



Оригинальная статья

# Низкая чувствительность циркулирующего хромогранина А в диагностике инсулиномы: результаты одноцентрового исследования

Юкина М.Ю.<sup>1</sup> • Трошина Е.А.<sup>1</sup> • Нуралиева Н.Ф.<sup>1</sup> • Реброва О.Ю.<sup>1,2</sup> • Никанкина Л.В.<sup>1</sup> • Мокрышева Н.Г.<sup>1</sup>

**Юкина Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, зав. отделением терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>  
✉ 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.  
E-mail: [Yukina.Marina@endocrincentr.ru](mailto:Yukina.Marina@endocrincentr.ru)

**Трошина Екатерина Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института клинической эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>.  
E-mail: [Troshina.Ekaterina@endocrincentr.ru](mailto:Troshina.Ekaterina@endocrincentr.ru)

**Нуралиева Нурана Фейзуллаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>.  
E-mail: [Nuralieva.Nurana@endocrincentr.ru](mailto:Nuralieva.Nurana@endocrincentr.ru)

**Реброва Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, профессор Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>.  
E-mail: [o.yu.rebrova@gmail.com](mailto:o.yu.rebrova@gmail.com)

**Никанкина Лариса Вячеславовна** – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>.  
E-mail: [Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru](mailto:Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru)

**Мокрышева Наталья Георгиевна** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>.  
E-mail: [mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru](mailto:mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru)

**Обоснование.** Инсулинома – нейроэндокринная опухоль (НЭО), основным клиническим признаком которой является гипогликемический синдром. Вследствие неспецифичности симптомов гипогликемии диагноз инсулиномы в большинстве случаев устанавливается несвоевременно. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению НЭО предлагают в качестве диагностического теста определять универсальный циркулирующий маркер всех НЭО – уровень хромогранина А (ХгА). При этом данные литературы о чувствительности и специфичности ХгА в диагностике инсулиномы противоречивы.

**Цель** – оценить эффективность исследования ХгА в диагностике инсулиномы.

**Материал и методы.** В период с 2016 по 2022 г. проведены одномоментное сравнительное и проспективное несравнительное исследование. На первом этапе у 120 пациентов с подозрением на недиабетическую гипогликемию исследовали сывороточный ХгА, выполнено сравнение групп больных с установленным диагнозом инсулиномы (n = 87) и без инсулиномы (n = 33). На втором этапе у пациентов с инсулиномой через 6 [4; 7] месяцев после операции повторно исследовали ХгА. Уровень ХгА до и после операции проанализирован у 74 больных (пациенты с рецидивом недиабетической гипогликемии исключены из анализа).

**Результаты.** У обследованных без инсулиномы уровень ХгА составил: медиана 0,7 [0,5; 1,1], (минимальное и максимальное значения: 0,1; 2,0) нмоль/л и, с учетом поправки Бонферрони, значимо не отличался от аналогичного показателя пациентов с инсулиномой до оперативного лечения – 1,0 [0,7; 1,4], (0,1; 8,5) нмоль/л (p = 0,045). Концентрация ХгА у пациентов с инсулиномой после операции составила 0,9 [0,7; 1,2], (0; 1,9) нмоль/л и значимо отличалась от соответствующего показателя до операции (p = 0,012,

критерий Вилкоксона). У пациентов с инсулиномой до оперативного лечения повышение ХгА относительно общепринятого референсного диапазона (> 2 нмоль/л) зафиксировано в 11,5% (n = 10) случаев, медиана была 2,5 [2,3; 4,1], (2,3; 8,5) нмоль/л. Статистически значимых связей ХгА с локализацией, числом опухолей, их размером и степенью злокачественности, показателями инсулина и проинсулина, длительностью голодания не установлено. Чувствительность и специфичность определения ХгА составили 12% (95% доверительный интервал (ДИ) 6–20) и 100% (95% ДИ 97–100) соответственно, прогностическая ценность положительного результата – 100% (95% ДИ 69–100), прогностическая ценность отрицательного результата – 30% (95% ДИ 28–32).

**Заключение.** Исследование ХгА в качестве диагностического теста имеет высокую специфичность и прогностическую ценность положительного результата, однако неопределенность показателя прогностической ценности отрицательного результата неприемлемо высока. Требуется проведение специального исследования для уточнения операционных характеристик ХгА в отношении инсулиномы.

**Ключевые слова:** инсулинома, хромогранин А, диагностическая эффективность, опухолевый маркер

**Для цитирования:** Юкина МЮ, Трошина ЕА, Нуралиева НФ, Реброва ОЮ, Никанкина ЛВ, Мокрышева НГ. Низкая чувствительность циркулирующего хромогранина А в диагностике инсулиномы: результаты одноцентрового исследования. Альманах клинической медицины. 2024;52(5): 259–268. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-027

Поступила 04.08.2024; доработана 01.10.2024; принята к публикации 06.10.2024; опубликована онлайн 24.10.2024

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

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

**И**нсулинома – нейроэндокринная опухоль (НЭО), происходящая из  $\beta$ -клеток панкреатических островков, продуцирующая гормоны инсулин, С-пептид и проинсулин. Клинически опухоль проявляется гипогликемическим синдромом, который необходимо дифференцировать от других причин недиабетических гипогликемий (НДГ). При этом гипогликемия может быть симптомом и других образований, например опухолей, продуцирующих инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2), но наиболее часто это признак именно инсулиномы [1].

Как лабораторная, так и визуализирующая диагностика инсулиномы весьма сложна. На первом этапе следует провести пробу с голоданием длительностью до 72 часов. При подтверждении гиперинсулинемической гипогликемии (инсулин более 3 мЕд/мл, С-пептид более 0,6 пг/мл) инициируется визуализирующая диагностика [2]. Поскольку инсулинома имеет сходную структуру с тканью поджелудочной железы (ПЖ), для ее обнаружения может потребоваться несколько инструментальных методов, в том числе инвазивных, сопряженных с лучевой нагрузкой и высокими финансовыми затратами. Кроме того, схожие лабораторные показатели могут регистрироваться и при других причинах НДГ, которые также следует дифференцировать. Таким образом, очевидна необходимость дополнительного лабораторного маркера инсулин-секретирующего нейроэндокринного новообразования, не требующего проведения технически сложных тестов. Особенно это важно после удаления инсулиномы для подтверждения радикальности лечения и выявления рецидива заболевания.

Исследование хромогранина А (ХгА) длительное время используется в диагностике НЭО. Циркулирующий ХгА считается универсальным маркером НЭО, как функционирующих, так и нефункционирующих. ХгА представляет собой гидрофильный кислый гликопротеин, присутствующий в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток. ХгА может определяться как в сыворотке, так и в плазме [3, 4].

Российские клинические рекомендации по НЭО 2022 г. предписывают исследовать ХгА и для диагностики инсулиномы<sup>1</sup>. По мнению А. Nakano и соавт., особенно важно определять уровень ХгА при подозрении на рецидив заболевания или метастазирование [5]. При этом результаты многочисленных исследований свидетельствуют об относительно низкой диагностической эффективности определения

ХгА при инсулиноме, прежде всего в сравнении с другими НЭО; чувствительность метода, по данным разных авторов, составляет от 78,6 до 100% [6–11]. В частности, Н. Long и соавт. показали, что уровень ХгА при инсулиноме значительно ниже, чем при прочих панкреатических НЭО [7]. При иммуногистохимическом исследовании ткани инсулиномы окрашиваются на ХгА в существенно меньшей степени по сравнению с прочими панкреатическими НЭО [12].

Не менее важной проблемой видится анализ влияния преаналитических факторов на величину определяемого уровня ХгА. Так, возможность получения ложных результатов при некоторых заболеваниях, лечении программным гемодиализом, приеме ингибиторов протонной помпы, глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах, терапии аналогами соматостатина хорошо известна и должна учитываться при интерпретации данных [13–16]. Опубликованы противоречивые данные относительно необходимости определения ХгА строго после ночного голодания [17, 18]. Это может иметь принципиальное значение для пациентов с инсулиномой, забор крови у которых после полноценного ночного голодания (не менее 8 часов) зачастую бывает невозможным в связи с частыми гипогликемиями.

Цель настоящей работы – оценить эффективность исследования ХгА при диагностике инсулиномы.

## Материал и методы

Исследование выполнено на базе отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с 2016 по 2022 г.

Изучали популяцию пациентов с подозрением на НДГ. Критериями включения были мужской или женский пол; возраст 18 лет и старше; подозрение на НДГ (коды Международной классификации болезней (МКБ): E16.1–E16.2). Критерии исключения – беременность; период лактации; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния: декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая болезнь почек стадии 3b и более, легочная и печеночная недостаточность; лечение программным гемодиализом; прием ингибиторов протонной помпы, глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах; терапия аналогами соматостатина; любые другие опухоли, за исключением опухоли ПЖ; множественная опухоль ПЖ; рецидив



инсулиномы после хирургического лечения. Все критерии включения и исключения оценивали на основании данных медицинской документации пациентов. Выборку из изучаемой популяции формировали сплошным способом.

У пациентов с подозрением на НДГ (коды МКБ: E16.1–E16.2) выполнено исследование ХгА и проведена проба с голоданием. По результатам пробы с голоданием у части больных исключена НДГ, остальным проведено дополнительное лабораторно-инструментальное обследование для установления заключительного диагноза. Инсулиному диагностировали в соответствии с критериями клинических рекомендаций Endocrine Society по НДГ [2], а также российских клинических рекомендаций по НЭО<sup>1</sup> на основании выявления гиперинсулинемической гипогликемии в ходе лабораторного обследования и подтверждения наличия опухоли ПЖ при помощи как минимум 2 инструментальных методов диагностики. Далее участников исследования разделили на 2 группы: 1) с инсулиномой; 2) с гипогликемией неопухолевого генеза или исключенной НДГ. Проведено одномоментное сравнительное исследование этих групп.

У пациентов с инсулиномой с положительным исходом операции клинико-лабораторные и инструментальные признаки рецидива инсулиномы устанавливали при наличии гиперинсулинемической гипогликемии в сочетании со структурными изменениями ПЖ. При этом положительным исходом хирургического лечения считали ремиссию гипогликемического синдрома в раннем послеоперационном периоде. В качестве структурных изменений ПЖ, подтверждающих рецидив / персистенцию инсулиномы, рассматривали как новообразования в месте резекции, так и новообразования другой локализации в рамках первично-множественного поражения.

Пациенты с инсулиномой, у которых исследовали ХгА до операции, приглашены для повторного исследования ХгА через 6 [4; 7] месяцев после операции. Далее проведен сравнительный анализ уровня ХгА до и после операции (пациенты с рецидивом НДГ исключены из анализа) – проспективное несравнительное исследование.

Все лабораторные исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Всем пациентам проводили тест с голоданием (максимально до 72 часов). При завершении пробы исследовали уровни глюкозы, инсулина, С-пептида

и проинсулина сыворотки крови. Анализ крови на глюкозу выполняли на анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США). Уровни инсулина и С-пептида определяли методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария), уровень проинсулина – методом иммуноферментного анализа (Quantikine, RD Systems, США).

Забор крови на ХгА всем участникам исследования производили в утренние часы, через 8–12 часов голодания или после сокращенного периода голодания в случае частых эпизодов гипогликемий, когда профилактика гипогликемий достигалась за счет частого питания, в вакуумные пробирки с инертным гелем из кубитальной вены. Полученные пробы центрифугировали не позднее чем через 15 минут после взятия с использованием центрифуги Eppendorf 5810R (Eppendorf, ФРГ) при температуре 4 °С на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Исследование ХгА проводили в сыворотке иммуноферментным методом (Diasource, Бельгия, кат. номер КАРЕРКТ812) согласно инструкции к набору<sup>1</sup>. Референсный интервал составлял ≤ 2 нмоль/л. У 74 пациентов с инсулиномой забор крови на ХгА осуществляли дважды: до и через 6 [4,0; 7,0] месяцев после оперативного лечения.

Диагноз инсулиномы подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований в 100% случаев. На основании изучения медицинской документации проанализированы число, локализация, максимальный размер и степень злокачественности опухолей (степень дифференцировки Grade). Число митозов рассчитывали на 10 полей зрения с объективом 40×/0,65.

Пациентам с гиперинсулинемическим вариантом НДГ выполняли визуализирующие исследования с целью поиска инсулин-продуцирующей опухоли (референсные тесты, минимум 2): компьютерную томографию с контрастным усилением и/или магнитно-резонансную томографию (при необходимости с контрастным усилением) и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Некоторым пациентам визуализирующее исследование выполнено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России до проведения пробы с голоданием на амбулаторном этапе и повторно в ходе исследования не проводилось.

Пациентам с гипоинсулинемическим вариантом НДГ выполняли исследование ИФР1<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Для ИФР2-продуцирующих опухолей характерно снижение уровня ИФР1 менее 100 нг/мл за счет его супрессии высоким уровнем ИФР2 и проИФР2.

в анализе крови после ночного голодания для исключения ИФР-продуцирующих опухолей (для визуализации опухоли в подозрительных случаях пациентов направляли на позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой) и соматотропной недостаточности; кортизола и адренокортикотропного гормона крови утром для исключения надпочечниковой недостаточности (при необходимости выполняли пробу с инсулиновой гипогликемией). Исключали также тяжелую органную патологию: печеночную недостаточность (на основании исследования аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка крови), почечную недостаточность (на основании нормального уровня креатинина крови).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи пакета STATISTICA v. 13 (TIBCO, США) и StatXact v.8 (Cytel Studio, Inc., США). Для количественных признаков указывали медиану и интерквартильный интервал, а также минимальное и максимальное значения (Me [Q1; Q3], (min; max)). Для выявления связи между количественными показателями использовали оценку коэффициента

корреляции Спирмена, для сравнения групп – критерии Манна – Уитни (U-тест), хи-квадрат, Фримена – Холтона, Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (протокол № 1 от 27.01.2016). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

В группу инсулиномы включено 87 пациентов, в группу без инсулиномы – 33 пациента. В группе без инсулиномы НДГ не подтвердилась у 25 пациентов, у прочих 8 пациентов диагностированы артериальная гипогликемия (n = 8), инсулиновый аутоиммунный синдром (n = 2), надпочечниковая недостаточность (n = 2), врожденный гиперинсулинизм (n = 1). Как видно из данных табл. 1, группы сопоставимы по полу, возрасту, концентрации ХгА, различаются по длительности голодания.

**Таблица 1.** Характеристика групп пациентов

Показатель	Инсулинома (n = 87)	Нет инсулиномы (n = 33)	Значение p (U-тест*)
Женщины, абс. (%)	67 (77)	25 (76)	0,885, тест хи-квадрат
Возраст, годы	48 [38; 59], (19; 85)	43 [35; 52], (23; 71)	0,071
Степень дифференцировки инсулиномы, абс. (%)**:			
G1	29 (60,4)		
G2	17 (35,4)		
G3	2 (4,2)		
Размеры инсулиномы, мм	15 [12; 19], (6; 40)	–	–
Длительность голодания в ходе теста, часы	12 [5; 20], (1; 64)	72 [72; 72], (10; 72)	< 0,001
Длительность голодания перед забором крови, часы	3 [3; 6], (2; 8)	8 [8; 9], (8; 12)	< 0,001
ХгА, нмоль/л (PI ≤ 2 нмоль/л)	0,9 [0,6; 1,4], (0,1; 8,5)***	0,7 [0,5; 1,1], (0,1; 2,0)	0,045

G – Grade, степень дифференцировки опухоли, PI – референсный интервал, ХгА – хромогранин А

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли в группе либо в виде медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений (Me [Q1; Q3], (min; max))

\* P<sub>0</sub> = 0,01 (после применения поправки Бонферрони)

\*\* n = 48: данные иммуногистохимического исследования были доступны не для всех пациентов

\*\*\* До операции

**Таблица 2.** Характеристика больных с инсулиномой и повышенным показателем хромогранина А (n = 10)

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Возраст, лет	50	29	60	42	60	65	49	38	44	63
Пол	ж	м	м	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж
Уровень ХгА до операции, нмоль/л	8,5	2,4	2,5	6,8	4,1	2,3	2,3	2,3	3,2	2,5
Локализация инсулиномы в пределах ПЖ	Хвост	Тело	Хвост	Головка	Головка	Головка	Головка	Хвост	Головка	Хвост
Максимальный размер инсулиномы, мм	12	10	13	20	40	18	10	10	11	16
Степень дифференцировки опухоли, G	1	1	2	1	2	1	2	1	1	2
Уровень ХгА после операции, нмоль/л	1,3	1,9	0,7	1,7	0,5	1	1,4	1,6	1,7	0,9
Синдром МЭН1 (клинически или генетически установленный)	–	–	–	МЭН1 (ПГПТ с исходом в гипопаратиреоз после оперативного лечения)	–	–	–	–	МЭН1 (ПГПТ с исходом в гипопаратиреоз после оперативного лечения)	–

G – Grade, степень дифференцировки опухоли, ж – женский пол, м – мужской пол, МЭН1 – множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ПЖ – поджелудочная железа, ХгА – хромогранин А

**Таблица 3.** Корреляционный анализ концентрации хромогранина А и клинико-лабораторных показателей пациентов с инсулиномой (n = 87)

Показатель	Описательные статистики	r**, p***
Инсулин при завершении пробы с голоданием, мкЕд/мл	17,8 [10,2; 30,6], (3,1; 387,3)	r = 0,138 p = 0,202
Проинсулин при завершении пробы с голоданием, пмоль/л*	12,3 [6,9; 45,3], (5,0; 291,0)	r = 0,044 p = 0,773
C-пептид при завершении пробы с голоданием, нг/мл	3,0 [2,1; 5,0], (0,6; 15,6)	r = 0,167 p = 0,122
Длительность голодания в ходе теста, часы	12,0 [4,5; 20,0], (0,8; 64,0)	r = -0,053 p = 0,633
Длительность голодания перед забором крови, часы	8 [3; 8], (2; 8)	r = -0,047 p = 0,670
Размер инсулиномы, мм	15 [12; 19], (6; 40)	r = 0,112 p = 0,319
Возраст, годы	48 [38; 59], (19; 85)	r = 0,108 p = 0,065

Данные представлены в виде медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений (Me [Q1; Q3], (min; max))

\* n = 50: данные были доступны не для всех пациентов

\*\* Коэффициент корреляции Спирмена

\*\*\* P<sub>0</sub> = 0,007(после применения поправки Бонферрони)



**Таблица 4.** Предположительные факторы, которые могут быть ассоциированы с повышением хромогранина А (> 2 нмоль/л) при инсулиноме

Характеристика инсулиномы	ХгА > 2 нмоль/л	ХгА ≤ 2 нмоль/л	Значение р** (критерий Фримена – Холтона)
Локализация в ПЖ (n = 87):			
головка	5	24	0,446
тело	1	19	
хвост	4	34	
Степень дифференцировки (n = 48*):			
G1	3	26	0,695
G2	1	16	
G3	0	2	

n – количество пациентов, ПЖ – поджелудочная железа

\* Данные иммуногистохимического исследования были доступны не для всех пациентов

\*\* P<sub>0</sub> = 0,025 (после применения поправки Бонферрони)

Концентрация ХгА после операции, оцененная у 74 пациентов с инсулиномой, статистически значимо отличалась от соответствующего показателя до операции: 0,9 [0,7; 1,2], (0; 1,9) нмоль/л против 1,0 [0,7; 1,4], (0,1; 8,5) нмоль/л (p = 0,012, критерий Вилкоксона).

У пациентов с инсулиномой до операции повышенные (относительно референсного значения 2 нмоль/л) значения ХгА зафиксированы в 11,5% случаев (n = 10). Характеристика этих больных представлена в табл. 2.

С целью поиска факторов, связанных с повышением ХгА у пациентов с инсулиномой, проведен анализ его статистических связей с уровнем гормональных показателей в момент завершения

пробы, длительностью голодания в ходе теста и перед забором крови, максимальным размером опухоли (табл. 3), локализацией и степенью дифференцировки опухоли (табл. 4), однако какие-либо связи не обнаружены.

При применении принятого в лаборатории референсного порогового значения (2 нмоль/л) чувствительность и специфичность определения ХгА в диагностике инсулиномы составили 12% (95% доверительный интервал (ДИ) 6–20) и 100% (95% ДИ 89–100) соответственно, а прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР) – 100% (95% ДИ 69–100) и 30% (95% ДИ 28–32). Расчет операционных характеристик приведен в табл. 5.

**Таблица 5.** Кросс-табуляция заключительного диагноза и исследования хромогранина А при отрезной точке 2 нмоль/л

Концентрация ХгА	Заключительный диагноз, n		Всего, n
	инсулинома	нет инсулиномы	
Повышена (> 2 нмоль/л)	10	0	10
Не повышена (≤ 2 нмоль/л)	77	33	110
Всего, n	87	33	120

n – число пациентов, ХгА – хромогранин А



## Обсуждение

В Российской Федерации исследованию ХгА при инсулиноме посвящена единственная работа, однако результаты приведены для выборки с различными НЭО (68 участников) и число пациентов с инсулиномой не указано [19]<sup>1</sup>. Нами проведен анализ уровня маркера исключительно в когорте больных с инсулиномой без включения случаев с другими НЭО, в отличие от работы российских авторов.

В нашем исследовании уровень ХгА у пациентов с инсулиномой до оперативного лечения превышал референсные значения всего в 11,5% случаев, что соответствует некоторым данным литературы [6]. Показатель ХгА, значительно (более чем в 2 раза) превышающий верхнюю границу референсного интервала, в нашем исследовании выявлен всего у 3 пациентов из 10 (№ 1, 4, 5, см. табл. 2). Каких-либо особенностей у этих больных не отмечено, кроме того, что все женского пола.

Считается, что нормальный уровень или незначительное повышение ХгА в редких случаях обусловлены малыми размерами опухоли и ее, как правило, быстрым выявлением в связи с яркой клинической картиной [6, 13]. При этом, несмотря на то что ХгА или РНК данного гликопротеина практически всегда обнаруживается в клетках инсулиномы, уровень секреции ХгА в кровотоке незначителен [6]. Полагают, что ингибирование секреции ХгА происходит под действием высокого уровня инсулина [8]. Но в нашем исследовании не установлено значимой корреляции ХгА с уровнем инсулина и проинсулина при завершении пробы с голоданием, а также с длительностью теста у пациентов с инсулиномой. Как известно, в  $\beta$ -клетках ПЖ происходит процессинг ХгА до панкреастатина, который ингибирует глюкозозависимую секрецию инсулина, а также нарушает опосредованную данным гормоном регуляцию углеводного обмена [20, 21]. Ввиду вышесказанного важно в будущем провести оценку наличия его циркулирующих дериватов, в том числе панкреастатина, с уточнением статистических связей с уровнем основных гормонов (инсулина, проинсулина, С-пептида) и последующим изучением молекулярных механизмов такого взаимодействия в гомеостазе глюкозы. В литературе мы нашли только одну работу (последняя публикация с результатами от 1990 г.), в которой была изучена секреция панкреастатина

у пациента с инсулиномой и зарегистрированы его высокие уровни в крови [22].

Высокая частота повышения ХгА (до 78,6%) в других работах [23], возможно, обусловлена включением только пациентов со злокачественной инсулиномой. Кроме того, нельзя не принимать во внимание, что упомянутые исследования были ретроспективными, анализировались данные более чем за 29 лет, а методы лабораторного анализа ХгА авторами не уточняются. В нашей выборке не было пациентов с низкодифференцированной инсулиномой, участвовало только 2 пациента с высокодифференцированной инсулиномой Grade 3, при этом у них определялся нормальный уровень ХгА. У пациентов с повышенным ХгА показатель Grade не превышал 2-й степени.

В нашей работе не обнаружено статистической связи ХгА и степени дифференцировки Grade, что согласуется с данными X. Qiao и соавт. [8]. При этом в исследовании [8] выявлен более высокий уровень ХгА при локализации инсулиномы в теле и хвосте ПЖ по сравнению с локализацией в головке ПЖ, а также у пациентов старше 48 лет по сравнению с более молодыми. Но в нашей работе локализация инсулиномы в пределах ПЖ не оказывала влияния на уровень ХгА, значимой корреляции с возрастом и с размером инсулиномы также не установлено. Возможно, это обусловлено небольшим объемом выборки.

Для исключения влияния преаналитических факторов на полученные результаты мы оценили степень корреляции уровня ХгА с длительностью периода голодания перед забором крови. Однако значимого влияния длительности голодания на величину показателя ХгА не обнаружено, что соответствует данным литературы [18]. С учетом полученного результата забор крови для исследования ХгА может выполняться вне зависимости от длительности голодания, что особенно актуально для больных инсулиномой, вынужденных часто принимать пищу, а также для рутинного тестирования в других клинических ситуациях.

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, использование теста на ХгА для исключения инсулиномы невозможно. Применение этого теста для подтверждения инсулиномы может оказаться актуальным, поскольку ПЦПР составляет 100%, однако в силу высокой неопределенности оценки этой операционной характеристики

<sup>1</sup> Отличительной особенностью нашей работы также является больший объем выборки в сравнении с исследованием, включавшим всего 9 пациентов с инсулиномой (Кузавлева Е.И. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (хирургическое лечение и клиничко-морфологические факторы прогноза): дис. ... канд. мед. наук. М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2015. 117 с.).



(нижняя граница 95% ДИ равна 69%, ширина ДИ – 31%) судить об этом преждевременно. Необходимо спланировать и провести исследование достаточной статистической мощности, которое обеспечило бы приемлемую точность оценки ПЦПР. Если ДИ для оценки ПЦПР будет располагаться в области высоких (выше 85%) значений, тест на ХгА может оказаться полезным. Поиск более эффективной отрезной точки в настоящем исследовании был нецелесообразен в связи с отсутствием статистически значимых различий этого показателя в сравниваемых группах (см. табл. 1). Однако значимое снижение ХгА после операции, возможно, все же свидетельствует в пользу получения более обнадеживающих результатов при увеличении выборки больных. Кроме того, не исключено, что исследование ХгА с другим типом антител и другим диагностическим методом могло бы показать лучшие результаты. Сегодня исследование ХгА у пациентов с инсулиномой ограничено только клиническими ситуациями, связанными с синдромом множественной нейроэндокринной неоплазии 1-го типа [24], с целью поиска сопутствующих НЭО.

Представляется актуальным поиск дополнительных циркулирующих биохимических

маркеров инсулиномы. В качестве альтернативных могут рассматриваться хромогранин В [25], кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт, нейроэндокринный секреторный протеин 55 [26], глюкагоноподобный пептид 1, арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза, мелатонин, протеин D52 и панкреастатин [22, 27]. Но наиболее перспективными маркерами считаются такие молекулярные опухолевые агенты в кровотоке, как циркулирующие внеклеточные ДНК, циркулирующие опухолевые клетки, малые некодирующие молекулы (микроРНК или длинные некодирующие РНК) и особенно транскрипты крови [28].

## Заключение

Диагностическая эффективность исследования ХгА в отношении инсулиномы не установлена. Статистически значимых корреляций локализации, количества и степени злокачественности опухолей с концентрацией ХгА, а также концентрации ХгА с показателями инсулина и проинсулина, размером опухоли и длительностью голодания не обнаружено. В этой связи по-прежнему актуален поиск надежного маркера опухоли, не требующего сложных тестов и манипуляций для его исследования. ©

<sup>1</sup> Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/610\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/610_1) (дата обращения 04.08.2024).

<sup>2</sup> Human Chromogranin A ELISA Kit KAPEPKT812. Available at: [https://sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DSO\\_KAPEPKT812\\_p.pdf](https://sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DSO_KAPEPKT812_p.pdf) (accessed 4 August 2024).

## Дополнительная информация

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-310 от 20.04.2022).

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

### Участие авторов

М.Ю. Юкина – анализ данных литературы, разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования пациентов, сбор материала, участие в проведении инструментальных исследований, получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи;

Е.А. Трошина – участие в разработке концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Н.Ф. Нуралиева – участие в сборе материала, подготовка статьи к публикации; О.Ю. Реброва – внесение существенной (важной) правки в анализ и интерпретацию результатов; Л.В. Никанкина – проведение лабораторных исследований; Н.Г. Мокрышева – одобрение финальной версии 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

1. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):R147–R157. doi: 10.1530/EJE-13-1012.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
3. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączek M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, Gryczyńska M, Ruchała M. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci.* 2016;12(1):1–9. doi: 10.5114/aoms.2016.57577.
4. Tsai HJ, Hsiao CF, Chang JS, Chen LT, Chao YJ, Yen CJ, Shan YS. The prognostic and predictive role of chromogranin A in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors – A single-center experience. *Front Oncol.* 2021;11:741096. doi: 10.3389/fonc.2021.741096.





5. Nakano A, Takeda A, Takata E. A case of insulinoma in which serum chromogranin A increased after its surgical resection. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 2017;61(1):15–21. doi: 10.11213/tonyoby.61.15.
6. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2622–2628. doi: 10.1210/jcem.82.8.4145.
7. Hong L, Wang Y, Zhang T, Zhang C, Wang L, Wang L, Wang Z, Zhong J. Chromogranin A: A valuable serum diagnostic marker for non-insulinoma neuroendocrine tumors of the pancreas in a Chinese population. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926635. doi: 10.12659/MSM.926635.
8. Qiao XW, Qiu L, Chen YJ, Meng CT, Sun Z, Bai CM, Zhao DC, Zhang TP, Zhao YP, Song YL, Wang YH, Chen J, Lu CM. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:64. doi: 10.1186/1472-6823-14-64.
9. Scatena R, editor. *Advances in cancer biomarkers. From biochemistry to clinic for a critical revision*. Springer; 2015. 372 p. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0.
10. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999;86(5):858–865. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<858::aid-cn-cr23>3.0.co;2-8.
11. Bégu-Le Corroller A, Valéro R, Moutardier V, Henry JF, Le Treut YP, Gueydan M, De Micco C, Sierra M, Conte-Devolx B, Oliver C, Raccach D, Favre R, Digue L, Heim M, Seitz JF, Delpero JR, Vialettes B. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: A retrospective 35-year study of 12 patients. *Diabetes Metab*. 2008;34(4 Pt 1):343–348. doi: 10.1016/j.diabet.2008.01.013.
12. Tomita T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(3):336–346. doi: 10.17305/bjbm.2020.4632.
13. Díaz Pérez JA, Currás Freixes M. Cromogranina A y tumores neuroendocrinos [Chromogranin A and neuroendocrine tumors]. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(7):386–395. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2012.10.003.
14. Pulvirenti A, Rao D, Mcintyre CA, Gonen M, Tang LH, Klimstra DS, Fleisher M, Ramathan LV, Reidy-Lagunes D, Allen PJ. Limited role of chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)*. 2019;21(5):612–618. doi: 10.1016/j.hpb.2018.09.016.
15. Bech PR, Martin NM, Ramachandran R, Bloom SR. The biochemical utility of chromogranin A, chromogranin B and cocaine- and amphetamine-regulated transcript for neuroendocrine neoplasia. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 1):8–21. doi: 10.1177/0004563213489670.
16. Giovannella LC. Chromogranin A. A circulating neuroendocrine marker biology, pathology, assay technology and clinical applications. France: CIS bio international; 2005.
17. Robbins HL, Symington M, Mosterman B, Tranter F, Davies L, Randeve HS, Penedo A, Ferreira C, Darby C, Grammatopoulos D, Kaltsas G, Weickert MO. Effects of intake of breakfast or caffeine-containing beverages on measurement of circulating chromogranin A in plasma. *GastroHep*. 2018;1(1):11–21. doi: 10.1002/ygh2.208.
18. Pedersen L, Nybo M. Preanalytical factors of importance for measurement of chromogranin A. *Clin Chim Acta*. 2014;436:41–44. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.026.
19. Майстренко НА, Ромащенко ПН, Лысанюк МВ. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(1):13–20. doi: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
- Maystrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. [Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract]. *Annals of HPB Surgery*. 2016;21(1):13–20. Russian. doi: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
20. Wollam J, Mahata S, Riopel M, Hernandez-Carretero A, Biswas A, Bandyopadhyay GK, Chi NW, Eiden LE, Mahapatra NR, Corti A, Webster NJG, Mahata SK. Chromogranin A regulates vesicle storage and mitochondrial dynamics to influence insulin secretion. *Cell Tissue Res*. 2017;368(3):487–501. doi: 10.1007/s00441-017-2580-5.
21. Herold Z, Doleschall M, Kovessi A, Patocs A, Somogyi A. Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*. 2018;69(5):598–610. doi: 10.5603/EP.a2018.0052.
22. Tamamura H, Ohta M, Yoshizawa K, Ono Y, Funakoshi A, Miyasaka K, Tateishi K, Jimi A, Yajima H, Fujii N, et al. Isolation and characterization of a tumor-derived human protein related to chromogranin A and its in vitro conversion to human pancreastatin-48. *Eur J Biochem*. 1990;191(1):33–39. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19090.x.
23. Veltroni A, Cosaro E, Spada F, Fazio N, Faggiano A, Colao A, Pusceddu S, Zatelli MC, Campana D, Piovesan A, Pia A, Grossrubatscher EM, Filice A, Bianchi A, Razzore P, Toiari M, Cingolani S, Landoni L, Micciolo R, Davi MV. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(4):439–446. doi: 10.1530/EJE-19-0989.
24. Melikyan M, Gubaeva D, Shadrina A, Bolmasova A, Kareva M, Tiulpakov A, Efremenkov A, Sokolov Y, Brusgaard K, Christesen HT, Andersen K, Stepanov A, Averyanova J, Markarov S, Gurevich L. Insulinoma in childhood: a retrospective review of 22 patients from one referral centre. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1127173. doi: 10.3389/fendo.2023.1127173.
25. Kay RG, Challis BG, Casey RT, Roberts GP, Meek CL, Reimann F, Gribble FM. Peptidomic analysis of endogenous plasma peptides from patients with pancreatic neuroendocrine tumours. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2018;32(16):1414–1424. doi: 10.1002/rcm.8183.
26. Гуревич ЛЕ, Казанцева ИА. Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и прогнозированию их клинического течения на основе анализа собственной базы данных. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(4):298–313. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-298-313.
- Gurevich LE, Kazantseva IA. [Current approaches to the morphological diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors and prediction of their clinical course based on the analysis of our own database]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(4):298–313. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-298-313.
27. Юкина МЮ, Селиванова ЛС, Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Измайлова НС, Абросимов АЮ. Перспективные иммуногистохимические и циркулирующие маркеры инсулиномы. *Эндокринная хирургия*. 2020;14(1):14–21. doi: 10.14341/serg12452.
- Yukina MYu, Selivanova LS, Nuralieva NF, Troshina EA, Izmailova NS, Abrosimov AYu. [Promising immunohistochemical and circulating markers of insulinoma]. *Endocrine Surgery*. 2020;14(1):14–21. Russian. doi: 10.14341/serg12452.
28. Bocchini M, Nicolini F, Severi S, Bongiovanni A, Ibrahim T, Simonetti G, Grassi I, Mazza M. Biomarkers for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) management – An updated review. *Front Oncol*. 2020;10:831. doi: 10.3389/fonc.2020.00831.



## Low sensitivity of chromogranin A in the diagnosis of insulinoma: a single-center study

M.Yu. Yukina<sup>1</sup> • E.A. Troshina<sup>1</sup> • N.F. Nuralieva<sup>1</sup> • O.Yu. Rebrova<sup>1,2</sup> • L.V. Nikankina<sup>1</sup> • N.G. Mokrysheva<sup>1</sup>

**Background:** Insulinoma is a neuroendocrine tumor (NET), with its main clinical manifestation being the hypoglycemic syndrome. The symptoms of hypoglycemia are nonspecific, and therefore, in most cases, the diagnosis is made untimely. The Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of NET suggest as a diagnostic test that the universal circulating marker of all NET, chromogranin A (CgA) be determined. However, the literature data on the sensitivity of CgA in the diagnosis of insulinoma are contradictory.

**Aim:** To evaluate the diagnostic effectiveness of the CgA test in the diagnosis of insulinoma.

**Materials and methods:** This was a hospital-based single-center, cross-sectional comparative (first step) and prospective non-comparative (second step) study conducted from 2016 to 2022. During the first part of the study, we determined serum CgA in 120 patients with suspected non-diabetic hypoglycemia and compared its levels in the patients with and without confirmed insulinoma ( $n = 87$  and  $n = 33$ , respectively). During the second study step, CgA was measured in the insulinoma patients at 6 [4.0; 7.0] months after surgery. The CgA levels at baseline and post-surgery were analyzed in 74 patients (those with recurring non-diabetic hypoglycemia were excluded from the analysis).

**Results:** In the study subjects without insulinoma, the median CgA level was 0.7 [0.5; 1.1] (range, 0.1 to 2.0) nmol/l and the difference (with Bonferroni adjustment) from its levels in the patients with insulinoma before surgery was non-significant (1.0 [0.7; 1.4], range, 0.1 to 8.5 nmol/l,  $p = 0.045$ ). The CgA concentration in the insulinoma patients after surgery was 0.9 [0.7; 1.2], range, 0 to 1.9 nmol/l and

significantly differed from that at baseline (1.0 [0.7; 1.4], range, 0.1 to 8.5 nmol/l,  $p = 0.012$ , Wilcoxon test). In the patients with insulinoma before surgery the CgA levels exceeding the generally accepted reference range ( $> 2$  nmol/l) was found in 11.5% ( $n = 10$ ), with its median level of 2.5 [2.3; 4.1], range 2.3 to 8.5 nmol/l. There were no significant associations between the CgA levels and localization, tumor numbers, their size and malignization grade, insulin and proinsulin values, and duration of fasting. The sensitivity and specificity of the CgA test were 12% [95% confidence interval [CI]: 6%–20%] and 100% [95% CI: 97%–100%], respectively. The prognostic value of a positive result (PVPR) was 100% [95% CI: 69%–100%] and the prognostic value of a negative result (PVNR) 30% [95% CI: 28%–32%].

**Conclusion:** As a diagnostic test, CgA has high specificity and prognostic value of a positive result. However, the uncertainty of the prognostic value of a negative result is unacceptably high. A special study is required to clarify the operational characteristics of CgA in insulinoma.

**Key words:** insulinoma, chromogranin A, diagnostic efficacy, tumor marker

**For citation:** Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Rebrova OYu, Nikankina LV, Mokrysheva NG. Low sensitivity of chromogranin A in the diagnosis of insulinoma: a single-center study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(5):259–268. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-027

Received 4 August 2024; revised 1 October 2024; accepted 6 October 2024; published online 24 October 2024

**Marina Yu. Yukina** – MD, PhD, Head of the Department of Therapy for Thyroid, Adrenal Diseases and Obesity<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300> ✉ Ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation. E-mail: Yukina.Marina@endocrincentr.ru

**Ekaterina A. Troshina** – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of the Institute of Clinical Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: Troshina.Ekaterina@endocrincentr.ru

**Nurana F. Nuralieva** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapy for Thyroid, Adrenal Diseases and Obesity<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>. E-mail: Nuralieva.Nurana@endocrincentr.ru

**Olga Yu. Rebrova** – MD, PhD, Professor, Institute of Higher and Additional Professional Education<sup>1</sup>; Professor, Chair of Medical Cybernetics and Informatics, Medical and Biology Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>. E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

**Larisa V. Nikankina** – MD, PhD, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>. E-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

**Natalia G. Mokrysheva** – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>. E-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

### Funding

The study was performed with the grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement # 075-15-2022-310 or 20.04.2022).

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contribution

M.Yu. Yukina, literature analysis, the study concept and design, patient assessment, data collection, participation in the instrumental assessments, analysis and interpretation of the results, text writing; E.A. Troshina, the study concept and design, significant editing of the manuscript to increase its research value, approval of the final version of the manuscript; N.F. Nuralieva, participation in the data collection, preparation of the manuscript for submission; O.Yu. Rebrova, significant editing of the analysis and interpretation of the study results; L.V. Nikankina, laboratory studies; N.G. Mokrysheva, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Endocrinology; ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation