается характерным симптомом [29] при гемодинамически значимом стенозе сонных артерий, что описано и в нашем случае.

Клинические проявления хронической мезентериальной ишемии при АТ носят неспецифический характер. Пациенты предъявляют жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул, иногда регистрируется значительная потеря массы тела [30, 31], что отмечается и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта [32]. Систолический шум в эпигастральной области служит единственным, но не частым, специфическим симптомом [33].

У описанной нами пациентки имелись характерные вышеуказанные признаки – метеоризм, неустойчивый стул, значительная потеря массы тела (13 кг) и обратимая колопатия. При этом изменения стенки кишки локализовались преимущественно в сигмовидной кишке (утолщение стенки сигмовидной кишки на протяжении 60 мм по данным КТ-энтерографии). Сегментарность в данном случае в сочетании со стенозом нижней брыжеечной артерии говорит об ишемическом характере поражения. По данным литературы, поражение брыжеечной артерии при АТ происходит в 11–28% случаев [34] и проявляется дискомфортом в животе, вздутием [35].

АТ также может носить клиническую маску ВЗК [36]. Одни авторы рассматривают АТ как внекишечное проявление ВЗК [37, 38] и описывают случаи, когда диагноз ВЗК предшествовал манифестации АТ [29, 39, 40]. Действительно, у пациентов с ВЗК могут возникать различные типы васкулита, включая кожный и васкулит, ассоциированный с ANCA, но васкулит крупных сосудов (главным образом АТ), по мнению авторов [39], наиболее распространен. Некоторые исследователи считают, что АТ может сочетаться с болезнью Крона и язвенным колитом [41, 42]. При этом пациенты с коморбидностью АТ и ВЗК имеют уникальные эндоскопические фенотипы со специфическими проявлениями воспаления в кишечнике [43, 44]. В недавней публикации, описывающей эволюцию воспаления толстой

кишки у пациента с АТ и ВЗК в течение 10-летнего наблюдения, показано, что воспаление толстой кишки первоначально было прерывистым и более выраженным в проксимальном отделе, чем в остальной ее части [44], что может быть отличительной характеристикой фенотипа ВЗК у пациентов с АТ и ВЗК. При этом атипичные результаты колоноскопии у пациентов с ВЗК, выявленные при первичном осмотре, постепенно менялись и в конечном итоге напоминали типичную эндоскопическую картину язвенного колита. Это подтверждается и предыдущими исследованиями [43]. Следовательно, случаи ВЗК, характеризующиеся атипичным распространением воспаления толстой кишки, сопровождающегося необъяснимой лихорадкой и усилением воспалительной реакции, необходимо дифференцировать с АТ.

В нашем наблюдении диагноз ВЗК все же стал диагнозом исключения, а не оверлап-синдромом АТ с ВЗК. Приема месалазина в дозе 4 г в течение 1 месяца оказалось достаточно для купирования основных кишечных симптомов. При поступлении в наш центр пациентка уже не принимала месалазин. При обследовании нами не было выявлено органической патологии толстой кишки. И в ранее выполненном гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки с эрозивно-язвенным поражением нет патогномичных признаков ВЗК.

Правильная диагностика, раннее распознавание и адекватная терапия очень важны для предотвращения тяжелых осложнений АТ.

Лечение АТ основано на применении глюкокортикостероидов. В отношении остановки прогрессирования заболевания и устранения его воспалительной активности эффективны и другие иммунодепрессанты: метотрексат, микофенолата мофетил, лефлуномид, азатиоприн или циклофосфамид. При рефрактерном или рецидивирующем заболевании может быть применена генно-инженерная биологическая терапия [45]. Дополнительно к иммуносупрессивной терапии проводится антигипертензивная и антиагрегантная терапия [46]. При наличии стеноза и окклюзии сосудов рассматриваются методы эндоваскулярной реваскуляризации: от шунтирования до эндартерэктомии и чрескожной транслюминальной ангиопластики с установкой стента. Однако АТ ассоциируется с высокой частотой неудач, связанных с хирургическими и эндоваскулярными процедурами, особенно если эти процедуры проводятся во время воспалительной фазы заболевания [47].



Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует редкую причину возникновения эрозивно-язвенных изменений в толстой кишке в виде дебюта АТ с развитием брыжеечной ишемии. Учитывая

все большее распространение АТ в мире, особенно после пандемии новой коронавирусной инфекции, необходимо включать данную редкую причину желудочно-кишечного васкулита в дифференциально-диагностический поиск. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.Э. Ахмедова – курация пациентки после выписки из стационара, анализ и интерпретация клинических данных, концепция и дизайн статьи, написание текста; Н.А. Фадеева – совместные обходы в период стационарного обследования и лечения пациентки, концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.С. Филина – лечение пациентки, получение и анализ данных лабораторно-инструментальных исследований, редактирование текста; И.Д. Лоранская – совместные обходы в период стационарного обследования и лечения пациентки, 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.

Список литературы / References

- Serra R, Butrico L, Fugetto F, Chibireva MD, Malva A, De Caridi G, Massara M, Barbeta A, Cannistrà M, de Franciscis S. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016;35:210–225. doi: 10.1016/j.avsg.2016.02.011.
- Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl.* 1992;7:48–54. doi: 10.1007/BF01744544.
- Japan Intractable Disease Information Center. Takayasu arteritis [Internet]. 2020 Mar. Japanese. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/141>.
- el-Reshaid K, Varro J, al-Duwairi Q, Anim JT. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg.* 1995;98(5):299–305.
- Dreyer L, Fauruschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu's arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S40–42.
- Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegria JJ, Hernández-Rodríguez J. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S11–18.
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):1008–1011. doi: 10.1093/rheumatology/kep153.
- Суванов БС, Шалин ВВ, Вирясова АА, Теричев АЕ, Вирясов ДВ, Бабушкин ИО, Уфаева ТВ, Тюрина ОА. Артериит Такаясу – актуальная проблема современной ревматологии (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(1):5–14. doi: 10.20333/25000136-2022-1-5-14. [Suvanov BS, Shalin VV, Viryasova AA, Terichev AE, Viryasov DV, Babushkin IO, Ufaeva TV, Tyurina OA. [Takayasu's arteritis: a relevant problem in modern rheumatology (a literature review)]. *Siberian Medical Review.* 2022;(1):5–14. Russian. doi: 10.20333/25000136-2022-1-5-14.]
- Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(5):541–546. doi: 10.1007/s10067-012-2149-3.
- Misra DP, Krishnan N, Gochhait D, Emmanuel D, Negi VS. Takayasu arteritis (TA) first presenting with intestinal ischemia: a case report and review of gastrointestinal tract involvement (ischemic and non-ischemic) associated with TA. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):169–175. doi: 10.1007/s00296-016-3600-6.
- de Souza AW, de Carvalho JF. Diagnostic and classification criteria of Takayasu arteritis. *J Autoimmun.* 2014;48–49:79–83. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.012.
- Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, Incidence, and Disease Characteristics of Takayasu Arteritis by Ethnic Background: Data From a Large, Population-Based Cohort Resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(2):278–285. doi: 10.1002/acr.22931.
- Arnaud L, Haroche J, Limal N, Toledano D, Gambotti L, Chalumeau NC, Boutin DLTH, Cacoub P, Cluzel P, Koskas F, Kieffer E, Piette JC, Amoura Z. Takayasu arteritis in France: a single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(1):1–17. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c8a0a3.
- Karageorgaki ZT, Bertsias GK, Mavragani CP, Kritikos HD, Spyropoulou-Vlachou M, Drosos AA, Boumpas DT, Moutsopoulos HM. Takayasu arteritis: epidemiological, clinical, and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(1 Suppl 52):S33–39.
- Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S9–15.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A, Craven A, Khalid S, Hutchings A, Danda D, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1654–1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482.
- Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2019;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762.
- Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695.
- Spampinato S, Di Marco M, Mammolito L, Scarfia A, Valastro M, Di Mauro S, Bosco G, Purrello F, Piro S. Is COVID-19 All That Glitters? *J Clin Med.* 2023;12(7):2552. doi: 10.3390/jcm12072552.
- Mendes JL, Venade G, Manuel P, Costa Matos L, Nascimento E. Virus and Autoimmunity: Can SARS-CoV-2 Trigger Large Vessel Vasculitis? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2022;9(8):003486. doi: 10.12890/2022_003486.



21. Guliyeva V. 69 Large vessel vasculitis occurring after COVID-19 infection: 2 Takayasu cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(Suppl 2):keac496.065. doi: 10.1093/rheumatology/keac496.065.
22. Salman R, Masand P, Huisman TAGM, Pereira M, Kearney DL, Guillerman RP, Jadhav S. A Novel Large-Vessel Arteritis in SARS-CoV-2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(1):e200535. doi: 10.1148/ryct.2020200535.
23. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boisson H, Brouwer E, Cassie R, Cid MC, Dasgupta B, Dejaco C, Hatemi G, Hollinger N, Mahr A, Mollan SP, Mukhtyar C, Ponte C, Salvarani C, Sivakumar R, Tian X, Tomasson G, Turesson C, Schmidt W, Villiger PM, Watts R, Young C, Luqmani RA. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.
24. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S155–163. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6.
25. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, Lambert M, Mekinian A, Ferfar Y, Kahn JE, Benhamou Y, Chiche L, Koskas F, Cluzel P, Hachulla E, Mesas E, Acoub P, Mirault T, Resche-Rigon M, Saadoun D; French Takayasu network. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun*. 2019;96:35–39. doi: 10.1016/j.jaut.2018.08.001.
26. Репникова ВВ, Штарк АЭ. Эрозивно-язвенный вариант хронической ишемической болезни органов пищеварения. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(1):100–105. [Repnikova RV, Shtark AE. [Erosive ulcerative intestinal ischemia]. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(1):100–105. Russian.]
27. Natraj Setty HS, Vijaykumar JR, Nagesh CM, Patil SS, Jadav S, Raghu TR, Manjunath CN. Takayasu's arteritis – a comprehensive review. *J Rare Dis Res & Treat*. 2017;2(2):63–68. doi: 10.29245/2572-9411/2017/2.1048.
28. Irfan M, Rehman MH, Assamullah, Ullah H, Toru HK. A rare case study, Takayasu's arteritis presentation with alopecia areata. *The Stetho*. 2021;2(9). Retrieved from <https://thestetho.com/index.php/ts/article/view/39>.
29. de Almeida Martins C, Caon AER, Facanali CBG, Sobrado CW, Nahas SC, Pereira RMR, Margalit-Yehuda R, Kopylov U, Queiroz NSF. Coexistence of Takayasu's Arteritis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract*. 2021;2021:8831867. doi: 10.1155/2021/8831867.
30. Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S149–154. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88784-5.
31. Skeik N, Hyde JR, Olson SL, Thaler CM, Abuatiyeh W, Ahmed AK, Lyon DR, Witt DR, Garberich R, Sullivan T. Nonatherosclerotic Abdominal Vasculopathies. *Ann Vasc Surg*. 2019;60:128–146. doi: 10.1016/j.avsg.2019.04.004.
32. Daryani NE, Habibi AN, Bashashati M, Keramati MR, Rafiee MJ, Ajdarkosh H, Azmi M. Takayasu's arteritis associated with Crohn's disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:87. doi: 10.1186/1752-1947-2-87.
33. Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sweetser SR, Melton LJ 3rd, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. A population-based study of incidence, risk factors, clinical spectrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):731–738.e1–6; quiz e41. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.061.
34. Sharma S, Gupta A. Visceral Artery Interventions in Takayasu's Arteritis. *Semin Intervent Radiol*. 2009;26(3):233–244. doi: 10.1055/s-0029-1225668.
35. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z, Hou X. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–923. doi: 10.14309/ajg.0000000000000664.
36. Александров СС, Редников АА, Доманин АА, Александров СА. О многообразии клинических проявлений болезни Такаюсу. Верхневолжский медицинский журнал. 2013;11(1):9–14. [Alexandrov SS, Rednikov AA, Domanin AA, Alexandrov SA. [The diversity of the clinical manifestations of Takayasu's disease]. *Upper Volga Medical Journal*. 2013;11(1):9–14. Russian.]
37. Хруцкая МС, Панкратова ЮЮ, Семеняко СВ, Парфененко ТВ. Язвенный колит с внекишечными проявлениями. Лечебное дело. 2016;48(2):74–78. [Khurtskaya MS, Pankratova YY, Semenyako SV, Parfenenko TV. [Ulcerative colitis with extraintestinal manifestations]. *Lechebnoe delo [Medical Care]*. 2016;48(2):74–78. Russian.]
38. Enç F, Yorulmaz E, Pehlivanoğlu V, Tuncer I, Kiziltaş S, Erbağcıci A. Takayasu's arteritis in a case diagnosed as Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol*. 2007;18(4):250–253.
39. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):51–56. doi: 10.1097/BOR.0000000000000343.
40. Sy A, Khalidi N, Dehghan N, Barra L, Carrette S, Cuthbertson D, Hoffman GS, Koenig CL, Langford CA, McAlear C, Moreland L, Monach PA, Seo P, Specks U, Sreih A, Ytterberg SR, Van Assche G, Merkel PA, Pagnoux C; Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):475–482. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006.
41. Хлынова ОВ, Туев АВ, Василец ЛМ, Кузнецова ЕС. Заболевания сердечно-сосудистой системы и воспалительные заболевания кишечника: коморбидность или полиморбидность? Пермский медицинский журнал. 2017;34(2):94–102. doi: 10.17816/pmj34294-102. [Khlynova OV, Tuev AV, Vasilets LM, Kuznetsova ES. [Cardiovascular and inflammatory bowel diseases: comorbidity or polymorbidity?]. *Perm Medical Journal*. 2017;34(2):94–102. Russian. doi: 10.17816/pmj34294-102.]
42. Rellecke P, Strauer BE. Kardiovaskuläre Manifestationen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen [Chronic inflammatory bowel disease and cardiovascular complications]. *Med Klin (Munich)*. 2006;101 Suppl 1: 56–60. German.
43. Akiyama S, Fujii T, Matsuoka K, Yusuke E, Negi M, Takenaka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Isobe M, Watanabe M. Endoscopic features and genetic background of inflammatory bowel disease complicated with Takayasu arteritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(5):1011–1017. doi: 10.1111/jgh.13640.
44. Wada A, Higashiyama M, Hirata D, Ito S, Tanemoto R, Nishii S, Mizoguchi A, Inaba K, Sugihara N, Hanawa Y, Horiuchi K, Akita Y, Narimatsu K, Komoto S, Tomita K, Hokari R. Changes in Colonic Inflammation Related with Takayasu Arteritis during a 10-year Observation Period. *Intern Med*. 2022;61(4):475–480. doi: 10.2169/internalmedicine.7287-21.
45. Samson M, Espígol-Frigolé G, Terrades-García N, Prieto-González S, Corbera-Bellalta M, Alba-Rovira R, Hernández-Rodríguez J, Audia S, Bonnotte B, Cid MC. Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. *Eur J Intern Med*. 2018;50:12–19. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.003.
46. Гончарова НС, Самохвалова МВ, Пахомов АВ, Зверев ДА, Моисеева ОМ. Артериит Такаюсу. Обзор литературы. Артериальная гипертензия. 2013;19(6):478–486. doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-478-476. [Goncharova NS, Samokhvalova MV, Pakhomov AV, Zverev DA, Moiseeva OM. [Takayasu arteritis: a review]. *Arterial Hypertension*. 2013;19(6):478–486. Russian. doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-478-476.]
47. Park HS, Do YS, Park KB, Kim DK, Choo SW, Shin SW, Cho SK, Hyun D, Choo IW. Long term results of endovascular treatment in renal arterial stenosis from Takayasu arteritis: angioplasty versus stent placement. *Eur J Radiol*. 2013;82(11):1913–1918. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.019.



Ischemic injury of colon mucosa as a first manifestation of Takayasu arteritis in a young female patient: challenges in the differential diagnosis

M.E. Akhmedova¹ • N.A. Fadeeva^{1,2,3} • D.S. Filina¹ • I.D. Loranskaya³

Takayasu arteritis (TA) is a type of chronic large vessel vasculitis, which most often affects the aorta and its main branches as a kind of destructive-productive segmental aortitis and subaortic panarteritis, with possible obliteration of their orifices. Clinical picture of TA may be different depending on the nature and localization of the pathological process.

We present a clinical case of ischemic injury of the colon mucosa in TA in a young (21 year old) female patient after she had a novel coronavirus infection (COVID-19). Due to ineffectiveness of out-patient treatment of ulcerative colitis, as well as complaints that were not meeting the diagnosis of ulcerative colitis, the patient was referred for additional examination and treatment modification in inpatient settings. Taking into account her diarrheal syndrome at the disease onset, the ileocolonoscopy results (rectal and colonic erosions), the results of histological examination (diffuse leukocytic infiltration of the mucosa, lymphoid infiltration of submucosa of the colon), elevation of proinflammatory markers, involvement of the inferior mesenteric artery at ultrasound dopplerography, the differential diagnosis was made between the TA overlap syndrome with inflammatory bowel diseases and TA-associated

ischemic colitis. The assessment results made it possible to exclude inflammatory bowel diseases, to establish the diagnosis of TA and to consider colonic mucosa abnormalities as ischemic with underlying disease.

The clinical case described is a rare event of intestinal ischemia as a first TA manifestation. Given the increasing worldwide prevalence of TA, especially after the new coronavirus infection pandemic, it is necessary to include this rare cause of gastrointestinal vasculitis to the differential diagnostic search, since mesenteric ischemia is one of the main causes of death in AT patients.

Key words: Takayasu arteritis, ulcerative colitis, ischemic colitis, mesenteric ischemia, COVID-19

For citation: Akhmedova ME, Fadeeva NA, Filina DS, Loranskaya ID. Ischemic injury of colon mucosa as a first manifestation of Takayasu arteritis in a young female patient: challenges in the differential diagnosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(6):355–364. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-038.

Received 19 October 2023; revised 10 November 2023; accepted 20 November 2023; published online 5 December 2023

Informed consent statement

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

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

M.E. Akhmedova, the patient follow-up after her discharge from the hospital, analysis and interpretation of the clinical data, the paper concept and design, text writing; N.A. Fadeeva, inpatient assessment and management, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.S. Filina, the patient management, collection and analysis of laboratory and instrumental data, text editing; I.D. Loranskaya, inpatient assessment and management, text editing, 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.

Maina E. Akhmedova – Head of Admission Department; Gastroenterologist, Department of Gastroenterology¹

✉ Ul. Novogireevskaya 1–1, Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: m.akhmedova@mknc.ru

Nina A. Fadeeva – MD, PhD, Head of Department of Gastroenterology, Senior Research Fellow, Department of Treatment of Inflammatory Bowel Diseases¹; Leading Specialist²; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Faculty of Therapy³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0524-2514>. E-mail: n.fadeeva@mknc.ru

Diana S. Filina – Gastroenterologist, Department of Gastroenterology¹. E-mail: d.filina@mknc.ru

Irina D. Loranskaya – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Gastroenterology, Faculty of Therapy³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>. E-mail: gastromapo@yandex.ru

¹The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; ul. Novogireevskaya 1–1, Moscow, 111123, Russian Federation

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management; ul. Sharikopodshipnikovskaya 9, Moscow, 115088, Russian Federation

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

