

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

53 (6) • 2025

Ассоциация между ожирением, интермиттирующей гипоксией, нарушением гематоэнцефалического барьера и развитием цереброваскулярных заболеваний у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса

Клинико-биохимические изменения при приеме высоких доз глюкокортикостероидов у пациентов с вульгарной пузырчаткой (сравнительное исследование с эндогенным гиперкортицизмом)

Прогностическое значение микроРНК 143-3р и 451а при пятилетнем наблюдении у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий

Безопасность использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты в период зачатия и во время беременности у пациенток с язвенным колитом (данные регистров центров воспалительных заболеваний кишечника России)

Особенности содержания инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях и ткани опухоли при сочетании немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и сахарного диабета 2-го типа

# 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 53 • № 6 • 2025

## 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, чл.-корр. РАН (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, чл.-корр. РАН (Кемерово, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

**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

Алексанин С.С., Тихомирова О.В., Зыбина Н.Н.,  
Ломова И.П., Кожевникова В.В., Гуменная М.А.

**Ассоциация между ожирением, интермиттирующей гипоксией, нарушением гематоэнцефалического барьера и развитием цереброваскулярных заболеваний у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса** ..... 285

Щекочихин Д.Ю., Бирг А.Б., Эрдниев Т.Н.,  
Нартова А.А., Рожков А.Н., Копылов Ф.Ю.

**Прогностическое значение микроРНК 143-3р и 451а при пятилетнем наблюдении у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий** ..... 296

Губонина И.В., Барышева О.Ю., Выкова Б.А.,  
Долгушина А.И., Скалинская М.И., Хлынова О.В.,  
Алексеев Е.С., Гамзаева А.А., Лозовская Н.Л.,  
Рамазанова С.Р., Сидорова В.К.

**Безопасность использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты в период зачатия и во время беременности у пациенток с язвенным колитом (данные регистров центров воспалительных заболеваний кишечника России)** ..... 306

Будул Н.А., Корнюшенко В.О., Комердус И.В.,  
Молочков А.В., Карзанов О.В., Добровольная Ю.А.,  
Иловайская И.А.

**Клинико-биохимические изменения при приеме высоких доз глюкокортикостероидов у пациентов с вульгарной пузырчаткой (сравнительное исследование с эндогенным гиперкортицизмом)** ..... 315

Каплиева И.В., Жукова Г.В., Атаева Е.М.,  
Шевченко А.Н., Швырев Д.А., Треничкин Л.К.,  
Петрова Ю.А., Димитриади С.Н.,  
Коновальчик М.А., Гварамия А.К.

**Особенности содержания инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях и ткани опухоли при сочетании немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и сахарного диабета 2-го типа** ..... 327

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

© 2025 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://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 содержа-  
ние рекламных публикаций.

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

**Адрес редакции:**

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8  
Тел.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o.papara@monikiweb.ru](mailto:o.papara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://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 53 • Number 6 • 2025

---

## 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, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (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, Corr. Member 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)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

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

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

## Content

### Articles

S.S. Aleksanin, O.V. Tikhomirova, N.N. Zyбина,  
I.P. Lomova, V.V. Kozhevnikova, M.A. Gumennaia

**Association between obesity, intermittent hypoxia, disruption of blood-brain barrier and the development of cerebrovascular diseases among working-age men with high levels of occupational stress** ..... 285

D.Yu. Shchekochikhin, A.B. Birg, T.N. Erdniev,  
A.A. Nartova, A.N. Rozhkov, P.Yu. Kopylov

**Prognostic value of microRNA-143-3p and -451a levels at five-year follow-up in patients with coronary atherosclerosis** ..... 296

I.V. Gubonina, O.Yu. Barysheva, B.A. Vykova,  
A.I. Dolgushina, M.I. Skalinskaya, O.V. Khlynova,  
E.S. Alekseenko, A.A. Gamzaeva, N.L. Lozovskaya,  
S.R. Ramazanova, V.K. Sidorova

**Safety of 5-aminosalicylic acid therapy in the preconception period and during pregnancy in patients with ulcerative colitis: A multicenter, retrospective, registry-based observational study** .... 306

N.A. Budul, V.O. Korniyushenko, I.V. Komerdus,  
A.V. Molochkov, O.V. Karzanov, Yu.A. Dobrovolnaya,  
I.A. Ilovayskaya

**Clinical and biochemical changes during high-dose glucocorticoid therapy in patients with pemphigus vulgaris (a comparative study with endogenous hypercortisolism)** ..... 315

I.V. Kaplieva, G.V. Zhukova, E.M. Ataeva,  
A.N. Shevchenko, D.A. Shvyrev, L.K. Trepitaki,  
Yu.A. Petrova, S.N. Dimitriadi, M.A. Konovalchik,  
A.K. Gvaramiya

**Features of insulin-like growth factor levels in biological fluids and tumor tissue in patients with non-muscle-invasive bladder cancer and type 2 diabetes mellitus** ..... 327

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

© 2025 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://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, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

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

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

### Editorial Office

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



Оригинальная статья

# Ассоциация между ожирением, интермиттирующей гипоксией, нарушением гематоэнцефалического барьера и развитием цереброваскулярных заболеваний у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса

Алексанин С.С.<sup>1</sup> • Тихомирова О.В.<sup>1</sup> • Зыбина Н.Н.<sup>1</sup> • Ломова И.П.<sup>1</sup> •  
Кожевникова В.В.<sup>1</sup> • Гуменная М.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Распространенность ожирения среди мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса достигает 41%, что значительно превышает средний популяционный уровень (28,6%). В этой когорте ожирение признано одним из ведущих факторов риска раннего развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Экспериментальные данные свидетельствуют о влиянии ожирения и интермиттирующей гипоксии на нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В качестве биологического маркера, отражающего дисфункцию ГЭБ, интерес представляет клаудин-5, повышение концентрации которого в сыворотке крови выявлено при нейродегенеративных, психических, аутоиммунных заболеваниях и в острой стадии ишемического инсульта.

**Цель** – определить связь абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии с концентрацией клаудина-5 в сыворотке крови и выраженностью церебральной микроангиопатии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса.

**Материал и методы.** Проведено сплющенное одноцентровое поперечное исследование с последовательным включением 100 мужчин из личного состава МЧС России в возрасте от 20 до 60 лет с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, проходивших обследование и лечение в клинике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 01.02.2024 по 01.03.2025. Выраженность стресса рассчитывали с использованием Шкалы психологического стресса (PSM-25). Всем пациентам выполняли ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий с расчетом толщины комплекса интима-медиа и процента стеноза при наличии

атеросклеротических бляшек. Тяжесть сосудистого поражения головного мозга оценивали по количеству очагов глиоза и по шкале Fazekas по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Лабораторная диагностика включала определение общего холестерина и его фракций, триглицеридов, глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка, содержания гликированного гемоглобина (HbA1c), фибриногена и клаудина-5. С целью скрининга на наличие синдрома обструктивного апноэ сна использовали ночную 8-часовую пульсоксиметрию с расчетом индекса десатурации (ИД).

**Результаты.** У 76 из 100 обследованных выявлено абдоминальное ожирение. Для 13 пациентов исследование ночной пульсоксиметрии не было выполнено по техническим причинам. В окончательный анализ включены данные 87 пациентов, которые в зависимости от наличия ожирения и интермиттирующей гипоксии были распределены в 3 группы: 1-ю группу составили 20 пациентов без абдоминального ожирения и значимой интермиттирующей гипоксии (окружность талии (ОТ) ≤ 94 см, ИД < 15), 2-ю группу – 46 пациентов с изолированным абдоминальным ожирением (ОТ > 94 см, ИД < 15), 3-ю группу – 21 пациент с абдоминальным ожирением и интермиттирующей гипоксией среднетяжелой степени (ОТ > 94 см, ИД ≥ 15). Выявлено прогрессивное нарастание выраженности гипергликемии с увеличением уровня HbA1c (5,0 [4,8; 5,4], 5,4 [5,0; 5,7], 5,7 [5,4; 6,2] %;  $p = 0,0002$ ,  $p_{1-2} = 0,072$ ,  $p_{1-3} = 0,0001$ ,  $p_{2-3} = 0,036$ ) и повышение клаудина-5 в сыворотке крови (1,9 [1,1; 3,1], 2,9 [1,4; 7,7], 5,3 [2,0; 7,9] нг/мл;  $p = 0,040$ ,  $p_{1-2} = 0,163$ ,  $p_{1-3} = 0,041$ ,  $p_{2-3} = 1,0$ ) в трех группах соответственно. Значимое нарастание выраженности сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ отмечено только

в группе с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии. Распространенность изменений по шкале Fazekas periventricularis составила в 1-й группе 0 (0%), во 2-й – 2 (4%), в 3-й – 4 (23,5%) ( $p = 0,015$ ,  $p_{1-2} = 0,77$ ,  $p_{1-3} = 0,0225$ ,  $p_{2-3} = 0,027$ ).

**Заключение.** Абдоминальное ожирение, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, ассоциировано с повышением уровня HbA1c и концентрации клаудина-5 в сыворотке крови, а также с развитием сосудистого поражения головного мозга, диагностированного с помощью МРТ. Предположительно, интермиттирующая гипоксия вносит дополнительный вклад в изменение структуры белков сосудистой стенки с развитием нарушения ГЭБ, что способствует возникновению цереброваскулярных заболеваний. Измерение клаудина-5 имеет перспективы для использования в качестве маркера повреждения ГЭБ.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, интермиттирующая гипоксия, гематоэнцефалический барьер, клаудин-5, цереброваскулярные заболевания, профессиональный стресс

**Для цитирования:** Алексанин СС, Тихомирова ОВ, Зыбина НН, Ломова ИП, Кожевникова ВВ, Гуменная МА. Ассоциация между ожирением, интермиттирующей гипоксией, нарушением гематоэнцефалического барьера и развитием цереброваскулярных заболеваний у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса. Альманах клинической медицины. 2025;53(6):285–295. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-028.

Поступила 08.10.2025; доработана 13.11.2025; принята к публикации 10.12.2025



**Р**аспространенность ожирения среди мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса достигает 41%, что значительно превышает средний популяционный уровень (28,6%) [1, 2]. В этой когорте ожирение признано одним из ведущих факторов риска раннего развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3, 4].

Показано, что висцеральное ожирение сопровождается значительным дисбалансом в синтезе цитокинов и адипокинов с увеличением продукции лептина, резистина и снижением продукции адипонектина, что приводит к формированию инсулинорезистентности и играет определенную роль в развитии не только сахарного диабета, но и артериальной гипертензии, дислипидемии и атеросклероза [5]. Кроме этого, ожирение ассоциировано с возникновением синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность СОАС среди мужчин 30–49 лет составляет 18,6, 44,6 и 79,5% при ожирении 1, 2 и 3-й степени соответственно [6]. Характерная для СОАС интермиттирующая гипоксия значительно повышает активность свободнорадикального окисления и вносит существенный вклад в дисфункцию эндотелия и развитие атеросклероза и артериолосклероза, в связи с чем СОАС рассматривается как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Повреждение эндотелия сосудов головного мозга ассоциировано с нарушением ауторегуляции сосудистого тонуса, сдвигом гемостаза в сторону гиперкоагуляции и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Регуляция проницаемости ГЭБ обеспечивается формированием плотного монослоя нефенестрированных эндотелиальных клеток капилляров головного мозга [7]. К основным белкам плотных контактов относят семейство клаудинов, включающее около 27 белков, из которых клаудину-5 отводят ключевую роль в регуляции проницаемости ГЭБ и рассматривают его как возможную цель терапевтического воздействия [8–11]. Данные о клаудине-5 как маркере нарушения проницаемости ГЭБ немногочисленны. Выявлен повышенный уровень клаудина-5 в сыворотке крови при биполярном и обсессивно-компульсивном расстройстве, инсомнии, болезни Альцгеймера и в остром периоде ишемического инсульта [12–16]. Влияние ожирения и интермиттирующей гипоксии на нарушение ГЭБ и развитие церебральной микроангиопатии в клинической практике не изучено.

**Алексанин Сергей Сергеевич** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-1669>. E-mail: [medicine@nrcern.ru](mailto:medicine@nrcern.ru)

**Тихомирова Ольга Викторовна** – д-р мед. наук, профессор, зав. отделом клинической неврологии и медицины сна<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900> ✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация. E-mail: [olvitikhomirova@gmail.com](mailto:olvitikhomirova@gmail.com)

**Зыбина Наталья Николаевна** – д-р биол. наук, профессор, зав. отделом лабораторной диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: [zybinan@inbox.ru](mailto:zybinan@inbox.ru)

**Ломова Ирина Павловна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6411-1402>. E-mail: [irpalo@mail.ru](mailto:irpalo@mail.ru)

**Коженикова Валентина Владимировна** – канд. психол. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории цереброваскулярной патологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-507X>. E-mail: [kvv1071@yandex.ru](mailto:kvv1071@yandex.ru)

**Гуменная Мария Александровна** – врач-невролог отделения неврологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-2828>. E-mail: [Magu56110@gmail.com](mailto:Magu56110@gmail.com)

Цель – определить связь абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии с концентрацией клаудина-5 в сыворотке крови и выраженностью церебральной микроангиопатии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса.

## Материал и методы

Проведено сплошное одноцентровое поперечное исследование с последовательным включением 100 мужчин, проходивших обследование и лечение в клинике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 01.02.2024 по 01.03.2025.

В исследование включали сотрудников МЧС России мужского пола в возрасте от 20 до 60 лет с наличием от 1 до 5 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии, курения, висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии, повышения гликированного гемоглобина. Критериями невключения были наличие инфекционного, аутоиммунного, нейродегенеративного заболевания, а также обострение соматического заболевания. Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол № 1/24 от 26.01.2024). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были осмотрены неврологом с оценкой неврологического статуса. Для диагностики абдоминального ожирения проводили измерение окружности талии. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга выполняли в отделении МРТ ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на аппарате Magnetom Verio (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 3 Тесла. Протокол сканирования включал набор импульсных последовательностей, необходимый для определения МРТ-критериев STRIVE: T2-взвешенные изображения (ВИ) (в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях), T1ВИ (в сагиттальной и аксиальной проекциях), TIRM (инверсия – восстановление), SWI и диффузионно-взвешенные изображения. Гиперинтенсивность белого вещества оценивали по количеству очагов глиоза и по шкале Fazekas, согласно которой выделяли отсутствие лейкоареоза (0-я степень), точечный лейкоареоз (1-я степень), мелкие сливные очаги (2-я степень) и крупные сливные очаги (3-я степень). Отдельно определяли выраженность гиперинтенсивности перивентрикулярных отделов от 0 до 3 баллов (Fazekas periventricularis) и выраженность гиперинтенсивности белого вещества в глубоких субкортикальных отделах

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



от 0 до 3 баллов (Fazekas deep). Всем пациентам выполняли триплексное исследование брахиоцефальных артерий на аппарате APLIO 300 (Toshiba, Япония) с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и расчетом процента стенозирования сосудов при наличии атеросклеротических бляшек. С целью скрининга на наличие СОАС использовали ночную 8-часовую пульсоксиметрию с расчетом индекса десатурации (ИД). Уровень напряженности труда по интеллектуальным, эмоциональным и физическим нагрузкам оценивали субъективно с использованием 3-балльной шкалы: 1 балл – низкая нагрузка, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная. Выраженность стресса рассчитывали с помощью Шкалы психологического стресса (англ. Psychological Stress Measure, PSM-25) (перевод и адаптация русскоязычного варианта Н.Е. Водопьяновой) [17]. Тест включает 25 утверждений, характеризующих психическое состояние, которое нужно оценить с помощью 8-балльной шкалы. Низкому уровню стресса соответствует суммарный результат менее 100 баллов, умеренному – от 100 до 125 баллов, высокому – 125 и более баллов.

Всем пациентам проводили взятие крови для лабораторных исследований в соответствии со стандартными операционными процедурами. Показатели общего холестерина и его фракций, триглицеридов, глюкозы определяли на биохимическом анализаторе UniCel DxС 600 (Beckman Coulter, США), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) – на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 XPI (Siemens, США), содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) – на системе капиллярного электрофореза Minicar (Sebia, Франция), фибриноген – на анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, США). Содержание клаудина-5 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Elabscience Bionovation (Китай). Оптическую плотность растворов в лунках измеряли на универсальном счетчике для планшетов Wallac 1420 Victor (PerkinElmer, Франция). Для построения стандартной кривой и расчета результатов использовали программу MultiCalc, входящую в пакет программ по представлению и обработке результатов к анализатору Wallac 1420 Victor.

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с применением пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) (лицензия AXA009K287210FAACD-B). Количественные показатели оценивали на пред-

мет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с отклонением наблюдаемых распределений от нормального количественные данные представляли в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [Q1–Q3]). Для категориальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли. Сравнение двух групп по количественному показателю осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни, трех групп – с использованием критерия Краскела – Уоллиса для множественных сравнений. Для множественного сравнения категориальных признаков применяли метод  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем значимости для количественных признаков считали  $p < 0,05$ , для бинарных сравнений с учетом поправки Бонферрони в трех группах –  $p < 0,017$ . Для оценки связи количественных показателей использовали ранговые корреляции Спирмена.

## Результаты

В исследование было включено 100 мужчин в возрасте от 20 до 59 лет, Ме [Q1–Q3] возраста составила 42 [39–48] года. Руководителями высшего звена МЧС России были 23 пациента, руководителями среднего звена – 49, рядовой состав (пожарные и спасатели) – 28 человек.

Группа руководителей высшего звена была старше по сравнению с другими группами, характеризовалась более выраженным интеллектуальным напряжением и большим количеством рабочих часов в неделю. Особенности группы рядового состава были преобладающий сменный труд и более выраженные физические нагрузки. Эмоциональные нагрузки были статистически значимо выше в группе руководителей высшего звена по сравнению с рядовым составом, а выраженность общего стресса была выше у руководителей среднего звена по сравнению с рядовым составом (табл. 1).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, самым распространенным фактором риска было абдоминальное ожирение, частота которого достигала 96% в группе руководителей высшего звена. Артериальная гипертония и атерогенная дислипидемия наблюдались более чем у половины обследованных. Один фактор риска был выявлен в 17 случаях, 2 – у 25, 3 – у 35, 4 – у 15 и 5 – у 8 обследованных пациентов. До поступления в стационар 80% пациентов с гипертонической болезнью получали гипотензивную терапию. Статины принимали только 16 пациентов, при этом 39 пациентов с коэффициентом атерогенности  $\geq 3,1$  гиполипидемическую терапию не получали.

**Таблица 1.** Характеристика труда разных категорий личного состава МЧС России

Показатель	Руководители высшего звена, n = 23 (1)	Руководители среднего звена, n = 49 (2)	Рядовой состав, n = 28 (3)	Значение p
Возраст, годы, Ме [Q1–Q3]	49,0 [47,3–53]	41,0 [38,0–44,3]	40,5 [32,5–43,5]	p < 0,0001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,952
Выраженное интеллектуальное напряжение, n (%)	17 (73,9)	16 (32,7)	2 (7,1)	p < 0,0001 p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,011
Выраженное эмоциональное напряжение, n (%)	13 (56,5)	20 (40,8)	5 (17,9)	p = 0,015 p <sub>1-2</sub> = 0,217 p <sub>1-3</sub> = 0,004 p <sub>2-3</sub> = 0,038
Низкая физическая нагрузка, n (%)	16 (69,6)	26 (53,1)	6 (21,4)	p = 0,0013 p <sub>1-2</sub> = 0,18 p <sub>1-3</sub> = 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,007
Количество рабочих часов в месяц, Ме [Q1–Q3]	240 [189–288]	184 [176–210]	180 [180–186]	p = 0,004 p <sub>1-2</sub> = 0,011 p <sub>1-3</sub> = 0,009 p <sub>2-3</sub> = 1,0
Общий стресс, балл, Ме [Q1–Q3]	52 [40–66]	59 [41–82]	41 [32–61]	p = 0,037 p <sub>1-2</sub> = 1,0 p <sub>1-3</sub> = 0,373 p <sub>2-3</sub> = 0,031

Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе) либо в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q1–Q3])

p – сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков)

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков), для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,017

**Таблица 2.** Распространенность факторов риска у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса, n (%)

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	Руководители высшего звена, n = 23 (1)	Руководители среднего звена, n = 49 (2)	Рядовой состав, n = 28 (3)	Значение p
Курение в настоящее время	5 (21,7)	29 (59,2)	12 (42,9)	p = 0,011 p <sub>1-2</sub> = 0,003 p <sub>1-3</sub> = 0,107 p <sub>2-3</sub> = 0,166
HbA1c $\geq$ 5,7%	8 (34,8)	16 (32,7)	10 (35,7)	p = 0,991
Атерогенная дислипидемия с КА $\geq$ 3,1 или прием статинов	13 (56,5)	29 (59,2)	13 (46,4)	p = 0,549
Абдоминальное ожирение (ОТ > 94 см)	22 (95,6)	36 (73,5)	18 (64,3)	p = 0,028 p <sub>1-2</sub> = 0,027 p <sub>1-3</sub> = 0,007 p <sub>2-3</sub> = 0,397
Артериальная гипертензия	20 (87,0)	33 (67,3)	17 (60,7)	p = 0,107

HbA1c – гликированный гемоглобин, КА – коэффициент атерогенности, ОТ – окружность талии

Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе)

p – сравнение трех независимых групп:  $\chi^2$  Пирсона

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3:  $\chi^2$  Пирсона, для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,017; при отсутствии статистически значимого общего различия попарное сравнение не проводилось



Абдоминальное ожирение диагностировано у 76 из 100 обследованных. Для 13 пациентов исследование ночной пульсоксиметрии не было выполнено по техническим причинам. В окончательный анализ были включены данные 87 пациентов. Для оценки влияния изолированного ожирения и сочетания ожирения с интермиттирующей гипоксией на показатели воспаления, обмена липидов, глюкозы, атеросклеротическое

поражение сонных артерий, артериальную гипертензию, концентрацию клаудина-5 и выраженность церебральной микроангиопатии было выделено 3 группы сравнения: 1-ю группу (n = 20) составили пациенты без абдоминального ожирения и значимой интермиттирующей гипоксии (окружность талии (ОТ) ≤ 94 см, ИД < 15), 2-ю группу (n = 46) – пациенты с изолированным абдоминальным ожирением (ОТ > 94 см, ИД < 15), 3-ю группу

**Таблица 3.** Показатели липидного обмена, обмена глюкозы и маркеры воспаления в зависимости от наличия абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса

Показатель, референтный интервал	Пациенты без ожирения (группа 1, n = 20)	Пациенты с изолированным ожирением (группа 2, n = 46)	Пациенты с ожирением и интермиттирующей гипоксией (группа 3, n = 21)	Значение p
Возраст, годы	40,0 [31,0–43,5]	42,5 [39,0–48,0]	44,0 [39,0–54,0]	p = 0,027 p <sub>1-2</sub> = 0,088 p <sub>1-3</sub> = 0,031 p <sub>2-3</sub> = 1,0
вчСРБ, < 1,0 мг/л	0,6 [0,4–1,0]	1,7 [0,9–3,2]	1,4 [0,9–2,7]	p < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 1,0
Фибриноген, 1,6–4,6 г/л	2,4 [2,2–2,5]	2,6 [2,3–3,1]	2,6 [2,4–3,0]	p = 0,019 p <sub>1-2</sub> = 0,019 p <sub>1-3</sub> = 0,106 p <sub>2-3</sub> = 1,0
НбА1с, 4,2–6,2%	5,0 [4,8–5,4]	5,4 [5,0–5,7]	5,7 [5,4–6,2]	p = 0,0002 p <sub>1-2</sub> = 0,072 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-3</sub> = 0,036
Холестерин, 3,3–5,7 ммоль/л	4,8 [4,2–5,4]	5,7 [4,8–6,8]	5,1 [4,4–5,4]	p = 0,014 p <sub>1-2</sub> = 0,038 p <sub>1-3</sub> = 1,0 p <sub>2-3</sub> = 0,076
ХС ЛПВП, 1,03–2,0 ммоль/л	1,4 [1,1–1,5]	1,4 [1,2–1,6]	1,2 [1,1–1,3]	p = 0,18
ХС ЛПНП, 2,5–4,0 ммоль/л	2,6 [2,3–3,4]	3,3 [2,9–4,0]	2,8 [2,0–3,2]	p = 0,007 p <sub>1-2</sub> = 0,103 p <sub>1-3</sub> = 1,0 p <sub>2-3</sub> = 0,012
Триглицериды, 0,44–1,57 ммоль/л	1,2 [0,8–1,7]	1,6 [1,2–2,5]	1,5 [1,3–2,5]	p = 0,028 p <sub>1-2</sub> = 0,043 p <sub>1-3</sub> = 0,058 p <sub>2-3</sub> = 1,0
КА, < 3,1	2,5 [1,9–3,4]	2,9 [2,6–3,7]	3,0 [2,4–3,4]	p = 0,15
Клаудин-5, нг/мл	1,9 [1,1–3,1]	2,9 [1,4–7,7]	5,3 [2,0–7,9]	p = 0,040 p <sub>1-2</sub> = 0,163 p <sub>1-3</sub> = 0,041 p <sub>2-3</sub> = 1,0

НбА1с – гликированный гемоглобин, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, КА – коэффициент атерогенности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q1–Q3])

p – сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни, для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,017; при отсутствии статистически значимого общего различия попарное сравнение не проводилось



( $n = 21$ ) – с абдоминальным ожирением и интермиттирующей гипоксией среднетяжелой степени (ОТ > 94 см, ИД  $\geq 15$ ).

У пациентов с изолированным абдоминальным ожирением по сравнению с пациентами без ожирения отмечено статистически значимое увеличение вЧСРБ, без дальнейшего нарастания этого показателя в группе с ожирением и интермиттирующей гипоксией (табл. 3). По данным корреляционного анализа наблюдались слабые связи вЧСРБ и фибриногена с толщиной КИМ ( $r = 0,27$  и  $r = 0,31$ ,  $p = 0,008$  и  $p = 0,001$  соответственно) и количеством атеросклеротических бляшек в сонных артериях ( $r = 0,24$  и  $r = 0,29$ ,  $p = 0,021$  и  $p = 0,004$  соответственно), что позволяет предполагать наличие ассоциации между ожирением, неспецифическим воспалением и развитием атеросклероза. Связи показателей воспаления с нарушением ГЭБ, оцениваемого по уровню клаудина-5, и выраженностью церебральной микроангиопатии по данным МРТ в группе пациентов с изолированным абдоминальным ожирением не установлено.

Более выраженные атерогенные нарушения липидного обмена зарегистрированы у пациентов с ожирением (2-я группа) по сравнению с группой

без ожирения (1-я группа) (см. табл. 3). Более низкие показатели общего холестерина и холестерина на липопротеинов низкой плотности у пациентов с ожирением и гипоксией (3-я группа) были связаны с более частым применением статинов в этой группе (у 38% пациентов против 10% в 1-й группе и 13% во 2-й группе).

Таким образом, неспецифическое воспаление и атерогенная дислипидемия, характерные для пациентов с ожирением, не имели тенденции к нарастанию при сочетании ожирения с гипоксией. В отличие от этого, выявлено прогрессивное нарастание уровня HbA1c у пациентов с ожирением и при сочетании ожирения с интермиттирующей гипоксией. Различия между тремя группами по концентрации клаудина-5 были статистически значимыми за счет более высоких значений в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии с достижением статистически значимых различий только между 1-й и 3-й группами (см. табл. 3).

В общей группе исследования не обнаружено статистически значимых различий уровня клаудина-5 у пациентов в зависимости от наличия артериальной гипертонии ( $p = 0,625$ ). Уровень

**Таблица 4.** Выраженность церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и толщины комплекса интима-медиа в зависимости от наличия абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии у мужчин трудоспособного возраста с высоким уровнем профессионального стресса

Показатель	Пациенты без ожирения (группа 1, $n = 20$ )	Пациенты с изолированным ожирением (группа 2, $n = 46$ )	Пациенты с ожирением и интермиттирующей гипоксией (группа 3, $n = 21$ )	Значение $p$
КИМ, мм	0,65 [0,60–0,75]	0,70 [0,70–0,80]	0,80 [0,70–0,80]	$p = 0,008$ $p_{1-2} = 0,038$ $p_{1-3} = 0,015$ $p_{2-3} = 1,0$
Количество пациентов по данным МРТ, $n$	20	44	17	
Количество очагов глиоза	0,5 [0,0–3,5]	3,0 [0,0–5,0]	5,0 [1,0–6,0]	$p = 0,12$
Максимальный размер очага, мм	1,0 [0,0–2,5]	2,0 [0,0–3,0]	3,0 [2,0–5,0]	$p = 0,031$ $p_{1-2} = 0,52$ $p_{1-3} = 0,032$ $p_{2-3} = 0,28$
Fazekas deep > 0 баллов, $n$ (%)	2 (10,0)	5 (11,3)	5 (29,4)	$p = 0,16$
Fazekas periventricularis > 0 баллов, $n$ (%)	0 (0)	2 (4,5)	4 (23,5)	$p = 0,015$ $p_{1-2} = 0,332$ $p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,025$

КИМ – комплекс интима-медиа, МРТ – магнитно-резонансная томография

Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе) либо в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1–Q3])

$p$  – сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков)

$p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни (для количественных признаков) и  $\chi^2$  Пирсона (для категориальных признаков), для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при  $p < 0,017$ ; при отсутствии статистически значимого общего различия попарное сравнение не проводилось



клаудина-5 не коррелировал и с общим баллом стресса ( $r = -0,075$ ).

Выявлено увеличение толщины КИМ в общей сонной артерии у пациентов с ожирением (2-я группа) по сравнению с пациентами без ожирения (1-я группа), без нарастания этих изменений в группе пациентов с ожирением и интермиттирующей гипоксией (табл. 4).

В общей группе анализ результатов МРТ головного мозга показал наличие лейкоареоза, соответствующего Fazekas deep 1-й степени у 12 пациентов, Fazekas periventricularis 1-й степени у 6 пациентов. При этом изменения, соответствующие 2-й и 3-й степени Fazekas, отсутствовали. Лакуны имели место только в 3 случаях, признаков состоявшихся микрокровоизлияний в общей группе не было. Статистически значимые различия между тремя группами получены для выраженности церебральной микроангиопатии, оцененной по размеру сосудистых очагов глиоза и по шкале Fazekas periventricularis, с нарастанием этих изменений в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии по сравнению с группой без ожирения. По данным, приведенным в таблице 4, различия между 1-й и 3-й группами статистически не значимы с учетом поправки Бонферрони по критерию хи-квадрат Пирсона, однако по критерию максимального правдоподобия хи-квадрат  $p_{1-3} = 0,009$  – в связи с возможной неустойчивостью критерия хи-квадрат сделать заключение о статистически значимых различиях затруднительно.

## Обсуждение

Исследование показало, что висцеральное ожирение, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, ассоциировано с повышением уровня HbA1c и концентрации клаудина-5 в сыворотке крови. Включение в исследование всех последовательно поступивших пациентов трудоспособного возраста (от 18 до 60 лет) без проведения в дальнейшем отдельного сравнения в разных возрастных категориях не позволяет полностью исключить влияние возраста на лабораторные и нейровизуализационные маркеры. Вместе с тем основные выводы исследования получены при сопоставлении пациентов с изолированным ожирением (2-я группа) и сочетанием ожирения с интермиттирующей гипоксией (3-я группа), которые не отличались между собой по возрасту. Отсутствие общепринятых референтных значений для концентрации клаудина-5 не позволяет сделать однозначных выводов о клинически значимом уровне его повышения. В нашем

исследовании мы рассматривали группу без ожирения и интермиттирующей гипоксии как контроль для групп с ожирением и сочетанием ожирения с интермиттирующей гипоксией и зарегистрировали статистически значимое повышение клаудина-5 в этих группах. Клиническая значимость данных изменений подтверждена параллельным развитием сосудистого поражения головного мозга, диагностированного с помощью МРТ.

В клинической практике и популяционных исследованиях наличие ожирения и его выраженность оценивают по индексу массы тела (ИМТ), хотя ОТ является более значимым параметром для прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний. В нашем исследовании мы использовали критерии абдоминального ожирения, предложенные в международных рекомендациях по диагностике метаболического синдрома, согласно которым абдоминальное ожирение у мужчин диагностируется при ОТ более 94 см [18]. В то же время ОТ может служить только суррогатным маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний для популяции в целом, а при индивидуальном прогнозе более значимы связанные с гипертрофией адипоцитов нарушение секреции цитокинов и адипокинов и следующий за этим каскад метаболических нарушений, который диагностируется не во всех случаях висцерального ожирения. Некоторые авторы [19] предлагают использовать термин «метаболически здоровое ожирение» для случаев ожирения без изменения лабораторных показателей, хотя это утверждение представляется спорным. Ряд исследователей рассматривает наличие неспецифического воспаления как наиболее важный коррелят «метаболически нездорового» висцерального ожирения [20]. Результаты нашего исследования подтверждают активацию неспецифического воспаления в группах пациентов с абдоминальным ожирением, где выявлены более высокие уровни фибриногена и вчСРБ и установлена связь показателей воспаления с выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий и наличием гипертонической болезни.

В большинстве исследований, посвященных изучению роли абдоминального ожирения, рассматриваются показатели, характеризующие нарушения липидного обмена, обмена глюкозы и неспецифического воспаления без учета вклада интермиттирующей гипоксии, ассоциированной с СОАС (полная или частичная обструкция верхних дыхательных путей, длящаяся не менее 10 секунд и приводящая к снижению сатурации на 3% и более от исходной). Эпидемиологические



данные свидетельствуют о наличии апноэ у 17% женщин и 34% мужчин в возрасте от 30 до 70 лет [6]. Риск развития СОАС в значительной степени зависит от выраженности висцерального ожирения [21] со значительным повышением этого риска при ОТ у мужчин более 100,5 см [22]. По тяжести выделяют СОАС легкой степени с количеством эпизодов апноэ / гипопноэ от 5 до 15 в час, средней степени – с индексом апноэ / гипопноэ от 15 до 30 и тяжелое – с индексом апноэ / гипопноэ 30 и более. Значимым для развития сердечно-сосудистых осложнений считается апноэ средней и тяжелой степени выраженности, в связи с чем в группу с ожирением и гипоксией нами были включены пациенты с ИД 15 и более. Интермиттирующая гипоксия, ассоциированная с СОАС, рассматривается как важный фактор активации процессов свободнорадикального окисления, неспецифического воспаления, дисфункции эндотелия и развития атеросклероза [23]. В целом ожирение, и интермиттирующая гипоксия могут влиять на развитие окислительного стресса и неспецифического воспаления и таким образом приводить к дисфункции эндотелия и развитию сердечно-сосудистых заболеваний, хотя пусковые механизмы этих изменений различны. В нашем исследовании у пациентов с изолированным ожирением и сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии выраженность неспецифического воспаления была одинаковой, при этом выявлено прогрессивное нарастание нарушения обмена глюкозы, с увеличением степени гликирования гемоглобина. Можно предположить, что интермиттирующая гипоксия вносит дополнительный вклад в изменение структуры белков сосудистой стенки и способствует дальнейшему прогрессированию макро- и микроангиопатии. Это подтверждается наличием более выраженных сосудистых изменений головного мозга в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии.

Для развития цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний важным добавочным фактором считается повреждение ГЭБ. Он играет ключевую роль в поддержании гомеостаза в центральной нервной системе, а его нарушение приводит к развитию структурных и функциональных расстройств. Эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность мозговых капилляров, являются основным компонентом ГЭБ и имеют существенные отличия от периферических эндотелиальных клеток. Они соединяются друг с другом плотными контактами и обеспечивают строгий контроль проникновения ионов

и различных молекул из крови в межклеточное пространство и обратно. Данные о влиянии ожирения на ГЭБ получены в экспериментах на крысах, находившихся на длительной высококалорийной диете. Показано, что развивающееся ожирение сопровождалось разрушением плотных контактов, о чем свидетельствовало снижение концентрации окклюдина и клаудина-5 (белков, участвующих в формировании плотных контактов) в лизатах гиппокампа. Установлено, что ожирение ассоциировано с повышением проницаемости ГЭБ и нарушением его транспортной функции, что приводит к снижению поступления в мозг глюкозы, инсулина, лептина, нарушению выделения токсинов [24]. Признаки нарушения ГЭБ были также выявлены в экспериментальных исследованиях на крысах с использованием интермиттирующей гипоксии [25].

Клинические возможности оценки ГЭБ ограничены, и исследования по влиянию нарушений ГЭБ на развитие сосудистого поражения головного мозга пока малочисленны. Показано нарушение ГЭБ в остром периоде инсульта по данным контрастной МРТ головного мозга [26]. Клинические данные о влиянии абдоминального ожирения и интермиттирующей гипоксии на ГЭБ отсутствуют. Нами в качестве маркера нарушения проницаемости ГЭБ был использован клаудин-5. Согласно результатам исследования, статистически значимое повышение концентрации клаудина-5 имело место только при сочетании ожирения с интермиттирующей гипоксией по сравнению с группой без ожирения, при этом степень сосудистого поражения по шкале Fazekas periventricularis демонстрировала отчетливую тенденцию к увеличению также только в группе пациентов с сочетанием ожирения и интермиттирующей гипоксии. Этот важный, с нашей точки зрения, результат указывает на возможный вклад интермиттирующей гипоксии в развитие нарушения ГЭБ и хронического сосудистого поражения головного мозга и позволяет предложить использование содержания клаудина-5 в периферической крови в качестве биомаркера нарушения ГЭБ. Для определения референтных значений концентрации клаудина-5 и клинически значимого уровня его увеличения, ассоциированного с повышением проницаемости ГЭБ, нужны дальнейшие исследования.

Основными причинами ожирения, наряду с генетической предрасположенностью, служат избыточное питание, низкая физическая активность и психосоциальный стресс [27, 28]. По данным популяционного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах



Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), частота ожирения с ИМТ  $\geq 30$  в российской популяции мужчин трудоспособного возраста (25–64 лет) составляет 28,6% [2], а среди руководящего состава МЧС России достигает 41% [1], что может быть связано с высоким уровнем профессионального стресса. Результаты настоящего исследования, показавшие наиболее выраженное распространение абдоминального ожирения в группе руководителей с высоким уровнем интеллектуального и эмоционального напряжения, свидетельствуют о значимой роли психоэмоциональных нагрузок в патогенезе развития ожирения и ассоциированных с ним осложнений. Ожирение неоднородно по своей природе, и терапевтические стратегии, направленные на снижение риска развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, требуют индивидуального подхода в зависимости от фенотипа ожирения.

Ограничением данной работы можно считать небольшой размер выборки, включение в нее только мужчин трудоспособного возраста, отсутствие сравнения показателей в различных возрастных категориях, что не позволяет распространить

полученные результаты на популяцию в целом, а также отсутствие многофакторного анализа. В настоящее время нет общепринятых референтных значений для уровня клаудина-5 в сыворотке крови, что определяет необходимость дальнейших исследований для получения дифференциально-диагностических параметров.

## Заключение

Исследование, выполненное на клиническом материале, показало, что висцеральное ожирение, особенно в сочетании с интермиттирующей гипоксией, ассоциировано с повышением уровня клаудина-5 в сыворотке крови. Клиническая значимость данных изменений подтверждена параллельным развитием сосудистого поражения головного мозга, диагностированного с помощью МРТ. Полученные нами результаты соответствуют представлениям о возможности оценки нарушения ГЭБ с помощью малоинвазивного метода – определения концентрации клаудина-5 в периферической крови. Клиническая значимость такого подхода может быть выявлена только в дальнейших исследованиях. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, п. 8.2 раздела I Плана научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в области гражданской обороны, предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, обеспечения пожарной безопасности, преодоления последствий радиационных аварий и катастроф

на 2025 год, утвержденного приказом МЧС России от 17 июля 2024 г. № 592.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

С.С. Алексанин – концепция исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.В. Тихомирова –

концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста; Н.Н. Зыбина – дизайн исследования, анализ данных, редактирование текста; И.П. Ломова, В.В. Кожевникова, М.А. Гуменная – сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

- Алексанин СС, Тихомирова ОВ, Ломова ИП, Рыбников ВЮ, Гриненко ТН, Кожевникова ВВ. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у специалистов управленческого профиля МЧС России и направления снижения риска. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2025;2:5–17. doi: 10.25016/2541-7487-2025-0-2-05-17. Aleksanin SS, Tikhomirova OV, Lomova IP, Rybnicov VY, Grinenko TN, Kozhevnikova VV. [Prevalence of cardiovascular risk factors among management professionals of the EMERCOM of Russia and risk reduction strategies]. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2025;2:5–17. Russian. doi: 10.25016/2541-7487-2025-0-2-05-17.
- Баланова ЮА, Имаева АЭ, Куценко ВА, Капустина АВ, Муромцева ГА, Евстифеева СЕ, Максимов СА, Карамнова НС, Яровая ЕБ, Шальнова СА, Драпкина ОМ. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2600. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600. Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Maksimov SA, Karamnova NS, Yarovaya EB, Shalnova SA, Drapkina OM. [Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years]. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2600. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2600.
- Magnavita N, Capitanelli I, Garbarino S, Pira E. Work-related stress as a cardiovascular risk factor in police officers: A systematic review of evidence. Int Arch Occup Environ Health. 2018;91(4):377–389. doi: 10.1007/s00420-018-1290-y.
- Beckett A, Scott JR, Chater AM, Ferrandino L, Aldous JWF. The prevalence of metabolic syndrome and its components in firefighters: A systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(19):6814. doi: 10.3390/ijerph20196814.



5. Вербовой АФ, Вербовая НИ, Долгих ЮА. Ожирение – основа метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):142–149. doi: 10.14341/omet12707. Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YuA. [Obesity is the basis of metabolic syndrome]. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):142–149. Russian. doi: 10.14341/omet12707.
6. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014. doi: 10.1093/aje/kws342.
7. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):41–53. doi: 10.1038/nrn1824.
8. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev*. 2013;93(2):525–569. doi: 10.1152/physrev.00019.2012.
9. Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: Gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS*. 2019;16(1):3. doi: 10.1186/s12987-019-0123-z.
10. Berndt P, Winkler L, Cording J, Breikreuz-Korff O, Rex A, Dithmer S, Rausch V, Blasig R, Richter M, Sporbert A, Wolburg H, Blasig IE, Haseloff RF. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: Far more than claudin-5. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(10):1987–2002. doi: 10.1007/s00018-019-03030-7.
11. Yang Z, Lin P, Chen B, Zhang X, Xiao W, Wu S, Huang C, Feng D, Zhang W, Zhang J. Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5). *Autophagy*. 2021;17(10):3048–3067. doi: 10.1080/15548627.2020.1851897.
12. Kılıç F, Işık Ü, Demirdaş A, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;266:37–42. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.117.
13. Kılıç F, Işık Ü, Kumbul Doğuç D. Serum claudin-5, but not zonulin, may be associated with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Danub*. 2022;34(2):273–278. doi: 10.24869/psyd.2022.273.
14. Fan M, Deng F, Tang R, Cai Y, Zhang X, Li H, Xiang T, Pan J. Serum zonula occludens-1 and claudin-5 levels in patients with insomnia disorder: A pilot study. *Nat Sci Sleep*. 2023;15:873–884. doi: 10.2147/NSS.S424756.
15. Tachibana K, Hirayama R, Sato N, Hattori K, Kato T, Takeda H, Kondoh M. Association of plasma claudin-5 with age and Alzheimer disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1419. doi: 10.3390/ijms25031419.
16. Lasek-Bal A, Kokot A, Gendosz de Carrillo D, Student S, Pawletko K, Krzan A, Puz P, Bal W, Jędrzejowska-Szypułka H. Plasma levels of occludin and claudin-5 in acute stroke are correlated with the type and location of stroke but not with the neurological state of patients-preliminary data. *Brain Sci*. 2020;10(11):831. doi: 10.3390/brainsci10110831.
17. Водопьянова НЕ. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009. 336 с. Vodopyanova NE. [Psychodiagnostics of stress]. St. Petersburg: Piter, 2009. 336 p. Russian.
18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood

## Association between obesity, intermittent hypoxia, blood-brain barrier disruption, and the development of cerebrovascular diseases in working-age men with high occupational stress

S.S. Aleksanin<sup>1</sup> • O.V. Tikhomirova<sup>1</sup> • N.N. Zybina<sup>1</sup> • I.P. Lomova<sup>1</sup> • V.V. Kozhevnikova<sup>1</sup> • M.A. Gumennaia<sup>1</sup>

**Background:** The prevalence of obesity among working-age men with high occupational stress reaches 41%, significantly exceeding the average population level (28.6%). In this cohort, obesity is recognized as one of the leading risk factors for the early development of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Experimental evidence indicates the influence of obesity and intermittent hypoxia on the disruption of the blood-brain barrier (BBB). As a biological marker reflecting BBB dysfunction, claudin-5 is of interest, with increased serum concentrations observed in neurodegenerative, psychiatric, autoimmune diseases, and in the acute stage of ischemic stroke.

**Aim:** To determine the association of abdominal obesity and intermittent hypoxia with serum claudin-5 levels and the severity of cerebral microangiopathy in working-age men with high occupational stress.

**Methods:** A single-center continuous cross-sectional study was conducted with sequential

enrollment of 100 men from the personnel of the Russian Ministry of Emergency Situations (EMERCOM), aged 20 to 60 years, with cardiovascular risk factors, who underwent examination and treatment at the clinic of the Nikiforov Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, from February 1, 2024, to March 1, 2025. Stress levels were assessed using the Psychological Stress Measure (PSM-25). All patients underwent ultrasound scanning of the brachiocephalic arteries with measurement of intima-media thickness (IMT) and the percentage of stenosis in the presence of atherosclerotic plaques. The severity of cerebral vascular lesions was evaluated by the number of gliosis foci and the Fazekas scale based on brain magnetic resonance imaging (MRI). Laboratory tests included determination of total cholesterol and its fractions, triglycerides, glucose, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fibrinogen, and claudin-5. For screening for obstructive

sleep apnea syndrome, overnight 8-hour pulse oximetry was performed with calculation of the desaturation index (DI).

**Results:** Abdominal obesity was detected in 76 of the 100 examined individuals. Overnight pulse oximetry was not performed in 13 patients for technical reasons. The final analysis included data from 87 patients, who were divided into 3 groups based on the presence of obesity and intermittent hypoxia: Group 1, 20 patients without abdominal obesity and significant intermittent hypoxia (waist circumference (WC) ≤ 94 cm, DI < 15); Group 2, 46 patients with isolated abdominal obesity (WC > 94 cm, DI < 15); Group 3, 21 patients with abdominal obesity and moderate-to-severe intermittent hypoxia (WC > 94 cm, DI ≥ 15). A progressive increase in the severity of hyperglycemia was observed with rising HbA1c levels (5.0 [4.8; 5.4], 5.4 [5.0; 5.7], 5.7 [5.4; 6.2] %; p = 0.0002, p<sub>1-2</sub> = 0.072, p<sub>1-3</sub> = 0.0001, p<sub>2-3</sub> = 0.036) and an increase in serum claudin-5 (1.9 [1.1; 3.1], 2.9 [1.4; 7.7], 5.3 [2.0; 7.9] ng/mL;



- Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
19. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
20. Hardy OT, Perugini RA, Nicoloso SM, Gallagher-Dorval K, Puri V, Straubhaar J, Czech MP. Body mass index-independent inflammation in omental adipose tissue associated with insulin resistance in morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(1):60–67. doi: 10.1016/j.soard.2010.05.013.
21. Zhou T, Chen S, Mao J, Zhu P, Yu X, Lin R. Association between obstructive sleep apnea and visceral adiposity index and lipid accumulation product: NHANES 2015–2018. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):100. doi: 10.1186/s12944-024-02081-5.
22. Unal Y, Ozturk DA, Tosun K, Kutlu G. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio. *Sleep Breath*. 2019;23(2):523–529. doi: 10.1007/s11325-018-1725-4.
23. Javaheri S, Javaheri S, Somers VK, Gozal D, Mokhlesi B, Mehra R, McNicholas WT, Zee PC, Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Cistulli P, Malhotra A. Interactions of obstructive sleep apnea with the pathophysiology of cardiovascular disease, part 1: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(13):1208–1223. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.059.
24. Feng Z, Fang C, Ma Y, Chang J. Obesity-induced blood-brain barrier dysfunction: Phenotypes and mechanisms. *J Neuroinflammation*. 2024;21(1):110. doi: 10.1186/s12974-024-03104-9.
25. Zolotoff C, Bertolotti L, Gozal D, Mismetti V, Flandrin P, Roche F, Perek N. Obstructive sleep apnea, hypercoagulability, and the blood-brain barrier. *J Clin Med*. 2021;10(14):3099. doi: 10.3390/jcm10143099.
26. Kala D, Šulc V, Olšerová A, Svoboda J, Prysiazniuk Y, Pošusta A, Kynčl M, Šanda J, Tomek A, Otáhal J. Evaluation of blood-brain barrier integrity by the analysis of dynamic contrast-enhanced MRI – A comparison of quantitative and semi-quantitative methods. *Physiol Res*. 2022;71(S2):S259–S275. doi: 10.33549/physiolres.934998.
27. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, Goossens GH. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med*. 2024;30(9):2395–2399. doi: 10.1038/s41591-024-03095-3.
28. Menard C, Pfau ML, Hodes GE, Kana V, Wang VX, Bouchard S, Takahashi A, Flanagan ME, Aleyasin H, LeClair KB, Janssen WG, Labonté B, Parise EM, Lorsch ZS, Golden SA, Heshmati M, Tamminga C, Turecki G, Campbell M, Fayad ZA, Tang CY, Merad M, Russo SJ. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci*. 2017;20(12):1752–1760. doi: 10.1038/s41593-017-0010-3.

$p = 0.040$ ,  $p_{1-2} = 0.163$ ,  $p_{1-3} = 0.041$ ,  $p_{2-3} = 1.0$ ) across the three groups, respectively. A significant increase in the severity of cerebral vascular lesions on MRI was noted only in the group with combined obesity and intermittent hypoxia. The prevalence of periventricular changes on the Fazekas scale in Group 1 was 0 (0%), in Group 2, 2 (4%), and in Group 3, 4 (23.5%) ( $p = 0.015$ ,  $p_{1-2} = 0.77$ ,  $p_{1-3} = 0.0225$ ,  $p_{2-3} = 0.027$ ).

**Conclusion:** Abdominal obesity, and especially its combination with intermittent hypoxia, is associated with increased HbA1c levels and serum claudin-5 concentrations, as well as with the development of cerebral vascular lesions diagnosed by MRI. It is hypothesized that intermittent hypoxia contributes additionally to the alteration of vascular wall proteins, leading to BBB disruption, which promotes the development of cerebrovascular

diseases. Measurement of claudin-5 holds promise as a marker of BBB damage.

**Key words:** abdominal obesity, intermittent hypoxia, blood-brain barrier, claudin-5, cerebrovascular disorders, occupational stress

**For citation:** Aleksanin SS, Tikhomirova OV, Zybina NN, Lomova IP, Kozhevnikova VV, Gumennaia MA. Association between obesity, intermittent hypoxia, disruption of blood-brain barrier and the development of cerebrovascular diseases among working-age men with high levels of occupational stress. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(6):285–295. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-028.

Received October 8, 2025; revised November 13, 2025; accepted for publication December 10, 2025

#### Funding

This work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of the Russian Federation for Civil Defence, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters (EMERCOM of Russia), Clause 8.2, Section I of the Research and Development Plan in the Field of Civil Defence, Emergency Prevention and Response, Fire Safety, and Overcoming the Consequences of Radiation Accidents and Disasters for 2025, approved by Order of EMERCOM of Russia No. 592 dated July 17, 2024.

#### Conflict of interests

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

#### Authors' contribution

S.S. Aleksanin, the study concept, approval of the final version of the manuscript; O.V. Tikhomirova, the study concept and design, data analysis and interpretation, text editing; N.N. Zybina, the study design, data analysis, text editing; I.P. Lomova, V.V. Kozhevnikova, M.A. Gumennaia, data collection and management, data analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Sergei S. Aleksanin** – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-1669>. E-mail: [medicine@nrcerm.ru](mailto:medicine@nrcerm.ru)

**Olga V. Tikhomirova** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-0900> ✉ 4/2 Akademika Lebedeva ul., St. Petersburg, 194044, Russian Federation. E-mail: [olvitikhomirova@gmail.com](mailto:olvitikhomirova@gmail.com)

**Natalia N. Zybina** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>. E-mail: [zybinan@inbox.ru](mailto:zybinan@inbox.ru)

**Irina P. Lomova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Cerebrovascular Disease Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6411-1402>. E-mail: [irpalo@mail.ru](mailto:irpalo@mail.ru)

**Valentina V. Kozhevnikova** – PhD (in Psychol.), Senior Research Fellow, Cerebrovascular Disease Laboratory<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-507X>. E-mail: [kvv1071@yandex.ru](mailto:kvv1071@yandex.ru)

**Mariia A. Gumennaia** – MD, Neurologist, Department of Neurology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4931-2828>. E-mail: [Magu56110@gmail.com](mailto:Magu56110@gmail.com)

<sup>1</sup> The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine; 4/2 Akademika Lebedeva ul., St. Petersburg, 194044, Russian Federation



Оригинальная статья

# Прогностическое значение микроРНК 143-3р и 451а при пятилетнем наблюдении у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий

Щекочихин Д.Ю.<sup>1</sup> • Бирг А.Б.<sup>1</sup> • Эрдниев Т.Н.<sup>1</sup> • Нартова А.А.<sup>1</sup> • Рожков А.Н.<sup>1</sup> • Копылов Ф.Ю.<sup>1</sup>

**Щекочихин Дмитрий Юрьевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>. E-mail: [agishm@list.ru](mailto:agishm@list.ru)

**Бирг Анна Борисовна** – стажер-исследователь кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7841-9579> ✉ 123056, г. Москва, ул. Зоологическая, 30/2, Российская Федерация. E-mail: [birg\\_a\\_b@mail.ru](mailto:birg_a_b@mail.ru)

**Эрдниев Тамерлан Николаевич** – ординатор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4253-1646>. E-mail: [tamir202256@gmail.com](mailto:tamir202256@gmail.com)

**Нартова Анна Андреевна** – аспирант Института персонализированной кардиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0657-4446>. E-mail: [nartovanna@mail.ru](mailto:nartovanna@mail.ru)

**Рожков Андрей Николаевич** – науч. сотр. Института персонализированной кардиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2735-076X>. E-mail: [arozhkov@outlook.com](mailto:arozhkov@outlook.com)

**Копылов Филипп Юрьевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Института персонализированной кардиологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>. E-mail: [fjk@inbox.ru](mailto:fjk@inbox.ru)

**Актуальность.** Стратификация риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов – одна из ключевых задач клинической кардиологии. В дополнение к традиционным шкалам риска в последние годы активно изучаются различные другие маркеры, включая циркулирующие микроРНК, как потенциальный инструмент персонализированной оценки прогноза.

**Цель** – оценить прогностическую значимость исходных уровней микроРНК у пациентов с бессимптомным атеросклерозом коронарных артерий, выявленным по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), при долгосрочном наблюдении.

**Материал и методы.** В ретроспективный анализ включены данные 30 пациентов с бессимптомным атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным результатами МСКТ. Исходно у всех пациентов были определены уровни 15 циркулирующих микроРНК в плазме крови с помощью наборов NucleoSpin miRNA Plasma (MACHERY-NAGEL, Германия): miR-195p, miR-126-3p, miR-205-5p, miR-126-5p, miR-21-5p, miR-143-3p, miR-223-3p, miR-145-5p, miR-29b-3p, miR-146a-5p, miR-92a-3p, miR-150-5p, miR-23a-3p, miR-181b-5p, miR-451a. Информация о клинических исходах в течение 5 лет после включения в исследование получена из Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. Конечными точками были острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), смерть от всех причин и комбинированная конечная точка (ОИМ / ОНМК / смерть).

**Результаты.** Из 30 пациентов с бессимптомным атеросклерозом по данным МСКТ (средний возраст – 70 ± 9,8 года, 11 мужчин) в течение 5 лет неблагоприятные исходы зарегистрированы у 7 человек, 23 человека не имели этих исходов. В однофакторном анализе Кокса уровень только двух микроРНК имел статистически значимую связь с исходом (ОИМ, ОНМК и смерти от всех причин): для miR-143-3p относительный

риск (ОР) составил 0,724, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,539–0,972 (p = 0,032), для miR-451a – ОР 27,872, 95% ДИ 1,125–690,637 (p = 0,042). ROC-анализ показал пограничную значимость уровня miR-143-3p при прогнозировании неблагоприятных событий (чувствительность – 71,4%, специфичность – 73,9%; p = 0,059), а также miR-451a (чувствительность – 71,4%, специфичность – 87%; p = 0,066). В многофакторном регрессионном анализе Кокса, скорректированном с учетом шкалы риска Framingham, более высокий уровень miR-143-3p был независимо связан со сниженным риском смерти от всех причин (ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,96). При корректировке на шкалу MESA категория высокого риска miR-143-3p ассоциировалась с повышенным риском достижения комбинированной конечной точки (ОР 607,997, 95% ДИ 4,606–8024,582).

**Заключение.** Среди 15 изученных микроРНК miR-143-3p и miR-451a продемонстрировали ассоциацию с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с бессимптомным атеросклерозом коронарных артерий. Полученные результаты указывают на потенциальную прогностическую значимость данных микроРНК, однако требуют подтверждения в исследованиях с большей выборкой пациентов.

**Ключевые слова:** микроРНК, miR-143-3p, miR-451a, атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, прогноз, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, смертность

**Для цитирования:** Щекочихин Д.Ю., Бирг А.Б., Эрдниев Т.Н., Нартова А.А., Рожков А.Н., Копылов Ф.Ю. Прогностическое значение микроРНК 143-3р и 451а при пятилетнем наблюдении у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Альманах клинической медицины. 2025;53(6):296–305. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-027.

Поступила 25.11.2025; доработана 12.12.2025; принята к публикации 19.12.2025

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8–2, Российская Федерация



**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина преждевременной смертности населения во всем мире, в том числе в Российской Федерации<sup>1,2</sup> [1]. Большинство этих заболеваний обусловлены развитием и прогрессированием атеросклеротического процесса в различных сосудистых бассейнах. Меры первичной и вторичной профилактики, регламентированные международными и российскими рекомендациями, способствуют снижению заболеваемости и смертности от ССЗ, однако остаточный риск сохраняется достаточно высоким. В связи с этим, учитывая необходимость персонализации мер профилактики, ведется интенсивная разработка и внедрение в клиническую практику шкал риска, поиск новых маркеров риска (генетических и эпигенетических).

В настоящее время большое внимание уделяется изучению циркулирующих в крови регуляторных РНК, включая микроРНК [2, 3], которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и участвуют в физиологических и патологических процессах, таких как повреждение ДНК, старение клеток и митохондриальная дисфункция [4–6], в том числе и при сердечно-сосудистой патологии – атеросклерозе коронарных и периферических артерий, инфаркте миокарда, аритмиях, кардиомиопатиях, сердечной недостаточности (СН), врожденных пороках сердца, легочной гипертензии, аневризме аорты, патологии клапанов сердца [4]. Обсуждается использование уровней некоторых циркулирующих микроРНК в качестве маркера сердечно-сосудистого риска [5, 7]. Нами ранее было показано, что в зависимости от наличия атеросклеротических бляшек изменяется целый ряд микроРНК (miR-126-3p, miR-126-5p, miR-145-5p, miR-150-5p и miR-195-5p), при этом miR-143-3p и miR-181-5p могут быть потенциальными маркерами атеросклеротического процесса [6, 8, 9]. Вместе с тем вопрос о возможности использования микроРНК в качестве прогностических факторов остается мало изученным.

Цель – оценить прогностическую значимость исходных уровней микроРНК у пациентов с бессимптомным атеросклерозом коронарных артерий, выявленным по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), при долгосрочном наблюдении.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 30 пациентов с установленным атеросклерозом коронарных артерий, у которых по данным Единой государственной информационной

системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) были отслежены сведения о жизненном статусе, повторных обращениях за медицинской помощью по истечении 5 лет после включения в исследование. В качестве конечных точек учитывали случаи острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), смерти от всех причин и комбинированную конечную точку: ОИМ + ОНМК + смерть от всех причин.

Из 62 пациентов с выявленным бессимптомным атеросклерозом коронарных артерий 32 пациента были исключены из данной работы в связи с тем, что в системе ЕГИСЗ отсутствовала информация об их жизненном статусе и повторных обращениях. Оставшиеся 30 пациентов (средний возраст –  $70 \pm 9,8$  года, 11 мужчин), у которых исходы прослежены в течение 5 лет, были разделены на 2 группы: 7 человек имели зарегистрированные неблагоприятные исходы и 23 человека не имели этих исходов (рис. 1).

Для того чтобы исключить возможное смещение данных, проведено сравнение исходных характеристик включенных пациентов и исключенных в связи с неизвестными исходами. При этом не выявлено статистически значимых различий между группами по полу, возрасту, индексу массы тела, курению, наличию артериальной гипертензии и ее тяжести, наличию атипичных болей в грудной клетке, результатам стресс-эхокардиографии и получаемой терапии (табл. 1).



**Рис. 1.** Блок-схема исследования. ЕГИСЗ – Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

**Таблица 1.** Исходные клиничко-демографические характеристики включенных и исключенных пациентов с бессимптомным атеросклерозом коронарных артерий, выявленным по данным мультиспиральной компьютерной томографии

Параметр	Пациенты, включенные в исследование (n = 30)	Пациенты, исключенные из исследования (n = 32)	Значение p
Мужчины, абс. (%)	11 (36,7)	6 (18,8)	0,157
Возраст, Ме (IQR), годы	66 (64–75)	62,5 (59–73)	0,070
ИМТ, Ме (IQR), кг/м <sup>2</sup>	28,925 (25,59–32,49)	28,45 (25,79–32,05)	0,972
Курение, абс. (%)	5 (16,7)	3 (9,4)	0,467
Атипичная стенокардия, абс. (%)	19 (63,3)	24 (75)	0,411
Положительный стресс-тест, абс. (%)	12 (40)	15 (46,9)	0,585
ФВ > 50%, абс. (%)	26 (86,7)	31 (96,9)	0,189
АГ, абс. (%)	29 (96,7)	26 (81,3)	0,105
АГ 3-й степени, абс. (%)	15 (50)	13 (40,6)	0,459
Пароксизмальная ФП, абс. (%)	6 (20)	6 (18,8)	1,000
Статины, абс. (%)	17 (56,7)	15 (46,9)	0,441
иАПФ, абс. (%)	10 (33,3)	9 (28,1)	0,784
АРА, абс. (%)	11 (36,7)	14 (43,8)	0,570
Бета-блокаторы, абс. (%)	19 (63,3)	17 (53,1)	0,416
БКК, абс. (%)	8 (26,7)	11 (34,4)	0,588
ОАК, абс. (%)	4 (13,3)	6 (18,8)	0,733
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	13 (43,3)	11 (34,4)	0,469

АГ – артериальная гипертония, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ОАК – оральные антикоагулянты, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий  
 Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе) либо в виде медианы (Ме) и межквартильного размаха (IQR)

В качестве маркеров риска использовали результаты ранее проведенных обследований из сохраненной базы данных детального клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, которое было проведено в клиническом центре ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Университетская клиническая больница № 1) с декабря 2018 по февраль 2020 г.

Наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий было подтверждено при проведении МСКТ коронарных артерий, которую выполняли на компьютерном томографе Aquilion ONE (640 срезов) (Canon Medical Systems, Япония) с контрастным усилением йопромидом (40–70 мл в зависимости от массы тела пациента).

Определяли уровни 15 микроРНК: miR-195p, miR-126-3p, miR-205-5p, miR-126-5p, miR-21-5p, miR-143-3p, miR-223-3p, miR-145-5p, miR-29b-3p, miR-146a-5p, miR-92a-3p, miR-150-5p, miR-23a-3p, miR-181b-5p, miR-451a – с помощью наборов NucleoSpin miRNA Plasma (MACHEREY-NAGEL, Германия).

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Роль регуляторных

РНК в оценке нестабильности атеросклеротических бляшек коронарных артерий». Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 11-18 от 05.12.2018).

*Статистический анализ.* Вычисления выполняли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26 (IBM, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Проверка исходных количественных данных на нормальность проведена с помощью теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении переменные описывали с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения ( $\pm$  SD). При ненормальном распределении количественные показатели представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (англ. interquartile range, IQR). Межгрупповые различия количественного показателя оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни. При сравнительном анализе категориальных переменных использовали  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки риска наступления неблагоприятного исхода была применена



регрессия Кокса, рассчитан относительный риск (ОР). Чувствительность и специфичность сывороточного уровня микроРНК как потенциальных биомаркеров неблагоприятных исходов ССЗ оценивали с помощью ROC-анализа (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исходные клинические характеристики пациентов с неблагоприятным исходом и пациентов, проживших 5 лет без событий, статистически значимо не различались, но в группе больных с неблагоприятным исходом было больше мужчин ( $p = 0,029$ ), также эти пациенты отличались более высоким показателем шкалы риска Framingham

**Таблица 2.** Исходные клинико-демографические характеристики пациентов с атеросклерозом коронарных артерий в зависимости от наступления неблагоприятных исходов (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, смерть от всех причин) в течение пятилетнего наблюдения

Параметр	Пациенты с неблагоприятным исходом (n = 7)	Пациенты без неблагоприятных событий (n = 23)	Значение p
Женский пол, абс. (%)	2 (28,6)	17 (73,9)	0,029
Возраст, годы	67 ± 12,8	71,26 ± 8,9	0,325
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,18 ± 3,3	28,24 ± 4,4	0,294
Шкала MESA, баллы	13,3 ± 9,6	10,13 ± 7,8	0,380
Шкала Framingham, баллы	15,6 ± 7,4	8,78 ± 5,8	0,016
Глюкоза, ммоль/л	5,25 ± 0,8	5,48 ± 0,8	0,528
Креатинин, мкмоль/л	95,86 ± 18,3	86,6 ± 17,25	0,230
СКФ <sub>СКД-ЕРИ</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,02 ± 19,2	67,4 ± 14,7	0,602
Холестерин общий, ммоль/л	6,4 ± 1,4	5,2 ± 1,2	0,039
Триглицериды, ммоль/л	1,36 ± 0,4	1,46 ± 0,6	0,617
ЛПНП, ммоль/л	4,43 ± 1,3	3,12 ± 1,1	0,012
ЛПВП, ммоль/л	1,31 ± 0,32	1,47 ± 0,3	0,191
ЛПОНП, ммоль/л	0,53 ± 0,1	0,59 ± 0,2	0,547
Атеросклероз коронарных артерий, абс. (%)	4 (57,1)	17 (73,9)	0,397
Атипичная стенокардия, абс. (%)	5 (71,4)	14 (60,9)	1,000
АГ, абс. (%)	7 (100)	22 (95,7)	1,000
АГ 3-й степени, абс. (%)	2 (28,6)	13 (56,5)	0,195
Положительный стресс-тест, абс. (%)	3 (42,9)	9 (39,1)	0,860
ФВ > 50%, абс. (%)	5 (71,4)	21 (91,3)	0,176
Пароксизмальная ФП, абс. (%)	1 (14,3)	5 (21,7)	0,666
Статины, абс. (%)	2 (28,6)	15 (65,2)	0,190
Курение, абс. (%)	2 (28,6)	3 (13)	0,565
иАПФ, абс. (%)	2 (28,6)	8 (34,8)	0,760
АРА, абс. (%)	3 (42,9)	8 (34,8)	0,698
Бета-блокаторы, абс. (%)	5 (71,4)	14 (60,9)	0,612
БКК, абс. (%)	1 (14,3)	7 (30,4)	0,398
ОАК, абс. (%)	1 (14,3)	3 (13)	0,933
Ацетилсалициловая кислота, абс. (%)	5 (71,4)	8 (34,8)	0,087

СКД-ЕРИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – Сотрудничество в области эпидемиологии хронической болезни почек, MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Мультиэтническое исследование атеросклероза), АГ – артериальная гипертензия, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ОАК – оральные антикоагулянты, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий

Данные представлены как абсолютное число пациентов (% в группе) или в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (± SD)

( $p = 0,016$ ), более высокими уровнями общего холестерина ( $p = 0,039$ ) и липопротеинов низкой плотности ( $p = 0,012$ ) (табл. 2).

Медиана времени до наступления комбинированной конечной точки (ОИМ / ОНМК / смерть) составила 58 дней (IQR 28,5–62 дня). За период наблюдения 1 пациент перенес ОИМ, ОНМК и умер, у 1 пациента диагностирован только ОИМ, только летальный исход был у 5 пациентов.

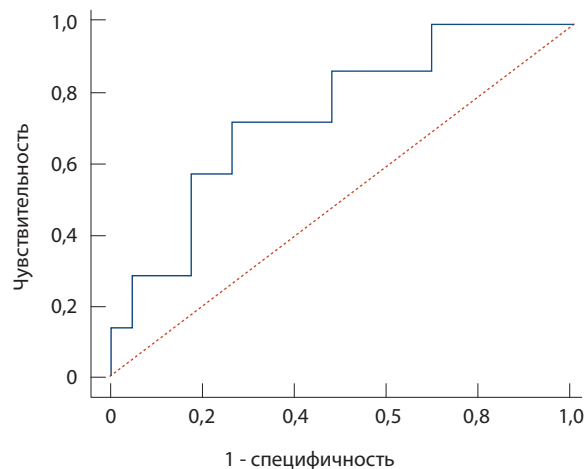
В однофакторном анализе Кокса уровень только двух микроРНК продемонстрировал статистически значимую связь с исходом (табл. 3). С повышенным риском ОИМ, ОНМК и смерти были ассоциированы более низкие уровни miR-143-3p и более высокие уровни miR-451a. Остальные микроРНК не показали статистически значимых ассоциаций с исходом.

Проведен анализ ROC-кривой для miR-143-3p. Площадь под ROC-кривой (англ. area under the curve, AUC) составила  $0,739 \pm 0,104$  (95% доверительный интервал (ДИ) 0,534–0,944), пороговое значение miR-143-3p в точке, рассчитанной по индексу Юдена, – 0,002573575 (индекс Юдена 0,453). При экспрессии miR-143-3p, меньше или равной данному значению, прогнозировался высокий риск развития неблагоприятного события. Чувствительность и специфичность метода составили 71,4 и 73,9% соответственно (рис. 2).

**Таблица 3.** Связь уровней микроРНК с риском неблагоприятных исходов (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, смерть от всех причин) у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий

МикроРНК	ОР	95% ДИ	Значение p
miR-143-3p	0,724	0,539–0,972	0,032
miR-451a	27,872	1,125–690,637	0,042
miR-195-5p	1,523	0,480–4,829	0,475
miR-126-3p	1,145	0,662–1,98	0,628
miR-205-5p	0,872	0,628–1,210	0,412
miR-126-5p	0,708	0,174–2,884	0,630
miR-21-5p	0,707	0,127–3,951	0,693
miR-223-3p	0,511	0,112–2,333	0,386
miR-145-5p	0,436	0,166–1,143	0,091
miR-29b-3p	0,684	0,139–3,382	0,642
miR-146a-5p	0,941	0,342–2,591	0,907
miR-92a-3p	4,381	0,74–25,919	0,103
miR-150-5p	1,278	0,453–4,192	0,572
miR-23a-3p	1,367	0,430–4,350	0,596
miR-181b-5p	1,278	0,741–2,202	0,378

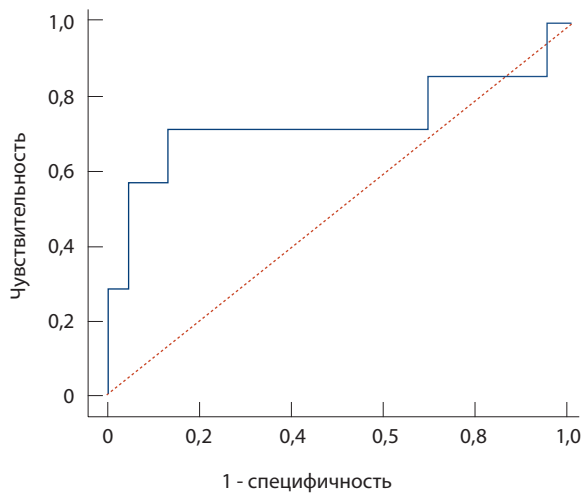
ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск



**Рис. 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза развития неблагоприятных событий от сывороточного уровня miR-143-3p

Проведен также анализ ROC-кривой для miR-451a. AUC составила  $0,733 \pm 0,141$  (95% ДИ 0,457–1,000), пороговое значение miR-451a в точке, рассчитанной по индексу Юдена, – 6,08894141 (индекс Юдена 0,584). При экспрессии miR-451a, больше или равной данному значению, прогнозировался высокий риск развития неблагоприятного события. Чувствительность и специфичность метода составили 71,4 и 87% соответственно (рис. 3). Уровни экспрессии miR-143-3p и miR-451a демонстрировали тенденцию к значимой ассоциации с вероятностью развития комбинированной конечной точки ( $p = 0,059$  и  $p = 0,066$  соответственно).

В многофакторном анализе Кокса, скорректированном с учетом шкалы Framingham, более высокий уровень miR-143-3p был независимо связан со сниженным риском смерти от всех причин (ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,96). Каждое увеличение показателя шкалы Framingham на одну единицу было ассоциировано с повышением риска смерти на 16% (ОР 1,16, 95% ДИ 1,03–1,30). При корректировке на шкалу MESA (англ. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Мультиэтническое исследование атеросклероза) категория высокого риска miR-143-3p ассоциировалась с повышенным риском достижения комбинированной конечной точки (ОР 607,997, 95% ДИ 4,606–8024,582). Аналогично, после корректировки на шкалу риска Framingham категория высокого риска miR-143-3p оставалась значимой для прогнозирования комбинированной конечной точки (ОР 12,506, 95% ДИ 1,690–92,556). Сами клинические шкалы риска демонстрировали переменную независимую значимость в этих моделях.



**Рис. 3.** ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза развития неблагоприятных событий от сывороточного уровня miR-451a

## Обсуждение

В настоящем исследовании мы оценивали, как исходные изменения уровней 15 различных микроРНК влияют на пятилетний прогноз у пациентов с наличием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Установлено, что уровни экспрессии только двух микроРНК были статистически значимо ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Так, исходно более низкий уровень экспрессии логарифмированной miR-143-3p и более высокий уровень экспрессии логарифмированной miR-451a были связаны с увеличением риска ОИМ, ОНМК, а также смерти от всех причин (ОР 0,724 и 27,872 соответственно). При этом ROC-анализ показал достаточно высокую чувствительность и специфичность обоих маркеров в прогнозировании неблагоприятных событий (для miR-143-3p чувствительность и специфичность метода составили 71,4 и 73,9%, для miR-451a – 71,4 и 87% соответственно) при пограничной статистической значимости. Важно также, что для этих маркеров были установлены пороговые значения, с которых начинает повышаться риск (для miR-451a – 6,08894141 при индексе Юдена 0,584, для miR-143-3p – 0,002573575 при индексе Юдена 0,453). Однако следует учитывать определенные сложности, связанные с отсутствием единых нормативных значений уровней микроРНК, которые существенно зависят от метода определения, в связи с чем нормативы рассчитываются для каждого исследования (центра) отдельно [8].

Многие исследования посвящены изучению роли микроРНК как диагностических маркеров,

но в основном они имеют поперечный дизайн либо характеризуются краткосрочным периодом наблюдения. Тем не менее в большинстве работ, в том числе и в ранее проведенных нами, показано, что у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий наблюдаются изменения уровней различных микроРНК по сравнению со здоровыми людьми [7, 10–15].

Более выраженные изменения экспрессии циркулирующих микроРНК отмечены при трехсосудистом поражении коронарных артерий по сравнению с одно- и двухсосудистым поражением [7, 16]. Выраженность изменений экспрессии микроРНК зависит также от наличия нестабильных бляшек [6, 17]. Объяснением могут быть результаты экспериментальных исследований, в которых показано, что некоторые микроРНК значительно ускоряют прогрессирование атеросклероза, пролиферацию макрофагов и снижают экспрессию SCD1 (стеарил-КоА-десатуразы) – ключевого фермента липогенеза, что приводит к нарушению энергетического обмена и липотоксичности миокарда [18, 19].

Исследования, включавшие пациентов с инфарктом миокарда, свидетельствуют об изменении уровня экспрессии различных микроРНК. В обзорной статье R.M.W. Colpaert и M. Calore показано, что при инфаркте миокарда снижена активность широкого спектра микроРНК, в частности miR-15, miR-195, miR-497, miR-590-3p, miR-199a-3p, miR-133, и, напротив, повышена экспрессия других микроРНК – miR-294, miR-133, miR-539, miR-410, miR-495, miR-433 [4]. В обзоре С.Е. Condrat и соавт. приведены обобщенные данные нескольких исследований, подтверждающие, что при инфаркте миокарда повышены уровни miR-1, miR-133a, miR-208a/b, miR-499, которые являются подчас более чувствительными диагностическими маркерами, чем уровень тропонина [20]. Более того, полагают, что уровень miR-133a в плазме может быть прогностическим маркером при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, отражая тяжесть реперфузионного повреждения и снижение выживаемости миокарда [21]. Установлено, что повышенная экспрессия miR-193b-3p оказывает защитное действие на миокард, обусловленное подавлением гасдерминовой поры инфламмосомы и соответственно снижением пироптоза, который рассматривают как воспалительный вариант гибели клеток [22]. Это подтверждает роль воспаления в развитии атеросклеротического поражения и его осложнений [23].

В большом числе исследований показано, что изменения уровней микроРНК, наблюдаемые у пациентов с ОНМК, могут отражать тяжесть поражения и позволяют оценивать прогноз [24–28].

Не меньший интерес вызывают исследования диагностической и прогностической роли экспрессии микроРНК при СН, которая в большинстве случаев развивается вследствие ишемического повреждения миокарда. По данным систематического обзора и метаанализа 14 исследований (1327 участников), уровень циркулирующей miR-21 был значительно выше у пациентов с СН по сравнению с контролем (ОР 1,61, 95% ДИ 1,46–1,78;  $p < 0,001$ ) [29]. Обращает на себя внимание высокая диагностическая точность (чувствительность – 0,94 (95% ДИ 82,0–98,0), специфичность – 0,90 (95% ДИ 79,0–96,0)) и прогностическая значимость этого маркера. Высокий уровень miR-21 был связан с повышенным риском обострения СН (ОР 1,84, 95% ДИ 1,14–2,97;  $p = 0,01$ ) и смерти, обусловленной СН (ОР 2,00, 95% ДИ 1,30–3,03;  $p = 0,001$ ).

Таким образом, микроРНК рассматривают как важнейшие молекулы, регулирующие клеточные и молекулярные пути, которые ремоделируют сердце и сосуды, и некоторые из них показали себя многообещающими диагностическими и прогностическими биомаркерами [30, 31].

Аналогичные исследования проводятся и при других ССЗ (нарушениях ритма, гипертрофической, дилатационной, аритмогенной кардиомиопатии, синдроме удлиненного QT) [4].

Предпринимаются попытки улучшить прогностическую значимость шкал, традиционно используемых в рамках первичной профилактики, в частности интегрируя их с данными о циркулирующих микроРНК. Так, в многоцентровом исследовании показано, что группа микроРНК miR-34a, miR-223, miR-378, miR-499 и miR-133 повышает точность стратификации риска смерти, определенного по шкале Framingham или шкале SCORE (англ. Systematic COronary Risk Evaluation – Систематическая оценка коронарного риска) [32]. В исследовании HUNT у 112 здоровых участников изучили значимость уровня экспрессии 179 микроРНК для определения риска развития ОИМ; установлено, что наилучшая модель для прогнозирования будущего ОИМ состояла из панели miR-106a-5p, miR-424-5p, let-7g-5p, miR-144-3p и miR-660-5p в дополнение к шкале Framingham [33]. При этом добавление таких факторов, как соотношение объема талии и бедер, уровни триглицеридов, глюкозы, креатинина, незначительно улучшало предикторную точность шкалы Framingham [34].

В проведенных нами ранее исследованиях [8, 9] уровни miR-126-5p и miR-150-5p были выше у пациентов с 10-летним риском сердечно-сосудистых событий  $> 10\%$  по шкале ACC / АНА (англ.

American College of Cardiology / American Heart Association – Американский колледж кардиологов / Американская ассоциация сердца), а уровень miR-195 был выше при риске по шкале MESA  $> 7,5\%$  [8]. Сниженные уровни miR-16, miR-211, miR-195 в плазме пациентов с коронарной болезнью сердца коррелировали с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений по шкалам ACC / АНА, Framingham и MESA [9]. В то же время не было статистически значимой ассоциации микроРНК с риском по шкалам SCORE2 (+ ОР) и ATP III (англ. Adult Treatment Panel III – 3-я редакция рекомендаций Национальной образовательной программы по холестерину США, направленная на диагностику и лечение высокого уровня холестерина у взрослых для снижения риска ССЗ) [8]. В настоящем исследовании мы оценили риски, рассчитанные по шкалам Framingham и MESA, до установления у включенных пациентов наличия атеросклеротического поражения коронарных артерий с помощью МСКТ [9]. Оказалось, что высокий уровень miR-143-3p был независимо связан со сниженным риском смерти от всех причин (ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,96). При корректировке на шкалу MESA категория высокого риска miR-143-3p ассоциировалась с повышенным риском достижения комбинированной конечной точки (ОР 607,997, 95% ДИ 4,606–8024,582).

Из приведенных нами в обсуждении данных видно, насколько широк диапазон исследуемых микроРНК, практически не повторяющихся в разных исследованиях; отсутствие нормативных значений пока не позволяет выбрать универсальные маркеры, обладающие диагностической или прогностической значимостью. Однако исследования, нацеленные на выявление различий в направленности изменения микроРНК и их патофизиологической роли, крайне важны [35] и имеют практическую значимость в связи с тем, что ведется интенсивный поиск новых молекул, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве терапевтических подходов. Более того, на сегодняшний день такие субстанции или лекарственные препараты созданы, находятся на стадии клинических исследований или с успехом используются при лечении различных кардиологических состояний [36–38].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Работа выполнена на относительно небольшой выборке пациентов при ограниченном числе неблагоприятных событий, что могло повлиять на статистическую мощность анализа и точность оценки относительных рисков. Исследование носило пилотный характер, предварительный расчет размера выборки не проводился. Анализ включал



15 микроРНК, что повышает вероятность случайных ассоциаций при множественном тестировании, поэтому выявленные статистически значимые связи требуют подтверждения в независимых когортах. Ретроспективный одноцентровой дизайн и исключение части пациентов из-за отсутствия данных наблюдения могут ограничивать обобщаемость результатов. Кроме того, уровни микроРНК определялись однократно, без динамической оценки, а внешняя валидация прогностических моделей не проводилась.

## Заключение

Выявление влияния уровней микроРНК на прогноз позволяет рассматривать данные молекулы в качестве потенциальных подходов к терапии

многих заболеваний, в том числе атеросклероза коронарных артерий, и к снижению связанных с ним неблагоприятных исходов, таких как ОИМ, ОНМК и смерть. Полученные нами результаты свидетельствуют о перспективности в данном аспекте miR-143-3p и miR-451a, так как именно эти молекулы оказались независимыми предикторами при поправке на шкалы сердечно-сосудистого риска. При этом увеличение количества циркулирующих miR-143-3p ассоциировано со снижением частоты ОИМ / ОНМК / летальных исходов (ОР 0,724), тогда как увеличение экспрессии miR-451a – с более частыми неблагоприятными исходами (ОР 27,872). Для подтверждения наших данных необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов. ©

<sup>1</sup> Eurostat. Statistics Explained. Causes of death statistics. Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes\\_of\\_death\\_statistics-Footnotes](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics-Footnotes) (accessed October 25, 2025).

<sup>2</sup> Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник 2024. Здравоохранение в России 2024. Доступно по: [https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218\\_2](https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218_2) (дата обращения 25.10.2025).

## 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

Д.Ю. Щекочихин – концепция и дизайн исследования, организация сбора материала, редактирование текста; А.Б. Бирг – интерпретация данных, написание текста; Т.Н. Эрдниев, А.А. Нартова – статистический анализ, написание текста; А.Н. Рожков – сбор материала, интерпретация данных; Ф.Ю. Копылов – критическое рецензирование, доработка и утверждение финальной версии. 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

- Tejada-Vera B, Bastian BA, Curtin SC. Deaths: Leading causes for 2023. *Natl Vital Stat Rep.* 2025;(10):1. doi: 10.15620/cdc/174607.
- Zaidi SA, Fan Z, Chauhdari T, Ding Y. MicroRNA regulatory dynamic, emerging diagnosis and therapeutic frontier in atherosclerosis. *Microvasc Res.* 2025;160:104818. doi: 10.1016/j.mvr.2025.104818.
- Turko R, Hajja A, Magableh AM, Omer MH, Shafqat A, Khan MI, Yaqinuddin A. The emerging role of miRNAs in biological aging and age-related diseases. *Noncoding RNA Res.* 2025;13:131–152. doi: 10.1016/j.ncrna.2025.05.002.
- Colpaert RMW, Calore M. MicroRNAs in cardiac diseases. *Cells.* 2019;8(7):737. doi: 10.3390/cells8070737.
- Yildiz M, Ozkan U, Budak M. The heart's small molecules: The importance of microRNAs in cardiovascular health. *J Clin Med.* 2025;14(21):7454. doi: 10.3390/jcm14217454.
- Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, Ashikhmin YI, Mitina YO, Evgrafova VV, Zhelankin AV, Gognieva DG, Akselrod AS, Kopylov PY. The profile of circulating blood microRNAs in outpatients with vulnerable and stable atherosclerotic plaques: Associations with cardiovascular risks. *Noncoding RNA.* 2022;8(4):47. doi: 10.3390/ncrna8040047.
- Полякова ЕА, Зарайский МИ, Беркович ОА, Баранова ЕИ, Шляхто ЕВ. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина.* 2018;5(3):5–14. doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Berkovich OA, Baranova EI, Shlyakhto EV. [The role of small non-coding RNAs in the pathogenesis of coronary arteries atherosclerosis]. *Translational Medicine.* 2018;5(3):5–14. Russian. doi: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14.
- Стоногина ДА, Желанкин АВ, Аксельрод АС, Генерозов ЭВ, Щекочихин ДЮ, Васильев СВ, Сыркин АЛ. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС: достижения и трудности последних лет. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(1):17–24. doi: 10.17116/kardio20191201117. Stonogina DA, Zhelankin AV, Akselrod AS, Generezov EV, Shchekochikhin Dyu, Vasilyev SV, Syркиn AL. [Circulating miRNAs as risk biomarkers of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease: achievements and difficulties of recent years]. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2019;12(1):17–24. Russian. doi: 10.17116/kardio20191201117.
- Рожков АН, Щекочихин ДЮ, Баулина НМ, Матвеева НА, Фаворова ОО, Аксельрод АС, Тебенкова ЕС, Гогниева ДГ, Копылов ФЮ. Анализ уровней циркулирующих микроРНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Корреляция с данными МСКТ-КА. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020;75(4):283–291. doi: 10.15690/vramn1325. Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, Baulina NM, Matveeva NA, Favorova OO, Akselrod AS, Tebenkova ES, Gognieva DG, Kopylov PY. [Analysis of circulating miRNA levels in coronary heart disease patients with varying degrees of cardiovas-



- cular complications risk. Correlations with the MSCT-CA data]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):283–291. Russian. doi: 10.15690/vramn1325.
10. Gacoń J, Kablak-Ziemicka A, Stępień E, Enguita FJ, Karch I, Derlaga B, Żmudka K, Przewłocki T. Decision-making microRNAs (miR-124, -133a/b, -34a and -134) in patients with occluded target vessel in acute coronary syndrome. *Kardiologia Polska*. 2016;74(3):280–288. doi: 10.5603/KP.a2015.0174.
  11. Devaux Y, Mueller M, Haaf P, Goretti E, Twerenbold R, Zangrando J, Vausort M, Reichlin T, Wildi K, Moehring B, Wagner DR, Mueller C. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain. *J Intern Med*. 2015;277(2):260–271. doi: 10.1111/joim.12183.
  12. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, Qin YW, Jing Q. Circulating microRNA: A novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659–666. doi: 10.1093/eurheartj/ehq013.
  13. Widera C, Gupta SK, Lorenzen JM, Bang C, Baurersachs J, Bethmann K, Kempf T, Wollert KC, Thum T. Diagnostic and prognostic impact of six circulating microRNAs in acute coronary syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):872–875. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.011.
  14. Goretti E, Vausort M, Wagner DR, Devaux Y. Association between circulating microRNAs, cardiovascular risk factors and outcome in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4548–4550. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.092.
  15. Oerlemans MI, Mosterd A, Dekker MS, de Vrey EA, van Mil A, Pasterkamp G, Doevendans PA, Hoes AW, Sluijter JP. Early assessment of acute coronary syndromes in the emergency department: The potential diagnostic value of circulating microRNAs. *EMBO Mol Med*. 2012;4(11):1176–1185. doi: 10.1002/emmm.201201749.
  16. Bergami M, Fabin N, Cenko E, Bugiardini R, Manfredi O. MicroRNAs as potential biomarkers in coronary artery disease. *Curr Top Med Chem*. 2023;23(6):454–469. doi: 10.2174/1568026623666221221124530.
  17. Burnjaković B, Atanasković M, Baralić M, Altić A, Nikolov E, Ilić A, Sić A, Stanković Popović V, Bončić A, Gajić S, Stanković S. Diagnostic, prognostic and therapeutic utility of microRNA-21 in ischemic heart disease. *Int J Mol Sci*. 2026;27(2):954. doi: 10.3390/ijms27020954.
  18. González-López P, Yu Y, Lin S, Escribano Ó, Gómez-Hernández A, Gisterà A. Dysregulation of micro-RNA 143-3p as a biomarker of carotid atherosclerosis and the associated immune reactions during disease progression. *J Cardiovasc Transl Res*. 2024;17(4):768–778. doi: 10.1007/s12265-024-10482-1.
  19. Liu Y, Wu Y, Wang C, Hu W, Zou S, Ren H, Zuo Y, Qu L. MiR-127-3p enhances macrophagic proliferation via disturbing fatty acid profiles and oxidative phosphorylation in atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2024;193:36–52. doi: 10.1016/j.yjmcc.2024.05.010.
  20. Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, Bugnar OL, Boboc A, Cretoiu D, Suciu N, Cretoiu SM, Voinea SC. miRNAs as biomarkers in disease: Latest findings regarding their role in diagnosis and prognosis. *Cells*. 2020;9(2):276. doi: 10.3390/cells9020276.
  21. Eitel I, Adams V, Dieterich P, Fuernau G, de Waha S, Desch S, Schuler G, Thiele H. Relation of circulating microRNA-133a concentrations with myocardial damage and clinical prognosis in ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012;164(5):706–714. doi: 10.1016/j.ahj.2012.08.004.
  22. Yu C, Zhu QP, Xie W, Xu WS, Liu JL, Wang W, Zhang YF, Zhang T, Shao G. MiR-193b-3p regulates gasdermin-D/NLRP3 by targeting the signaling axis inhibition of pyroptosis attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Physiol Invest*. 2025;68(6):349–357. doi: 10.4103/ejpi.EJPI-D-25-00032.
  23. Ministrini S, Carbone F, Montecucco F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: From pathophysiology to treatment. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(5):e13467. doi: 10.1111/eci.13467.
  24. Jolana L, Kamil D. The role of microRNA in ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Drug Deliv*. 2017;14(6):816–831. doi: 10.2174/1567201813666160919142212.
  25. Wu X, Zhang X, Li D, Zhu Z. Plasma level of miR-99b may serve as potential diagnostic and short-term prognostic markers in patients with acute cerebral infarction. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(3):e23093. doi: 10.1002/jcla.23093.
  26. Zhou X, Qi L. miR-124 is downregulated in serum of acute cerebral infarct patients and shows diagnostic and prognostic value. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211035446. doi: 10.1177/10760296211035446.
  27. Du W, Fan L, Du J. Neuroinflammation-associated miR-106a-5p serves as a biomarker for the diagnosis and prognosis of acute cerebral infarction. *BMC Neurol*. 2023;23(1):248. doi: 10.1186/s12883-023-03241-3.
  28. Chang C, Wang Y, Wang R, Bao X. Considering context-specific microRNAs in ischemic stroke with three "W": Where, when, and what. *Mol Neurobiol*. 2024;61(10):7335–7353. doi: 10.1007/s12035-024-04051-5.
  29. Nugrahani ASD, Widiarti W, Ramadhan RN, Dyah Kencono Wungu C, Susilo H, Mohd Amin I. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNA-21 in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Biomol Biomed*. 2025;26(6):912–923. doi: 10.17305/bb.2025.13164.
  30. Alifragki A, Katsi V, Fragkiadakis K, Karagkounis T, Kopidakis N, Kallergis E, Zacharis E, Kampantieris E, Simantirakis E, Tsioufis K, Marketou M. Orchestrating HFpEF: How noncoding RNAs drive pathophysiology and phenotypic outcomes. *Int J Mol Sci*. 2025;26(24):11937. doi: 10.3390/ijms262411937.
  31. Gilyazova I, Timasheva Y, Chumakova A, Abdeeva G, Plotnikova M, Zagidullin N. The role of microRNAs in the pathophysiology and management of heart failure: From molecular mechanisms to clinical application. *Int J Mol Sci*. 2025;26(24):12085. doi: 10.3390/ijms262412085.
  32. Keller T, Boeckel JN, Groß S, Klotsche J, Palapies L, Leistner D, Pieper L, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, Pittrow D, Maerz W, Dörr M, Wittchen HU, Baumeister SE, Völker U, Felix SB, Dimmeler S, Zeiher AM. Improved risk stratification in prevention by use of a panel of selected circulating microRNAs. *Sci Rep*. 2017;7(1):4511. doi: 10.1038/s41598-017-04040-w.
  33. Bye A, Røsjø H, Nauman J, Silva GJ, Follestad T, Omland T, Wisløff U. Circulating microRNAs predict future fatal myocardial infarction in healthy individuals – The HUNT study. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:162–168. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.009.
  34. Velle-Forbord T, Eidlaug M, Debik J, Sæther JC, Follestad T, Nauman J, Gigante B, Røsjø H, Omland T, Langaas M, Bye A. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of myocardial infarction: Evidence from the HUNT study. *Atherosclerosis*. 2019;289:1–7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.024.
  35. Sahu P, Bestepe F, Vehbi S, Ghanem GF, Blanton RM, Icli B. Obesity and heart failure: Mechanistic insights and the regulatory role of microRNAs. *Genes (Basel)*. 2025;16(6):647. doi: 10.3390/genes16060647.
  36. Миронова ОЮ, Бердышева МВ, Деева ЕС, Елфимова ЕМ. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 3: МикроРНК и подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. *Евразийский кардиологический журнал*. 2023;(3):82–88. doi: 10.38109/2225-1685-2023-3-82-88.
  37. Mironova OI, Berdysheva MV, Deeva ES, Elfimova EM. MicroRNA: A clinician's view of the state of the problem. Part 3: MicroRNA and approaches to the treatment of cardiovascular diseases. *Eurasian Heart Journal*. 2023;(3):82–88. Russian. doi: 10.38109/2225-1685-2023-3-82-88.
  38. Sarzani R, Spannella F, Di Pentima C, Giulietti F, Landolfo M, Allevi M. Molecular therapies in cardiovascular diseases: Small interfering RNA in atherosclerosis, heart failure, and hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):328. doi: 10.3390/ijms25010328.
  39. Aimo A, Castiglione V, Emdin M, Lorenzoni V, Vergaro G. Relative efficacy of tafamidis, acoramidis, patisiran and vutrisiran in patients with transthyretin cardiac amyloidosis: A network meta-analysis. *Eur Heart J Open*. 2025;5(6):oeaf147. doi: 10.1093/ehjopen/oeaf147.



## Prognostic value of microRNA-143-3p and -451a levels at five year follow up in patients with coronary atherosclerosis

D.Yu. Shchekochikhin<sup>1</sup> • A.B. Birg<sup>1</sup> • T.N. Erdniev<sup>1</sup> •  
A.A. Nartova<sup>1</sup> • A.N. Rozhkov<sup>1</sup> • P.Yu. Kopylov<sup>1</sup>

**Background:** Risk stratification for adverse cardiovascular outcomes is a key challenge in clinical cardiology. In addition to traditional risk scores, various other markers, including circulating microRNAs, have been actively investigated in recent years as a potential tool for personalized prognosis.

**Aim:** To assess the prognostic value of baseline microRNA levels in patients with asymptomatic coronary atherosclerosis detected by multislice computed tomography (MSCT) during long-term follow-up.

**Methods:** The retrospective analysis included data from 30 patients with asymptomatic coronary atherosclerosis confirmed by MSCT. At baseline, plasma levels of 15 circulating microRNAs were measured in all patients using NucleoSpin miRNA Plasma kits (MACHERY-NAGEL, Germany): miR-195p, miR-126-3p, miR-205-5p, miR-126-5p, miR-21-5p, miR-143-3p, miR-223-3p, miR-145-5p, miR-29b-3p, miR-146a-5p, miR-92a-3p, miR-150-5p, miR-23a-3p, miR-181b-5p, miR-451a. Information on clinical outcomes within 5 years after enrollment was obtained from the Unified State Health Information System (USHIS, Russia). Endpoints were acute myocardial infarction (AMI), stroke, all-cause mortality, and a composite endpoint (AMI / stroke / mortality).

**Results:** Among the 30 patients with asymptomatic atherosclerosis on MSCT (mean age 70 ± 9.8 years, 11 men), adverse outcomes were recorded in 7 patients during the 5-year follow-up, while 23 patients remained event-free. In univariate Cox analysis, only two microRNAs showed a statistically significant association with the outcome (AMI, stroke, and all-cause mortality): for miR-143-3p, the hazard ratio (HR) was 0.724 (95% confidence interval [CI]

0.539–0.972;  $p = 0.032$ ); for miR-451a, HR was 27.872 (95% CI 1.125–690.637;  $p = 0.042$ ). ROC analysis revealed borderline significance in predicting adverse events for miR-143-3p (sensitivity 71.4%, specificity 73.9%;  $p = 0.059$ ) and for miR-451a (sensitivity 71.4%, specificity 87.0%;  $p = 0.066$ ). In multivariable Cox regression adjusted for the Framingham risk score, a higher miR-143-3p level was independently associated with a reduced risk of all-cause death (HR 0.71; 95% CI 0.52–0.96). After adjustment for the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) risk score, the high-risk category of miR-143-3p was associated with an increased risk of reaching the composite endpoint (HR 607.997; 95% CI 4.606–8024.582).

**Conclusion:** Among the 15 microRNAs studied, miR-143-3p and miR-451a demonstrated an association with the development of adverse outcomes in patients with asymptomatic coronary atherosclerosis. These findings point to the potential prognostic value of these microRNAs, but require confirmation in studies with larger patient samples.

**Key words:** microRNA, miR-143-3p, miR-451a, atherosclerosis, cardiovascular risk, prognosis, acute myocardial infarction, stroke, mortality

**For citation:** Shchekochikhin DYu, Birg AB, Erdniev TN, Nartova AA, Rozhkov AN, Kopylov PYu. Prognostic value of microRNA-143-3p and -451a levels at five-year follow-up in patients with coronary atherosclerosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(6):296–305. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-027.

Received November 25, 2025; revised December 12, 2025; accepted for publication December 29, 2025

**Dmitry Yu. Shchekochikhin** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>. E-mail: [agishm@list.ru](mailto:agishm@list.ru)

**Anna B. Birg** – Research Trainee, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7841-9579> ✉ 30/2 Zoologicheskaya ul., Moscow, 123056, Russian Federation. E-mail: [birg\\_a\\_b@mail.ru](mailto:birg_a_b@mail.ru)

**Tamerlan N. Erdniev** – Resident, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4253-1646>. E-mail: [tamir202256@gmail.com](mailto:tamir202256@gmail.com)

**Anna A. Nartova** – Postgraduate Student, Institute of Personalized Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0657-4446>. E-mail: [nartovanna@mail.ru](mailto:nartovanna@mail.ru)

**Andrey N. Rozhkov** – MD, Research Fellow, Institute of Personalized Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2735-076X>. E-mail: [arozhkov@outlook.com](mailto:arozhkov@outlook.com)

**Philipp Yu. Kopylov** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Head of the Institute of Personalized Cardiology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>. E-mail: [fjk@inbox.ru](mailto:fjk@inbox.ru)

### Conflict of interests

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

### Authors' contribution

D.Yu. Shchekochikhin, the study concept and design, management of data collection, text editing; A.B. Birg, data interpretation, text writing; T.N. Erdniev, A.A. Nartova, statistical analysis, text writing; A.N. Rozhkov, data collection, data interpretation; P.Yu. Kopylov, critical review, revision and approval of the final version. 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.

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8–2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Оригинальная статья

# Безопасность использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты в период зачатия и во время беременности у пациенток с язвенным колитом (данные регистров центров воспалительных заболеваний кишечника России)

Губонина И.В.<sup>1</sup> • Барышева О.Ю.<sup>2</sup> • Выкова Б.А.<sup>3</sup> • Долгушина А.И.<sup>4</sup> • Скалинская М.И.<sup>5</sup> • Хлынова О.В.<sup>6</sup> • Алексеенко Е.С.<sup>1</sup> • Гамзаева А.А.<sup>1</sup> • Лозовская Н.Л.<sup>1</sup> • Рамазанова С.Р.<sup>1</sup> • Сидорова В.К.<sup>1</sup>

**Обоснование.** Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) относятся к первой линии лечения мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК). Консенсусом ЕССО 2022 препараты 5-АСК признаны малоопасными, однако исследования безопасности их использования во время беременности характеризуются несколько противоречивыми результатами.

**Цель** – изучить течение и исход беременности у пациенток с ЯК и характер течения заболевания на фоне беременности в зависимости от приверженности предписанной терапии препаратами 5-АСК.

**Материал и методы.** Проанализированы данные регистров 7 центров воспалительных заболеваний кишечника России. Собраны данные наблюдения пациенток с ЯК (по коду K51 Международной классификации болезней 10-го пересмотра), которые получали только терапию препаратами 5-АСК и в медицинских картах которых имелась информация о течении беременности и ее исходе. Анализ течения заболевания и беременности проводили в двух группах сравнения: приверженных и не приверженных предписанной терапии препаратами 5-АСК. Приверженными считали пациенток, начавших принимать препараты 5-АСК как минимум за 3 месяца до зачатия и продолжавших прием 5-АСК в течение всей беременности в стабильной дозе, неприверженными – пациенток, которые самостоятельно отменили терапию при наступлении беременности.

**Результаты.** Выборку составили 73 пациентки с ЯК (48 – в возрасте до 30 лет, 25 – в возрасте

от 30 до 40 лет), из которых 58,9% принимали только пероральные препараты 5-АСК (41 пациентка – месалазин, 2 – сульфасалазин), а 41,1% (n = 30) – в комбинации с ректальными формами 5-АСК. В 8,2% (n = 6) случаев пациентки во время беременности перешли с перорального приема на комбинированную терапию. Большинство – 82,2% (n = 60) – продолжали во время всей беременности предписанную терапию 5-АСК и лишь 17,8% (n = 13) прервали ее в связи с наступившей беременностью по собственному решению. В общей группе частота обострений ЯК во время беременности составила 39,7% (29/73). Рецидив ЯК регистрировали чаще в группе прервавших лечение 5-АСК при наступлении беременности по сравнению с пациентками из группы полностью приверженных терапии – в 92,3% (12/13) против 28,3% (17/60) случаев (p < 0,001). В группе прекративших лечение была также выше частота угрозы прерывания беременности: 38,5% (5/13) и 13,3% (8/60) соответственно (p = 0,047). В группе пациенток, не приверженных терапии 5-АСК, частота суммарно осложненной беременности (угроза прерывания, преждевременные роды и прерывание на раннем сроке) составила 76,9% (10/13), 95% доверительный интервал (ДИ) 49,7–91,8, тогда как в группе пациенток, приверженных терапии 5-АСК, – 21,7% (13/60), 95% ДИ 13,1–33,6 (p < 0,001). В группе поддерживающего лечения препаратами 5-АСК у новорожденных чаще фиксировали нормальные вес и баллы по шкале Апгар (90,5%, n = 48) по сравнению с детьми, рожденными матерями,

прекратившими лечение препаратами 5-АСК (42,8%, n = 3), p = 0,007. Ни в одном случае применения препаратов 5-АСК до зачатия и на протяжении беременности не было зарегистрировано нежелательных явлений у женщин и врожденных пороков развития у новорожденных.

**Заключение.** У пациенток с ЯК, приверженных поддерживающему лечению препаратами 5-АСК, отмечается более благоприятное течение и исход беременности в сравнении с теми, кто самостоятельно прекратил терапию при наступлении беременности.

**Ключевые слова:** язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, препараты 5-аминосалициловой кислоты, исходы беременности, преждевременные роды, угроза прерывания беременности

**Для цитирования:** Губонина ИВ, Барышева ОЮ, Выкова БА, Долгушина АИ, Скалинская МИ, Хлынова ОВ, Алексеенко ЕС, Гамзаева АА, Лозовская НЛ, Рамазанова СР, Сидорова ВК. Безопасность использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты в период зачатия и во время беременности у пациенток с язвенным колитом (данные регистров центров воспалительных заболеваний кишечника России). Альманах клинической медицины. 2025;53(6):306–314. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-026.

Поступила 27.10.2025; доработана 12.12.2025; принята к публикации 29.12.2025



**Губонина Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент, врач-гастроэнтеролог, главный специалист, руководитель центра воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>  
✉ 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55а, Российская Федерация. E-mail: giv70@bk.ru

**Барышева Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института имени А.П. Зильбера<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>. E-mail: hosptherapy@mail.ru

**Выкова Белла Александровна** – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отделением<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>. E-mail: nanaeva1987@mail.ru

**Долгушина Анастасия Ильинична** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>. E-mail: dolgushinaai@yandex.ru

**Скалинская Мария Игоревна** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com

**Хлынова Ольга Витальевна** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

**Алексеев Екатерина Сергеевна** – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>. E-mail: alekseenko444@icloud.com

**Гамзаева Айнура Асамединовна** – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>. E-mail: gamzaeva.ainura@yandex.ru

**Лозовская Наталия Леонидовна** – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>. E-mail: lozovskaya-nl@avaclinic.ru

**Рамазанова Сильвия Рамазановна** – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>. E-mail: ramazanova.silvia@yandex.ru

**Сидорова Валерия Константиновна** – врач-гастроэнтеролог, специалист центра воспалительных заболеваний кишечника<sup>1</sup>. E-mail: cvk2015kvc@gmail.com

<sup>1</sup> Многопрофильная клиника «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР»; 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 55а, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адила, 2, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Российская Федерация

**В**озрастающее количество терапевтических опций для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) становится клиническим вызовом при планировании беременности и родов. Поскольку большинство лекарственных средств проникают через плаценту в кровеносную систему плода, и врачи-гастроэнтерологи, занимающиеся проблемой ВЗК, обеспокоены потенциальным неблагоприятным воздействием медикаментозной терапии на течение беременности и здоровье потомства.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК): месалазин, сульфасалазин, олсалазин и балсалазид – относятся к противовоспалительным препаратам первой линии лечения мужчин и женщин с язвенным колитом (ЯК). И хотя Консенсусом ЕССО (англ. European Crohn's Colitis Organisation – Европейская организация по изучению болезни Крона) 2022 г. препараты 5-АСК признаны малоопасными, исследования безопасности их использования во время беременности характеризуются несколько противоречивыми результатами [1, 2]. В ходе крупного метаанализа с включением 7 когортных исследований проанализированы данные 2200 женщин с ВЗК, из которых 642 получали 5-АСК во время беременности. Оказалось, что в группе приема 5-АСК по сравнению с пациентками с ВЗК, не получавшими

медикаментозной терапии во время беременности, число мертворождений увеличилось в 2,38 раза, самопроизвольных аборт – в 1,14 раза, преждевременных родов – в 1,35 раза. Кроме того, шансы возникновения врожденных пороков развития при приеме матерью 5-АСК во время беременности возрастали в 1,16 раза [3]. Не исключено, что это могло быть связано с воздействием дибутилфталата, который ранее входил в состав покрытия препарата Асакол, так как это соединение в исследованиях на животных моделях показало свой неблагоприятный тератогенный эффект [4]. В более позднем исследовании, в которое была включена 551 женщина с ВЗК, принимавшая 5-АСК во время беременности, не выявлено увеличения общего риска врожденных аномалий (отношение шансов 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–1,61) [5].

Накопление данных исследований национальных когорт (регистров), включающих информацию о длительности экспозиции 5-АСК до и во время беременности, исходах и потомстве, необходимо для выработки современного алгоритма планирования и ведения беременности при ВЗК. В этой связи целью настоящего исследования стало изучение течения и исходов беременности у пациенток с ЯК и характера течения заболевания на фоне беременности в зависимости от приверженности предписанной терапии препаратами 5-АСК.



## Материал и методы

Проведено неинтервенционное ретроспективное сравнительное многоцентровое исследование, основанное на данных регистров 7 центров ВЗК Российской Федерации. В период с февраля по июнь 2025 г. осуществлен сбор и анализ данных наблюдения за беременными женщинами с ЯК, которые в течение как минимум 3 месяцев перед зачатием принимали препараты 5-АСК перорально или в сочетании с ректальными средствами и у которых был известен исход беременности. Данные наблюдения пациенток были собраны за период с 2020 по 2025 г. по коду Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) K51 из регистров 3 центров ВЗК из Санкт-Петербурга, 1 центра из Москвы, 1 центра из Петрозаводска, 1 центра из Перми и 1 центра из Челябинска путем заполнения таблиц, сведены для анализа в единую базу. Протокол проведения исследования рассмотрен и одобрен на заседании локального этического комитета при ООО «АВА-ПЕТЕР» 10.05.2025.

В целях анализа течения и исходов беременности общая выборка была разделена на 2 группы сравнения – пациенток с ЯК, приверженных и не приверженных предписанной терапии препаратами 5-АСК (пероральными или в комбинации с ректальными препаратами). Приверженными считали пациенток, которые как минимум за 3 месяца до зачатия и на протяжении всей беременности полностью соблюдали предписанный режим приема препаратов 5-АСК в стабильной дозе (перорально или в комбинации с ректальными средствами). Группу неприверженных составили пациентки, которые самостоятельно отменили терапию при наступлении беременности. Оценивали такие параметры, как частота обострения ЯК в обеих группах и исходы беременности, а именно: прерывание беременности, преждевременные роды (роды до 37 полных недель беременности), маловесность при рождении (менее 10-го перцентиль для гестационного возраста), низкая оценка по шкале Апгар (6/7 баллов и менее) и наличие серьезных пороков развития младенцев (соответствие коду МКБ-10 из главы Q: врожденные пороки развития, деформации и хромосомные аномалии).

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ проводили с помощью программы OpenEpi v 3.01 (Rollins School of Public Health, США). Категориальные данные представлены в следующем формате: номинальный показатель – в виде абсолютного числа наблюдений, в подгруппах приведена доля признака в процентах. Для оценки статистической значимости разницы результатов между

группами использовали точный тест Фишера. Для пропорции вычисляли 95% ДИ методом Вилсона. Различие результатов между группами считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Участники исследования

Выборку составили 73 пациентки с ЯК, которые как минимум за 3 месяца перед зачатием принимали препараты 5-АСК и у которых удалось собрать данные о течении и исходе беременности. В таблице 1 представлено распределение

**Таблица 1.** Клинико-демографические и анамнестические характеристики пациенток с язвенным колитом ( $n = 73$ )

Параметр	Число наблюдений, абс. (%)
Возраст:	
до 30 лет	48 (65,8)
30–40 лет	25 (34,2)
41 год и более	0
Курение:	
да	5 (6,9)
нет	62 (84,9)
нет данных	6 (8,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> :	
менее 18,5	5 (6,8)
18,5–24,9	44 (60,3)
25 и более	6 (8,2)
нет данных	18 (24,7)
Число родов:	
первородящая	54 (74,0)
повторнородящая	15 (20,5)
нет данных	4 (5,5)
Терапия 5-АСК:	
сульфасалазин перорально	2 (2,7)
месалазин перорально	41 (56,2)
комбинированный прием 5-АСК перорально + ректально	30 (41,1)
разные препараты в разные периоды беременности	6 (8,2)
Приверженность предписанной терапии 5-АСК:	
продолжение терапии на протяжении всей беременности	60 (82,2)
прекращение терапии в связи с наступившей беременностью	13 (17,8)

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота



включенных в исследование пациенток по возрасту, статусу курения, индексу массы тела, основной терапии. Большинство пациенток с ЯК были молодого возраста (до 40 лет), некурящие (84,9%), имели нормальную массу тела (60,3%). В 74,0% случаев пациентки были беременны первым ребенком. На основании известных данных (информация имеется для 64,3% новорожденных) преобладания по полу ребенка не отмечено.

По приему препаратов 5-АСК пациентки разделились примерно поровну: 56,2% принимали месалазин перорально, 41,1% получали пероральные препараты в комбинации с ректальными формами 5-АСК. Лишь 2,7% пациенток принимали пероральный сульфасалазин, а 8,2% женщин во время беременности перешли с перорального приема на комбинированную терапию.

#### Течение язвенного колита

Необходимо отметить высокую комплаентность беременных пациенток с ЯК, наблюдаемых в специализированных центрах ВЗК России: 82,2% (n = 60) продолжали предписанную терапию 5-АСК во время всей беременности и лишь 17,8% (n = 13) прервали ее в связи с наступившей беременностью по собственному решению.

Согласно данным, представленным в табл. 2, за время наблюдения в целом зарегистрировано ухудшение течения ЯК в 39,7% случаев (29 из 73 пациенток). При этом отмечена статистически значимая разница частоты обострений ЯК в группе пациенток, прервавших лечение, – 92,3% обострений в сравнении с 28,3% в группе приверженных

лечению пациенток ( $p < 0,001$ ). Большинство пациенток в группе прервавших лечение начали ректальный прием препаратов 5-АСК в связи с обострением ЯК – 76,9% (10 пациенток). В части случаев при обострении ЯК пациенткам потребовалось использование пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) (8,2% от общей когорты; все 6 (10%) пациенток оказались в группе приверженных терапии 5-АСК и ректальных ГКС (5,4% от общей когорты; 3 (5,0%) пациентки были в группе приверженных терапии 5-АСК и 1 (7,7%) – в группе прекративших прием 5-АСК). Статистически значимой разницы между группами по параметру необходимости приема ГКС не установлено.

#### Течение и исходы беременности

У большинства пациенток (68,5%, n = 50) беременность закончилась родоразрешением в срок. В группе прервавших терапию 5-АСК по сравнению с приверженными терапии 5-АСК статистически значимо чаще отмечены угроза прерывания беременности (38,5% против 13,3%) и прерывание беременности на раннем сроке (15,4% против 0%) (табл. 3). В группе пациенток, прервавших терапию, также наблюдалась тенденция к увеличению частоты преждевременных родов (23,1% по сравнению с 8,3% у пациенток, принимавших 5-АСК на протяжении всей беременности).

Следует также отметить, что суммарно осложненная беременность (угроза прерывания, преждевременные роды и прерывание на раннем сроке) зарегистрирована у 76,9% (95% ДИ 49,7–91,8) пациенток в группе не приверженных

**Таблица 2.** Течение язвенного колита в период беременности в зависимости от приверженности терапии 5-аминосалициловой кислотой

Характеристика	Пациентки, приверженные терапии 5-АСК (n = 60)		Пациентки, прекратившие прием 5-АСК во время беременности (n = 13)		Значение $p^*$
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Обострение ЯК во время беременности	17	28,3 [18,5–40,8]	12	92,3 [66,7–98,6]	< 0,001
Потребность в дополнительном использовании препаратов 5-АСК ректально	12	20,0 [11,8–31,8]	10	76,9 [49,7–91,8]	< 0,001
Потребность в использовании ГКС во время беременности перорально	6	10,0 [4,3–20,5]	0	0 [0,0–26,6]	0,583
Потребность в использовании ГКС во время беременности ректально	3	5,0 [1,2–14,3]	1	7,7 [0,0–35,2]	0,552
Ремиссия ЯК во время беременности (клиническая, лабораторная)	32	53,3 [40,9–65,4]	1	7,7 [1,4–33,3]	0,004

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал, ГКС – глюкокортикостероид, ЯК – язвенный колит

\* Точный тест Фишера

**Таблица 3.** Характеристика течения и исходов беременности у больных язвенным колитом в зависимости от приверженности терапии 5-аминосалициловой кислотой

Характеристика	Пациентки, приверженные терапии 5-АСК (n = 60)		Пациентки, прекратившие прием 5-АСК во время беременности (n = 13)		Значение p*
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Нормальное течение беременности и родов	47	78,3 [66,4–86,9]	3	23,1 [8,2–50,3]	< 0,001
Осложненное течение беременности и родов	13	21,7 [13,1–33,6]	10	76,9 [49,7–91,8]	< 0,001
Преждевременные роды	5	8,3 [3,6–18,1]	3	23,1 [8,2–50,3]	0,146
Угроза прерывания беременности	8	13,3 [6,9–24,2]	5	38,5 [17,7–64,5]	0,047
Прерывание на раннем сроке	0	0 [0,0–7,2]	2	15,4 [3,1–43,5]	0,030

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал

\* Точный тест Фишера

терапии 5-АСК, тогда как в группе комплаентных пациенток – у 21,7% (95% ДИ 13,1–33,6, p < 0,001) (см. табл. 3).

Что касается характеристик новорожденных (табл. 4), в группе приверженных терапии 5-АСК у большинства детей были нормальные параметры (90,5%, 95% ДИ 79,7–95,9), что статистически значительно отличалось от группы прекративших терапию 5-АСК. Там нормальные характеристики новорожденных наблюдались в 3 из 7 случаев (42,8%, 95% ДИ 15,8–75,0), а с учетом одного мертворожденного следует сделать поправку на 3 из 6 живорожденных случаев (50%, 95% ДИ 18,8–81,2). Из-за малого количества наблюдений в группе прекративших лечение мы не обнаружили статистически значимых различий между группами, однако наблюдали тенденцию увеличения количества

рожденных маловесных детей с низким баллом по шкале Апгар в группе прервавших лечение. Серьезных пороков развития новорожденных за период наблюдения не выявлено.

#### Нежелательные явления

Ни в одном случае применения препаратов 5-АСК до зачатия и на протяжении беременности не было зарегистрировано нежелательных явлений у женщин и врожденных пороков развития у новорожденных.

#### Обсуждение

В нашем исследовании, основанном на данных регистров 7 центров ВЗК России, отмечен относительно высокий уровень увеличения активности ЯК в течение беременности (39,7%), что

**Таблица 4.** Характеристика новорожденных детей у пациенток с язвенным колитом в зависимости от приверженности терапии 5-аминосалициловой кислотой

Характеристика	Дети в группе приверженных терапии 5-АСК (n = 53)		Дети в группе прекративших прием 5-АСК во время беременности (n = 7)		Значение p*
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]	
Нормальные параметры новорожденного	48	90,5 [79,7–95,9]	3	42,8 [15,8–75,0]	0,007
Малый вес при рождении относительно срока гестации	4	7,5 [2,5–18,4]	2	28,6 [7,6–64,8]	0,140
Низкий балл по шкале Апгар	1	1,9 [0,0–10,9]	1	14,3 [0,5–53,4]	0,222
Врожденные пороки / аномалии развития	0	0 [0,0–8,1]	0	0 [0,0–40,4]	1,000
Мертворожденный	0	0 [0,0–8,1]	1	14,3 [0,5–53,4]	0,116

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ДИ – доверительный интервал

\* Точный тест Фишера



подтверждается данными других исследователей. Так, в ходе наблюдательного исследования ЕССО-EpiCom, в котором приняли участие 209 беременных и 209 небеременных пациенток с ВЗК, показано, что беременные с ЯК подвержены более высокому риску рецидива во время беременности и в послеродовом периоде, чем небеременные с ЯК [6]. В другом наблюдательном исследовании, включавшем беременных с ВЗК, обострения чаще встречались именно при ЯК по сравнению с болезнью Крона (57,1% против 45,8%) [7]. В обзоре J. Giessen и соавт. рассмотрены физиологические изменения, вызванные беременностью, и их потенциальное воздействие на течение ЯК с акцентом на влияние гормонов беременности на барьерную функцию эпителия и иммунный профиль, а также роль микробных изменений и микрохимизма [8]. Известно, что эпителий кишечника экспрессирует рецепторы как к эстрогену, так и к прогестерону, а данные, полученные на животных моделях, свидетельствуют о том, что межклеточная проницаемость снижается во время фазы цикла с преобладанием эстрогена по сравнению с фазой цикла с преобладанием прогестерона [9]. Таким образом, в условиях изменения гормонального профиля женщины во время беременности имеются предпосылки к увеличению проницаемости кишечного барьера. Это в сочетании с фоновым воспалением требует повышенного внимания к проведению поддерживающей терапии ЯК.

В целом можно отметить высокую комплаентность беременных женщин, наблюдаемых в специализированных центрах ВЗК России: предписанную терапию 5-АСК на протяжении всей беременности продолжали 82,2% пациенток. Мы не встретили публикаций, в которых проводился анализ течения беременности и ее исходов у больных ВЗК в группах, стратифицированных по приверженности как лечению препаратами 5-АСК, так и другой терапии. Однако ассоциации между отказом от поддерживающего лечения во время беременности и обострениями ВЗК хорошо известны. В исследовании A. Rottenstreich и соавт. у пациенток с обострением ВЗК по сравнению с пациентками, у которых сохранялась ремиссия в течение всего периода беременности, была выше частота госпитализаций (во время беременности по причине активности ВЗК или угрозы прерывания беременности) (14,7% против 0%;  $p = 0,02$ ) и преждевременных родов (32,4% против 5,7%;  $p = 0,006$ ), а масса тела новорожденных при рождении была ниже (медиана 3039 г против 3300 г,  $p = 0,03$ ) [7].

Сходный анализ исходов беременности у женщин с ЯК, получавших и не получавших 5-АСК, и оценка безопасности применения 5-АСК в лечении пациенток с ЯК на этапах планирования беременности и во время беременности проведены в общенациональном когортном исследовании, основанном на датских реестрах здоровья с 1995 по 2015 г. [10]. В этой работе сравнили частоту неблагоприятных исходов беременности (преждевременные роды, малый вес для гестационного возраста, низкая (менее 7) оценка по шкале Апгар, врожденные пороки, деформации и хромосомные аномалии плода) у пациенток с ЯК, находившихся на терапии 5-АСК, и у пациенток с ЯК, не получавших какой-либо терапии. Были определены 2 исследуемые когорты: экспонированная (2914 детей, подвергшихся внутриутробно воздействию 5-АСК; около 92% женщин принимали месалазин, остальные 8% использовали разные препараты 5-АСК: сульфасалазин, олсалазин, балсалазин) и неэкспонированная (3518 детей, не подвергавшихся воздействию 5-АСК внутриутробно). При оценке исходов в экспонированной группе частота преждевременных родов (7,3%) была такая же, как и в группе детей, не подвергавшихся внутриутробно воздействию 5-АСК (скорректированное отношение шансов 0,83, 95% ДИ 0,63–1,1). При сравнении других исходов оказалось, что врожденные аномалии зафиксированы в 117 случаях в экспонированной группе (2914 детей) и в 153 случаях – в неэкспонированной группе (3518 детей), различия не были значимыми. У матерей, принимавших месалазин, не было установлено повышенного риска рождения детей с врожденными пороками. При применении сульфасалазина скорректированное отношение риска врожденных пороков составило 1,81 (95% ДИ 0,99–3,31). Таким образом, это масштабное исследование не выявило разницы в исходах беременности между группами женщин, принимавших и не принимавших 5-АСК, что доказывает безопасность препарата для плода.

Наши результаты отличаются в этом отношении, так как значимое повышение частоты неблагоприятных исходов беременности зарегистрировано в группе пациенток, отказавшихся от применения 5-АСК. Следует, однако, отметить, что на исходы могли повлиять другие факторы, которые мы не анализировали в настоящем исследовании (например, возраст матери, количество предыдущих родов и течение предыдущих беременностей). Это является ограничением



нашей работы, но исследование продолжается и при наборе большего числа наблюдений эти параметры могут быть оценены.

В нашем исследовании 58,9% пациенток принимали препараты 5-АСК перорально и 41,1% – в комбинации с ректальными формами, при этом 8,2% женщин во время беременности перешли с перорального приема на комбинированную терапию. Препараты 5-АСК в течение многих десятилетий доказали свою эффективность и безопасность в индукции и поддержании ремиссии ЯК. При беременности, с учетом возрастающего влияния половых гормонов на изменение проницаемости кишечного барьера, особенно актуально рассматривать изученные протективные свойства месалазина. V. Khare и соавт. детально исследовали влияние 5-АСК и азатиоприна на молекулярные пути, участвующие в барьерной функции эпителия [11]. Оба соединения снижали межклеточную проницаемость, вызванную медиаторами воспаления, за счет восстановления клеточных якорных комплексов. 5-АСК и азатиоприн индуцировали перестройку и мембранную локализацию соединительных белков и модулированных генов, участвующих в плотных контактах. В отличие от азатиоприна, который проявлял антипролиферативный эффект, 5-АСК способствовала заживлению дефектов эпителия толстой кишки [11].

Используемые в практике препараты 5-АСК имеют разный компонентный состав, особенности метаболизма и форму доставки. Сульфасалазин, который применялся пациентами в нашем исследовании лишь в 2,7% случаев, – пролекарство, состоящее из двух компонентов: 5-АСК и сульфамиридина, связанных между собой через азосвязь. Эффективность сульфасалазина обеспечена 5-АСК, а входящий в состав препарата сульфамиридин обуславливает как доставку 5-АСК в толстую кишку, так и потенциальные побочные эффекты [12]. Сульфасалазин ингибирует транспорт фолиевой кислоты через клеточные мембраны, что может приводить к снижению уровня внутриклеточного фолата и, как следствие, фолиеводефицитной анемии, а во время беременности – к нарушению формирования нервной системы плода. Именно поэтому пациентам, получающим терапию сульфасалазином, рекомендован прием фолиевой кислоты 1 мг в сутки, а для беременных эта доза составляет 2 мг в сутки.

Месалазин, который в нашем исследовании применялся в подавляющем большинстве случаев, представляет собой неконъюгированную (несвязанную) форму 5-АСК. Он не вызывает

побочных эффектов, характерных для сульфамиридина, но быстро всасывается в тощей кишке (20% месалазина достигает подвздошной кишки и толстой кишки). Разработаны специальные формы доставки месалазина в толстую кишку: гранулы месалазина в микрокристаллической целлюлозе с пролонгированным высвобождением, пролонгированная мультиматриксная форма, рН-зависимое эудрагитное покрытие [13]. Все препараты в нашем исследовании хорошо переносились пациентками, а в сочетании с ректальными формами лекарственных средств 5-АСК обеспечивали хороший контроль активности заболевания. Некоторым пациенткам, принимавшим только пероральные формы месалазина в дебюте беременности, со временем потребовалось добавление ректальных суппозиториях. С точки зрения приверженности лечению высокодозные суппозитории (1000 мг в суппозитории) имели хороший профиль приверженности с учетом применения 1 раз в сутки.

Следует отметить, что препараты 5-АСК, содержащие дибутилфталат в компонентном составе, не рекомендованы к использованию во время беременности из-за рисков развития урогенитальных пороков у плода, пороков развития скелета [1]. В нашем исследовании не было случаев назначения препаратов с дибутилфталатом в компонентном составе.

К ограничениям исследования следует отнести непродолжительный период наблюдения за младенцами, что не вполне может отражать наличие аномалий или скрытых пороков развития. Для более достоверных данных необходимо проводить наблюдение в течение как минимум года после рождения.

## Заключение

У большинства приверженных предписанному режиму приема препаратов 5-АСК женщин на протяжении беременности сохранялась ремиссия ЯК (у 53,3% по сравнению с 7,7% пациенток, прекративших терапию 5-АСК в связи с наступлением беременности). В нашем исследовании показана ассоциация частоты обострений ЯК с остановкой поддерживающего лечения препаратами 5-АСК во время наступления беременности, что в свою очередь было напрямую связано с менее благоприятным течением и исходами беременности, прежде всего с угрозой ее прерывания и снижением частоты рождения детей с нормальными параметрами.

Препараты 5-АСК – наиболее часто назначаемые, изученные и безопасные лекарственные



средства для достижения и поддержания ремиссии при ЯК. Их применение в прегравидарный период и во время беременности не связано с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности (самопроизвольные аборты, преждевременные роды и низкий вес

новорожденных) и пороков развития у ребенка. Непрерывное лечение, поддерживающее ремиссию ЯК, с большей вероятностью обеспечивает нормальное течение беременности и родов в сравнении с прекращением терапии в период гестации.

## 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

И.В. Губонина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.Ю. Барышева, Б.А. Выкова, А.И. Долгушина, М.И. Скалинская, О.В. Хлынова – сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.С. Алексеенко – анализ и интерпретация

результатов исследования; А.А. Гамзаева, С.Р. Рамазанова, В.К. Сидорова – сбор и обработка материалов, написание текста; Н.Л. Лозовская – сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

### Благодарности

Выражаем благодарность д-ру мед. наук, профессору Елене Александровне Белоусовой за помощь при создании концепции исследования и консультации при работе над рукописью, врачу-исследователю Надежде Сергеевне Фоминых за помощь в статистической обработке данных.

## Список литературы / References

- Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, Ardizzone S, Campmans-Kuijpers M, Dragoni G, Ferrante M, Fiorino G, Flanagan E, Gomes CF, Hart A, Hedin CR, Juillerat P, Mulders A, Myreliid P, O'Toole A, Rivière P, Scharl M, Selinger CP, Sonnenberg E, Toruner M, Wieringa J, Van der Woude CJ. European Crohn's and Colitis Guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1–27. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac115.
- Mahadevan U, Seow CH, Barnes EL, Chaparro M, Flanagan E, Friedman S, Julsgaard M, Kane S, Ng S, Torres J, Watermeyer G, Yamamoto-Furusho J, Robinson C, Fisher S, Anderson P, Geary R, Ďuricová D, Dubinsky M, Long M; Global Consensus Group for Pregnancy and IBD. Global Consensus Statement on the management of pregnancy in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2026;121(1):31–79. doi: 10.14309/ajg.0000000000003651.
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25(2):271–275. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.11.010.
- Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect*. 1997;105(1):102–107. doi: 10.1289/ehp.97105102.
- Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014;146(1):76–84. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.061.
- Pedersen N, Bortoli A, Ďuricová D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, Zoli G, López-Sanromán A, Castiglione F, Riegler G, Annesse V, Gionchetti P, Prada A, Pont ED, Timmer A, Felley C, Shuhaibar M, Tsianos EV, Dejaco C, Baert FJ, Jess T, Lebech M, Hommes DW, Munkholm P; European Crohn-Colitis Organisation-ECCO-Study Group of Epidemiology Committee-EpiCom. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: A prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):501–512. doi: 10.1111/apt.12412.
- Rottenstreich A, Fridman Lev S, Rotem R, Mishaël T, Grisaru Granovsky S, Koslowsky B, Goldin E, Bar-Gil Shitrit A. Disease flare at prior pregnancy and disease activity at conception are important determinants of disease relapse at subsequent pregnancy in women with inflammatory bowel diseases. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(6):1449–1454. doi: 10.1007/s00404-020-05557-8.
- Van der Giessen J, Huang VW, van der Woude CJ, Fuhler GM. Modulatory effects of pregnancy on inflammatory bowel disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(3):e00009. doi: 10.14309/ctg.0000000000000009.
- Braniste V, Leveque M, Buisson-Brenac C, Bueno L, Fioramonti J, Houdeau E. Oestradiol decreases colonic permeability through oestrogen receptor beta-mediated up-regulation of occludin and junctional adhesion molecule-A in epithelial cells. *J Physiol*. 2009;587(Pt 13):3317–3328. doi: 10.1113/jphysiol.2009.169300.
- Nørgård BM, Friedman S, Kjeldsen J, Nielsen J. The safety of paternal and maternal use of 5-aminosalicylic acid during conception and pregnancy: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(9):1349–1360. doi: 10.1111/apt.17189
- Khare V, Krnjic A, Frick A, Gmainer C, Asboth M, Jimenez K, Lang M, Baumgartner M, Evstatiev R, Gasche C. Mesalamine and azathioprine modulate junctional complexes and restore epithelial barrier function in intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2019;9(1):2842. doi: 10.1038/s41598-019-39401-0.
- Allgayer H. Sulfasalazine and 5-ASA compounds. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21(3):643–658.
- Park B, Han G, Jin DY, Gil KC, Shin D, Lee J, Park JY, Jang H, Park D, Lee S, Kim K, Yang Y, Kim Y, Kim JS, Kim SH, Shim MK. Mucoadhesive mesalamine prodrug nanoassemblies to target intestinal macrophages for the treatment of inflammatory bowel disease. *ACS Nano*. 2024;18(25):16297–16311. doi: 10.1021/acsnano.4c05544.



## Safety of 5-aminosalicylic acid therapy in the preconception period and during pregnancy in patients with ulcerative colitis: A multi-center, retrospective, registry-based observational study

I.V. Gubonina<sup>1</sup> • O.Yu. Barysheva<sup>2</sup> • B.A. Vykova<sup>3</sup> • A.I. Dolgushina<sup>4</sup> • M.I. Skalinskaya<sup>5</sup> • O.V. Khlynova<sup>6</sup> • E.S. Alekseenko<sup>1</sup> • A.A. Gamzaeva<sup>1</sup> • N.L. Lozovskaya<sup>1</sup> • S.R. Ramazanova<sup>1</sup> • V.K. Sidorova<sup>1</sup>

**Background:** 5-Aminosalicylates (5-ASA) are first-line therapy for patients with ulcerative colitis (UC). Although the 2022 ECCO Consensus considers 5-ASA to be low-risk, data on their use during pregnancy remain conflicting.

**Aim:** To investigate the course and outcomes of pregnancy in women with UC, as well as the disease activity during gestation, according to adherence to prescribed 5-ASA therapy.

**Methods:** Data from the registries of seven inflammatory bowel disease centers in Russia were analyzed. The analysis included women with UC (International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition code K51) who received 5-ASA therapy alone and for whom medical records contained information on pregnancy course and outcome. Disease and pregnancy courses were compared between two groups: those adherent and those non adherent to prescribed 5-ASA therapy. Adherence was defined as starting 5-ASA at least 3 months before conception and continuing a stable dose admission throughout pregnancy; non adherence was defined as self-discontinuation of therapy upon becoming pregnant.

**Results:** The study included 73 women with UC (48 aged < 30 years, 25 aged 30–40 years). Of these, 58.9% received oral 5-ASA only (41 women mesalazine, 2 sulfasalazine), and 41.1% (n = 30) received combination therapy with rectal 5-ASA. In 8.2% (n = 6) of cases, patients switched from oral to combination therapy during pregnancy. The majority (82.2%, n = 60) continued prescribed 5-ASA therapy throughout pregnancy, while 17.8% (n = 13) discontinued it on their own upon becoming pregnant. The overall rate of UC relapse during pregnancy was 39.7% (29/73). UC recurrence was more frequent in the discontinuation group than in the fully adherent group: 92.3% (12/13) and 28.3%

(17/60) respectively (p < 0.001). Threatened miscarriage was also higher in the discontinuation group: 38.5% (5/13) and 13.3% (8/60) (p = 0.047) respectively. The composite rate of pregnancy complications (threatened miscarriage, preterm birth, early pregnancy termination) was 76.9% (10/13; 95% confidence interval [CI] 49.7–91.8) in non adherent patients vs. 21.7% (13/60; 95% CI 13.1–33.6) in adherent patients (p < 0.001). Newborns in the maintenance 5-ASA therapy group more frequently had normal birth weight and Apgar scores (90.5%, n = 48) compared to those born to mothers who discontinued 5-ASA (42.8%, n = 3) (p = 0.007). No adverse events in women or congenital malformations in newborns were registered during 5-ASA treatment before conception and throughout pregnancy.

**Conclusion:** Adherence to maintenance 5-ASA therapy in women with UC is associated with a more favorable pregnancy course and outcomes compared to discontinuation of therapy upon conception.

**Key words:** ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, 5-aminosalicylic acid, pregnancy outcome, premature birth, threatened miscarriage

**For citation:** Gubonina IV, Barysheva OYu, Vykova BA, Dolgushina AI, Skalinskaya MI, Khlynova OV, Alekseenko ES, Gamzaeva AA, Lozovskaya NL, Ramazanova SR, Sidorova VK. Safety of 5-aminosalicylic acid therapy in the preconception period and during pregnancy in patients with ulcerative colitis: A multi-center, retrospective, registry-based observational study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(6):306–314. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-026.

Received October 27, 2025; revised December 12, 2025; accepted for publication December 29, 2025.

### Conflict of interests

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

### Authors' contribution

I.V. Gubonina, the study concept and design, data collection and management, data analysis, statistical analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; O.Yu. Barysheva, B.A. Vykova, A.I. Dolgushina, M.I. Skalinskaya, O.V. Khlynova, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text editing, approval of the final version of the manuscript; E.S. Alekseenko, analysis and interpretation of the results; A.A. Gamzaeva, S.R. Ramazanova, V.K. Sidorova, data collection and management, text writing; N.L. Lozovskaya, data collection and management, analysis and interpretation of the results. 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.

### Acknowledgments

The authors would like to acknowledge Professor Elena A. Belousova, MD, PhD, for her assistance in developing the study concept and consulting on the manuscript, and Nadezhda S. Fominykh, Clinical Research Coordinator, for her help with the statistical analysis.

**Irina V. Gubonina** – MD, PhD, Associate Professor, Gastroenterologist, Chief Specialist, Head of the Center of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767> ✉ 55a Liteyny prospekt, St. Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: giv70@bk.ru

**Olga Yu. Barysheva** – MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Chair of Hospital Therapy, A.P. Zilber Medical Institute<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2133-4849>. E-mail: hospstherapy@mail.ru

**Bella A. Vykova** – MD, PhD, Head of the Gastroenterology Department<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1697-4670>. E-mail: nanaeva1987@mail.ru

**Anastasia I. Dolgushina** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Hospital Therapy<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>. E-mail: dolgushinaai@yandex.ru

**Maria I. Skalinskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Diabetics named after S.M. Ryss<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com

**Olga V. Khlynova** – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

**Ekaterina S. Alekseenko** – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>. E-mail: alekseenko444@icloud.com

**Aynura A. Gamzaeva** – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>. E-mail: gamzaeva.ainura@yandex.ru

**Natalia L. Lozovskaya** – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>. E-mail: lozovskaya-nl@avaclinic.ru

**Silviya R. Ramazanova** – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>. E-mail: ramazanova.silvia@yandex.ru

**Valeriya K. Sidorova** – MD, Gastroenterologist, Center of Inflammatory Bowel Diseases<sup>1</sup>. E-mail: cvk2015kvc@gmail.com

<sup>1</sup> Multidisciplinary Clinic “Scandinavia”, LLC “AVA-PETER”; 55a Liteyny prospekt, St. Petersburg, 191014, Russian Federation

<sup>2</sup> Petrozavodsk State University; 33 Lenina prospekt, Petrozavodsk, 185910, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

<sup>4</sup> Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614000, Russian Federation

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>6</sup> South Ural State Medical University; 64 Vorovskogo ul., Chelyabinsk, 454141, Russian Federation



Оригинальная статья

# Клинико-биохимические изменения при приеме высоких доз глюкокортикостероидов у пациентов с вульгарной пузырчаткой (сравнительное исследование с эндогенным гиперкортицизмом)

Будул Н.А.<sup>1</sup> • Корнюшенко В.О.<sup>1</sup> • Комердус И.В.<sup>1</sup> • Молочков А.В.<sup>1</sup> • Карзанов О.В.<sup>1</sup> • Добровольная Ю.А.<sup>1</sup> • Иловайская И.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Вульгарная пузырчатка – аутоиммунный буллезный дерматоз, в первой линии лечения которого применяется высокодозная терапия глюкокортикостероидами (ГКС). Однако назначение супрафизиологических доз ГКС может приводить к формированию симптомов гиперкортицизма.

**Цель** – исследование соматических и метаболических нарушений, возникающих при приеме супрафизиологических доз системных ГКС (преднизолон) у пациентов с вульгарной пузырчаткой, для оптимизации тактики их ведения.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое наблюдательное двухвыборочное ретроспективное сравнительное неинтервенционное исследование. Основную группу составили пациенты с вульгарной пузырчаткой, получавшие супрафизиологические дозы преднизолона в течение 6 месяцев (начальная доза – 60–120 мг/сут, через 6 месяцев – 20–25 мг/сут, кумулятивная доза преднизолона варьировала от 6300 до 13200 мг, медиана – 9900 мг). В группу сравнения включены пациенты с болезнью Иценко – Кушинга или кортикостеромой. Оценивали антропометрические параметры, клинические проявления (18 основных симптомов гиперкортицизма), данные лабораторно-инструментальных обследований.

**Результаты.** Обследовано 25 пациентов (медиана возраста – 51 [43; 60] год) с вульгарной пузырчаткой, 49 пациентов (медиана возраста – 39 [32; 45] лет) с болезнью Иценко – Кушинга и 41 пациент (медиана возраста – 43 [34; 51] года) с кортикостеромой. Основными симптомами, отмеченными у пациентов с вульгарной пузырчаткой на фоне приема высоких доз преднизолона в течение

6 месяцев, были прибавка массы тела (20/25, 80%), мышечная слабость (17/25, 68%), матронизм (12/25, 48%), перераспределение подкожно-жировой клетчатки по центральному типу (11/25, 44%). У пациентов с вульгарной пузырчаткой частота таких клинических проявлений, как прибавка массы тела, стрии, мышечная слабость, повышенный аппетит, раздражительность и плаксивость, бессонница, снижение памяти, статистически значимо не отличалась от таковой при эндогенном гиперкортицизме, при этом частота перераспределения подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, выпадения волос, боли в спине, снижения либидо была сходной только с группой кортикостеромы. У пациентов с вульгарной пузырчаткой через 6 месяцев приема преднизолона частота артериальной гипертензии возросла с 3 (12%) до 9 (36%) случаев ( $p = 0,031$  по сравнению с показателями до лечения); впервые выявлены нарушения углеводного обмена у 8 (32%) пациентов ( $p = 0,008$ ), гипокалиемия – также у 8 (32%) пациентов ( $p = 0,008$ ). Окружности талии и бедер, уровни общего холестерина, триглицеридов и калия не различались у пациентов с вульгарной пузырчаткой и у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Кумулятивная доза преднизолона у пациентов с вульгарной пузырчаткой прямо и статистически значимо коррелировала с частотой мышечной слабости ( $r = 0,460$ ,  $p = 0,020$ ) и гипертриглицеридемии ( $r = 0,587$ ,  $p = 0,003$ ).

**Заключение.** Клинические и биохимические изменения, развившиеся у больных вульгарной пузырчаткой на фоне приема ГКС, в большей степени были схожи с нарушениями при кортикостероме, а не при болезни Иценко – Кушинга.

Пациентам с вульгарной пузырчаткой перед назначением преднизолона целесообразно оценивать индекс массы тела и артериальное давление, измерять окружности талии и бедер, а также проводить исследование уровней холестерина и триглицеридов, калия и глюкозы в ходе перорального глюкозотолерантного теста; в процессе лечения ГКС – рекомендовать дополнительный прием препаратов калия в дозе 1 г/сут и исключение из рациона питания легкоусвояемых углеводов, регулярно контролировать индекс массы тела, окружности талии и бедер, артериальное давление и уровень гликемии через 2 часа после еды (самоконтроль), ежемесячно выполнять лабораторное исследование уровня калия крови; при повышении уровня гликемии после еды – проводить повторно пероральный глюкозотолерантный тест.

**Ключевые слова:** гиперкортицизм, вульгарная пузырчатка, глюкокортикостероиды, преднизолон, гипокалиемия

**Для цитирования:** Будул НА, Корнюшенко ВО, Комердус ИВ, Молочков АВ, Карзанов ОВ, Добровольная ЮА, Иловайская ИА. Клинико-биохимические изменения при приеме высоких доз глюкокортикостероидов у пациентов с вульгарной пузырчаткой (сравнительное исследование с эндогенным гиперкортицизмом). Альманах клинической медицины. 2025;53(6):315–326. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-030.

Поступила 06.12.2025; доработана 16.12.2025; принята к публикации 25.12.2025



**С**истемные препараты глюкокортикостероидных гормонов широко используются в медицинской практике для лечения ряда воспалительных, аутоиммунных, онкологических заболеваний. Частота применения глюкокортикостероидов (ГКС) варьирует от 3 до 17% в зависимости от тяжести заболевания, используемых клинических протоколов и возрастной группы пациентов [1, 2]. Несмотря на появление альтернативных противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, число назначений ГКС во всем мире продолжает увеличиваться [3].

Вульгарная пузырчатка – аутоиммунный буллезный дерматоз, в патогенезе которого главную роль играют циркулирующие аутоантитела, направленные против антигенов системы десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия (кожа, слизистые оболочки полости рта, пищевода и других органов). Препаратами первой линии в лечении вульгарной пузырчатки остаются системные ГКС [4–6]. Наиболее часто применяют преднизолон, дозировка препарата зависит от тяжести заболевания – начальную терапию инициируют в дозах 0,5–1,5 мг/кг/сут (60–120 мг/сут) и проводят в течение 1–2 месяцев под контролем симптомов основного заболевания. В дальнейшем в подавляющем большинстве случаев пациентам на длительное время назначают поддерживающую терапию преднизолоном в дозе от 10 до 25 мг/сут. Суточная потребность в ГКС эквивалентна приему гидрокортизона в дозе 25–30 мг/сут или преднизолона в дозе 5–7,5 мг/сут [7]. Терапия более высокими дозами превышает физиологическую потребность в ГКС и может приводить к симптомокомплексу экзогенного гиперкортицизма, который может включать изменения внешности, поражение костно-мышечной, сердечно-сосудистой, репродуктивной систем, развитие нарушений углеводного обмена и расстройства психоэмоциональной сферы [3, 8, 9].

Симптомокомплекс гиперкортицизма может возникать вследствие эндогенных причин – аденомы гипофиза, секретирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ) (болезнь Иценко – Кушинга), или кортизол-продуцирующей аденомы надпочечника (кортикостеромы) [9]. Считается, что проявления экзогенного и эндогенного гиперкортицизма схожи [8–10], однако исследования клинико-биохимических изменений на фоне приема пациентами высоких доз ГКС в сравнении с эндогенным гиперкортицизмом ограничены. Схемы применения ГКС варьируют

**Будул Наталья Александровна** – науч. сотр. отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4632-4051> ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: doc.90@inbox.ru

**Корнюшенко Владислава Олеговна** – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1989-2364>. E-mail: match05.12@mail.ru

**Комердус Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7469-0372>. E-mail: komerdus@gmail.com

**Молочков Антон Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

**Карзанов Олег Валерьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>. E-mail: dr\_karzanov@mail.ru

**Добровольная Юлия Александровна** – врач-дерматовенеролог отделения дерматовенерологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1987-6597>. E-mail: 990046@mail.ru

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

в зависимости от вида и тяжести неэндокринного заболевания, ставшего поводом для терапии, что также может оказать влияние на клинические проявления гиперкортицизма. Кроме того, некоторые симптомы гиперкортицизма (например, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия) малоспецифичны и могут укладываться в рамки метаболического синдрома.

В клинических протоколах по ведению больных вульгарной пузырчаткой<sup>1</sup> приведены общие рекомендации по обследованию пациентов с этим заболеванием, включающие общеклинический и общетерапевтический биохимический анализы крови (минимум 2 раза в год, при необходимости чаще), а также консультацию врача-эндокринолога, но никаких конкретных указаний, касающихся особенностей ведения пациентов на фоне супрафизиологических доз ГКС, не дано. Целью нашей работы стало исследование соматических и метаболических нарушений, возникающих при приеме супрафизиологических доз системных ГКС (преднизолон) у пациентов с вульгарной пузырчаткой, для оптимизации тактики их ведения.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное двухвыборочное ретроспективное сравнительное неинтервенционное исследование. Проанализированы медицинские данные пациентов, находившихся под наблюдением и получавших лечение в клинико-диагностическом центре и отделении дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского в период с мая 2015 по июль 2024 г.

В исследование включено две выборки пациентов. Основную группу составили пациенты с вульгарной пузырчаткой, получавшие супрафизиологические дозы преднизолона. Критерии включения пациентов в основную группу: возраст более 18 лет; верифицированный диагноз вульгарной пузырчатки; лечение ГКС. Критерии невключения: предшествующий диагнозу вульгарной пузырчатки прием ГКС по любому поводу в любой дозе любым способом введения; наличие любых характерных симптомов (центрального типа ожирения, длительной артериальной гипертензии с дебютом в молодом возрасте, стрий и др.), которые могли бы предположить синдром гиперкортицизма до назначения ГКС. Критерии исключения: нарушения режима приема преднизолона. В группу сравнения отобраны пациенты с диагностированным эндогенным гиперкортицизмом. Критерии включения

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



пациентов в группу сравнения: возраст более 18 лет; верифицированный диагноз эндогенного гиперкортицизма (болезнь Иценко – Кушинга или кортикостерома). Критерии невключения: синдром эктопической гиперпродукции АКТГ; отсутствие необходимых данных о клинических и биохимических изменениях на момент диагностики заболевания. Пациенты второй выборки были разделены на две подгруппы в зависимости от причины эндогенного гиперкортицизма – болезнь Иценко – Кушинга или кортикостерома. Размер выборки предварительно не рассчитывался, способ формирования каждой выборки – сплошное включение.

Применяли следующие критерии диагностики болезни Иценко – Кушинга: значимо повышенный уровень свободного кортизола в суточной моче и вечерней слюне, отсутствие подавления секреции кортизола в ходе малой дексаметазоновой пробы, повышенный уровень АКТГ; наличие аденомы гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии гипоталамо-гипофизарной области; гистологическое заключение, подтверждающее наличие кортикотропиномы. Диагноз кортикостеромы устанавливали при значимо повышенном уровне свободного кортизола в суточной моче и вечерней слюне, отсутствии подавления секреции кортизола в ходе малой дексаметазоновой пробы, низком уровне АКТГ; наличии опухоли надпочечника по данным мультиспиральной компьютерной

томографии органов брюшинного пространства; гистологическом заключении, подтверждающем наличие кортикостеромы [7]. Критерии установления диагноза вульгарной пузырчатки: характерная клиническая картина, обнаружение интраэпидермальных пузырей при проведении гистологического исследования, выявление специфических антител к десмоглеинам I и/или III в сыворотке крови при серологическом исследовании, отложения специфических антител IgG в межклеточной склеивающей субстанции клеток шиповатого слоя эпидермиса методом прямой иммунофлуоресценции [4, 5]. Степень тяжести вульгарной пузырчатки определяли в соответствии с клиническими рекомендациями<sup>1</sup>.

В качестве системных ГКС пациентам с впервые установленным диагнозом вульгарной пузырчатки назначали преднизолон (из расчета 0,5–1,5 мг/кг массы тела), начальные дозы препарата составили: у 4 пациентов – 60 мг/сут (одновременно с генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб), у 1 пациента – 80 мг/сут, у 18 пациентов – 100 мг/сут и у 2 пациентов – 120 мг/сут. Все пациенты одновременно с преднизолоном принимали ингибиторы протонной помпы (омепразол в дозе 40 мг/сут) и препараты калия (калия аспарагинат в дозе 474 мг/сут). После констатации полного регресса высыпаний проводилось снижение дозы ГКС; схемы лечения представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Схема лечения преднизолоном пациентов с вульгарной пузырчаткой

Кумулятивная доза преднизолона в зависимости от схемы 6-месячной терапии, мг	Суточная доза преднизолона, мг/сут					
	Месяц терапии					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
6300 (n = 2)	60	40	35	30	25	20
7500 (n = 1)	60	60	40	35	30	25
7650 (n = 1)	60	60	45	35	30	25
9900 (n = 1)	80	80	60	50	40	20
9900 (n = 16)	100	70	60	45	35	20
11550 (n = 2)	100	100	70	55	40	20
11550 (n = 1)	120	80	65	50	45	25
13200 (n = 1)	120	120	80	60	40	20

n – количество пациентов, пролеченных по конкретной схеме



У всех пациентов оценивали клинические проявления: соматические (матронизм, гирсутизм, стрии, легкое образование гематом, прибавка массы тела, перераспределение подкожно-жировой клетчатки, выпадение волос, мышечная слабость, головная боль, боль в спине, длительное заживление ран) и психоэмоциональные (повышенная утомляемость, апатия, раздражительность, плаксивость, бессонница, повышенный аппетит, снижение либидо, снижение памяти). Проводили измерения роста и массы тела, окружности талии и бедер, расчет индекса массы тела (ИМТ), измеряли артериальное давление (АД).

Лабораторное обследование включало определение концентрации следующих параметров в сыворотке крови: общего холестерина (методом спектрофотометрии (AU680, Beckman Coulter, США), референсные значения – 3,3–5,2 ммоль/л), триглицеридов (методом спектрофотометрии (AU680, Beckman Coulter, США), референсные значения – 0,5–1,7 ммоль/л), гликированного гемоглобина (методом капиллярного электрофореза (Capillarys-2 Flex Piercing, Sebia S. A., Франция), референсные значения – 4,3–5,8%), калия (методом ионоселективных электродов (AVL 9180, Roshe, Франция), референсные значения – 4,0–5,2 ммоль/л), креатинина (методом спектрофотометрии (AU680, Beckman Coulter США), референсные значения – 44–97 ммоль/л), глюкозы (методом спектрофотометрии (AU680, Beckman Coulter, США), референсные значения – 3,3–5,5 ммоль/л) в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ); критерии диагностики нарушений углеводного обмена соответствовали клиническим рекомендациям Минздрава России «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых»<sup>2</sup>. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек). Пациентам с эндогенным гиперкортицизмом проводили определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (методом радиоиммунного анализа (DSL-2100, Diagnostic Systems Laboratories, США), референсные значения – 80,0–250,0 нмоль/л/сут).

Пациентов с вульгарной пузырчаткой обследовали через 6 месяцев от начала лечения (на фоне поддерживающих доз преднизолона), пациентов с эндогенным гиперкортицизмом – во время установления диагноза, до проведения лечения.

**Статистический анализ.** Расчеты проводили с помощью программы Statistica, версия 13.0 (Statsfort, США). Для проверки соответствия данных нормальному распределению применяли тест

Шапиро – Уилка. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили, данные представлены в виде медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для сравнения количественных переменных в трех независимых группах применяли критерий Краскела – Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями с помощью теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение качественных признаков в независимых группах выполняли, используя критерий  $\chi^2$  либо точный критерий Фишера, в зависимых группах – критерий МакНемара. Для проведения корреляционного анализа применяли критерий Спирмена. Статистически значимым считали уровень  $p$  менее 0,05.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования рассмотрен и одобрен независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 7 от 02.06.2022). Все пациенты дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его целями, методами, возможными рисками, выгодами и правом на отказ в любой момент без последствий.

## Результаты

В исследование включены 25 пациентов с вульгарной пузырчаткой, получавшие преднизолон (основная группа), 49 пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и 41 пациент с кортикостеромой (группы сравнения) (табл. 2).

Пациенты с вульгарной пузырчаткой были старше пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, но статистически значимо не отличались по возрасту от пациентов с кортикостеромой. Доля мужчин в группе с вульгарной пузырчаткой (10/25) была больше по сравнению как с группой пациентов с болезнью Иценко – Кушинга (4/49,  $p < 0,001$ ), так и с группой кортикостеромы (3/41,  $p < 0,001$ ). Между группами пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой не выявлено различий по полу ( $p = 0,124$ ) и возрасту ( $p = 0,152$ ).

Исходно до назначения иммуносупрессивной терапии у 3 из 25 пациентов с вульгарной пузырчаткой отмечалась легкая степень тяжести заболевания, у 17 – средняя степень тяжести и у 5 – тяжелая. На фоне терапии высокими дозами ГКС у пациентов с вульгарной пузырчаткой кожный процесс полностью регрессировал в течение 21–35 суток и инициировано постепенное снижение дозы преднизолона до поддерживающих 20–25 мг/сут. Длительность приема преднизолона на момент обследования составляла 6 месяцев, тогда как длительность эндогенного гиперкортицизма



**Таблица 2.** Общая характеристика пациентов с вульгарной пузырчаткой, получавших высокие дозы преднизолона, и пациентов с эндогенным гиперкортицизмом

Параметр	Группа			Значение p
	Пациенты с вульгарной пузырчаткой, n = 25 (1)	Пациенты с болезнью Иценко – Кушинга, n = 49 (2)	Пациенты с кортикостеромой, n = 41 (3)	
Возраст, лет	51 [43; 60]	39 [32; 45]	43 [34; 51]	0,002* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,030 p <sub>2-3</sub> = 0,152
Длительность заболевания, мес.	Не применимо	45 [24; 84]	24 [12; 56]	p <sub>2-3</sub> = 0,155
Суточная экскреция свободного кортизола с мочой, нмоль/л/сут	Не применимо	798 [633; 1167]	513 [375; 1093]	p <sub>2-3</sub> = 0,388

Данные представлены как медиана и квантили (Me [LQ; UQ])

\* Сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони, для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,0167

была значительно больше, без статистически значимых различий между группами пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой (см. табл. 2). Уровень кортизола статистически значимо не отличался в группах с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой.

Характеризуя симптомокомплекс эндогенного гиперкортицизма, с которым мы сравнивали клинические проявления на фоне лечения преднизолоном у пациентов с вульгарной пузырчаткой, отметим, что в группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой со сходной частотой встречались такие симптомы, как

прибавка массы тела, стрии, легкое образование гематом, выпадение волос, мышечная слабость, боль в спине, длительное заживление ран, повышенная утомляемость, раздражительность и плаксивость, бессонница, повышенный аппетит, снижение либидо, снижение памяти (табл. 3); при этом у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга статистически значимо чаще, чем при кортикостероме, отмечались матронизм, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, гирсутизм, головная боль и апатия.

Через 6 месяцев приема преднизолона у пациентов с вульгарной пузырчаткой частота таких

**Таблица 3.** Жалобы и симптомы у пациентов с вульгарной пузырчаткой на фоне приема преднизолона и у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом

Клинические проявления, абс. (%)	Группа			Значение p
	Пациенты с вульгарной пузырчаткой, n = 25 (1)	Пациенты с болезнью Иценко – Кушинга, n = 49 (2)	Пациенты с кортикостеромой, n = 41 (3)	
<b>Соматические проявления</b>				
Прибавка массы тела	20 (80)	44 (89,8)	32 (78)	0,285*
Перераспределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу	11 (44)	49 (100)	27 (65,8)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,123 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Матронизм	12 (48)	48 (97,9)	32 (78)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,016 p <sub>2-3</sub> = 0,005



Гирсутизм	0	29 (59,2)	11 (26,8)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>2-3</sub> = 0,003
Стрии	6 (24)	17 (34,7)	17 (41,5)	0,353*
Легкое образование гематом	5 (20)	24 (48,9)	25 (60,9)	0,005* p <sub>1-2</sub> = 0,023 p <sub>1-3</sub> = 0,002 p <sub>2-3</sub> = 0,292
Выпадение волос	2 (8)	22 (44,9)	9 (21,9)	0,002* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,185 p <sub>2-3</sub> = 0,027
Мышечная слабость	17 (68)	24 (48,9)	30 (73,2)	0,050*
Головная боль	2 (8)	36 (73,5)	19 (46,3)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,010
Боль в спине	2 (8)	19 (38,8)	13 (31,7)	0,022* p <sub>1-2</sub> = 0,006 p <sub>1-3</sub> = 0,034 p <sub>2-3</sub> = 0,515
Длительное заживление ран	1 (4)	12 (24,5)	14 (34,1)	0,020* p <sub>1-2</sub> = 0,049 p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>2-3</sub> = 0,356
<b>Психоэмоциональные проявления</b>				
Повышенная утомляемость	5 (20)	47 (95,9)	34 (82,9)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,073
Апатия	2 (8)	38 (77,5)	15 (36,6)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,010 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Раздражительность / плаксивость	8 (32)	19 (38,8)	15 (36,6)	0,849*
Бессонница	4 (16)	22 (44,9)	15 (36,6)	0,051*
Повышенный аппетит	5 (20)	7 (14,3)	14 (34,1)	0,076*
Снижение либидо	1 (4)	23 (46,9)	10 (24,4)	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,041 p <sub>2-3</sub> = 0,030
Снижение памяти	4 (16)	15 (30,6)	17 (41,5)	0,096*

Данные представлены в виде абсолютного числа наблюдений (n) и % от общего количества пациентов в группе

\* Сравнение трех независимых групп: критерий  $\chi^2$  Пирсона

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: точный критерий Фишера



**Таблица 4.** Параметры общеклинического осмотра пациентов с вульгарной пузырчаткой, получавших преднизолон, и пациентов с эндогенным гиперкортицизмом

Параметр	Группа			Значение p
	Пациенты с вульгарной пузырчаткой, n = 25 (1)	Пациенты с болезнью Иценко – Кушинга, n = 49 (2)	Пациенты с кортикостеромой, n = 41 (3)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,8 [25,2; 31,1]	33,0 [28,0; 35,8]	30,8 [27,0; 35,4]	0,014* p <sub>1-2</sub> = 0,003 p <sub>1-3</sub> = 0,081 p <sub>2-3</sub> = 0,197
Окружность талии, см	102 [94; 110]	107 [97; 119]	104 [98; 119]	0,470*
Окружность бедер, см	104 [95; 109]	106 [99; 116]	105 [96; 115]	0,367*
Систолическое АД, мм рт. ст.	120 [120; 160]	180 [160; 205]	180 [160; 200]	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,980
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [80; 100]	110 [100; 120]	100 [100; 110]	< 0,001* p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,244

АД – артериальное давление

Данные представлены как медиана и квартили (Me [LQ; UQ])

\* Сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони, статистически значимыми считались различия при p < 0,0167

клинических проявлений, как прибавка массы тела, стрии, мышечная слабость, повышенный аппетит, раздражительность и плаксивость, бессонница, снижение памяти, статистически значимо не отличалась от аналогичных показателей в группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой (см. табл. 3); при этом частота перераспределения подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу, выпадения волос, боли в спине, снижения либидо была сходной только с группой кортикостеромы. Характерный для эндогенного гиперкортицизма матронизм развился у 12 из 25 пациентов с вульгарной пузырчаткой (p = 0,002 по сравнению с показателями до лечения), хотя его частота была статистически значимо ниже, чем в группах эндогенного гиперкортицизма. В единичных случаях (не более 2) в группе пациентов с вульгарной пузырчаткой регистрировались головная боль, боль в спине, длительное заживление ран, апатия, снижение либидо.

В группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой не выявлено различий антропометрических данных и показателей АД (табл. 4). ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> отмечался у 20 (80%) из 25 пациентов с вульгарной пузырчаткой, у 43 (87,8%) из 49 пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и у 39 (95,1%) из 41 пациента с кортикостеромой (p = 0,164), при этом у пациентов с вульгарной

пузырчаткой ИМТ был статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, но не отличался от аналогичного показателя в группе кортикостеромы. Различий показателей окружности талии и бедер между группами не выявлено, что свидетельствует о характерном для избытка ГКС перераспределении подкожно-жировой клетчатки у пациентов с экзогенным и эндогенным гиперкортицизмом.

До назначения преднизолона артериальная гипертензия зафиксирована у 3 (12%) пациентов с вульгарной пузырчаткой, двое из которых получали комбинированную антигипертензивную терапию. На фоне применения преднизолона артериальная гипертензия отмечалась статистически значимо чаще – уже у 9 (36%) пациентов (p = 0,031), из них 4 пациента получали 1 антигипертензивный препарат, 4 пациента – 2 препарата и 1 пациенту потребовалась комбинация из 3 препаратов. При этом показатели систолического и диастолического АД у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой были значительно выше по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с вульгарной пузырчаткой.

По данным лабораторного обследования (табл. 5), пациенты в группах экзогенного и эндогенного гиперкортицизма не различались по уровню общего холестерина. Уровень триглицеридов различался

**Таблица 5.** Лабораторные параметры пациентов с вульгарной пузырчаткой на фоне приема преднизолона и пациентов с эндогенным гиперкортицизмом

Параметр	Группа			Значение p
	Пациенты с вульгарной пузырчаткой, n = 25 (1)	Пациенты с болезнью Иценко – Кушинга, n = 49 (2)	Пациенты с кортикостеромой, n = 41 (3)	
Холестерин, ммоль/л	6,3 [5,3; 6,8]	6,8 [5,5; 7,6]	6,2 [5,7; 7,0]	0,303*
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,7]	2 [1,3; 3,4]	1,3 [1; 1,9]	0,040* p <sub>1-2</sub> = 0,179 p <sub>1-3</sub> = 0,246 p <sub>2-3</sub> = 0,015
Гликированный гемоглобин, %	5,8 [5,5; 6,3]	7,0 [6,1; 9,2]	6,4 [5,8; 7,4]	0,013* p <sub>1-2</sub> = 0,004 p <sub>1-3</sub> = 0,033 p <sub>2-3</sub> = 0,452
Калий, ммоль/л	4,3 [3,8; 4,5]	4,5 [4,15; 4,9]	4,2 [3,8; 4,6]	0,054*
Креатинин, мкмоль/л	88 [82; 100]	79 [76; 87]	80,5 [69; 89]	0,019* p <sub>1-2</sub> = 0,015 p <sub>1-3</sub> = 0,033 p <sub>2-3</sub> = 0,957
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77 [72; 95]	82 [72; 92]	77 [70; 97]	0,879*

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Данные представлены как медиана и квартили (Me [LQ; UQ])

\* Сравнение трех независимых групп: критерий Краскела – Уоллиса

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2 и 3: критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони, для попарных сравнений статистически значимыми считались различия при p < 0,0167

при множественном сравнении, однако при попарном сравнении не выявлено отличий между группой приема преднизолона и группами эндогенного гиперкортицизма, при этом имелись отличия данных показателей в группах пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и кортикостеромой.

Показатель гликированного гемоглобина у пациентов с вульгарной пузырчаткой был статистически значимо ниже, чем у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, но не у пациентов с кортикостеромой. При этом в ходе проведения ПГТТ у 8 (32,0%) пациентов с вульгарной пузырчаткой были впервые выявлены нарушения углеводного обмена на фоне приема преднизолона (p = 0,008 по сравнению с показателями до начала лечения): сахарный диабет 2-го типа – у 6 (24,0%) пациентов, нарушенная гликемия натощак – у 2 (8,0%). Показатели креатинина у пациентов с вульгарной пузырчаткой были статистически значимо выше, чем в группе с болезнью Иценко – Кушинга, однако не отличались от группы кортикостеромы. Скорость клубочковой фильтрации статистически значимо не различалась между группами.

Показатели калия у пациентов с вульгарной пузырчаткой статистически значимо не отличались

от таковых при болезни Иценко – Кушинга и кортикостероме. До лечения ГКС у пациентов с вульгарной пузырчаткой в медицинской документации не было указаний на наличие гипокалиемии, в то время как на фоне лечения преднизолоном снижение уровня калия зафиксировано у 8 (32,0%) из 25 пациентов (p = 0,008 по сравнению с показателями до лечения). При болезни Иценко – Кушинга гипокалиемия выявлена у 7 (14,3%) из 49 пациентов, а при кортикостероме – у 14 (34,1%) из 41 пациента, статистически значимых различий частоты гипокалиемии при этом не получено (p = 0,054).

Кумулятивная доза преднизолона у пациентов с вульгарной пузырчаткой прямо и статистически значимо коррелировала с частотой мышечной слабости (r = 0,460, p = 0,020) и гипертриглицеридемии (r = 0,587, p = 0,003) через 6 месяцев лечения, однако не было корреляций с ИМТ (p = 0,508), окружностями талии (p = 0,249) и бедер (p = 0,074), частотой матронизма (p = 0,543), перераспределения подкожно-жировой клетчатки по центральному типу (p = 0,584), артериальной гипертензии (p = 1,000), гиперхолестеринемии (p = 0,467), гипокалиемии (p = 0,7530) и нарушений углеводного обмена (p = 1,000).



## Обсуждение

В нашем исследовании показано, что через 6 месяцев приема высоких доз преднизолона у пациентов с диагнозом вульгарной пузырчатки отмечалось большинство изученных симптомов гиперкортицизма, из них наиболее частыми клиническими изменениями были прибавка массы тела, мышечная слабость, матронизм и перераспределение подкожно-жировой клетчатки по центральному типу. Все эти проявления характерны для половины и более больных с эндогенным гиперкортицизмом, что отмечено как в нашем, так и в других исследованиях [7, 9, 10]. Частота некоторых клинических проявлений гиперкортицизма различалась между группами пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и с кортикостеромой, и соматические изменения на фоне приема преднизолона были в большей степени сходны с симптоматикой кортикостеромы. При болезни Иценко – Кушинга причиной гиперкортицизма является гиперсекреция АКТГ, стимулирующая синтез кортизола, а при кортикостероме развивается автономная гиперсекреция кортизола опухолью надпочечника, при которой подавляется секреция АКТГ по принципу обратной отрицательной связи [7]. При болезни Иценко – Кушинга и кортикостероме различается профиль надпочечниковых стероидов (снижение уровня дегидроэпиандростерон-сульфата при кортикостероме) [11, 12], что также может играть роль в формировании различий клинической картины заболеваний. Прием высоких доз преднизолона по патогенетическому механизму похож на кортикостерому, что, возможно, объясняет сходство выявленных изменений. Мы не нашли в литературе аналогичных исследований, которые бы сравнивали симптомокомплекс, возникающий на фоне приема преднизолона, с симптомокомплексами эндогенного гиперкортицизма гипофизарного и надпочечникового происхождения.

ИМТ у получающих преднизолон пациентов с вульгарной пузырчаткой был статистически значимо меньше, чем у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, но не отличался от показателей пациентов с кортикостеромой. При этом не выявлено отличий показателей окружностей талии и бедер, а также уровней холестерина и триглицеридов, что может свидетельствовать о сходном характере изменений композиционного состава тела и липидного обмена на фоне применения преднизолона у пациентов с вульгарной пузырчаткой и при эндогенном гиперкортицизме. Интересно, что частота гипертриглицеридемии коррелировала с кумулятивной дозой преднизолона, а также

с частотой развития нарушений углеводного обмена ( $p = 0,038$ ).

Частота мышечной слабости – характерного симптома избытка глюкокортикоидов [13] – статистически значимо не отличалась у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и вульгарной пузырчаткой. Мы отметили мышечную слабость у пациентов уже в момент полного регресса кожного заболевания на фоне поддерживающих доз преднизолона, что позволяет сделать вывод о связи мышечной слабости и терапии ГКС. В пользу этого предположения свидетельствует и обнаруженная прямая корреляция кумулятивной дозы преднизолона и мышечной слабости.

Одно из объяснений мышечной слабости – развитие гипокалиемии на фоне гиперкортицизма. Гипокалиемия возникала с одинаковой частотой на фоне приема преднизолона и при кортикостероме, что подчеркивает сходство клинико-биохимических признаков в группах пациентов с вульгарной пузырчаткой и кортикостеромой. В крупном обзоре побочных эффектов применения системных ГКС отмечено повышение риска нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии, однако не указана гипокалиемия [14, 15]. Поскольку частота развития гипокалиемии сравнима с частотой развития других общепризнанных осложнений приема ГКС, таких как артериальная гипертензия или нарушения углеводного обмена, мы считаем этот показатель важным для оценки состояния пациента перед назначением ГКС и для мониторинга в ходе лечения. Дополнительно назначенные препараты калия в дозе 474 мг/сут не предотвратили развитие гипокалиемии у пациентов с вульгарной пузырчаткой, что свидетельствует о необходимости назначения более высоких доз препаратов калия. Однако частота мышечной слабости не коррелировала с частотой гипокалиемии ( $p = 0,693$ ), вероятно, патогенетический механизм развития мышечной слабости не только включает внутриклеточную потерю калия, но и обусловлен системным катаболическим действием ГКС на мышечную ткань [8, 12, 13].

Медианные значения систолического и диастолического АД на фоне применения ГКС у пациентов с вульгарной пузырчаткой в нашем исследовании не отличались от целевых, тем не менее вне зависимости от кумулятивной дозы преднизолона артериальная гипертензия имела у 9 (36%) из 25 пациентов, что соответствует данным систематического обзора, посвященного последствиям приема системных ГКС [3, 8, 14]. Пациентам с вульгарной пузырчаткой после назначения высоких доз ГКС показан динамический контроль АД.



Частота глюкокортикоид-индуцированной гипергликемии варьирует в различных исследованиях в зависимости от их дизайна и методологии, однако в среднем составляет от 20 до 30% [15], что совпадает с данными нашего исследования. Новые случаи нарушения углеводного обмена через 6 месяцев терапии преднизолоном были выявлены в ходе проведения ПГТТ, при этом уровень гликемии натощак был в пределах референсных значений. На фоне приема преднизолона отмечалась именно постпрандиальная гипергликемия, что свидетельствует о необходимости контроля гликемии после приема пищи, а не натощак, а также подчеркивает важность проведения ПГТТ для выявления нарушений углеводного обмена у пациентов, получающих высокие дозы преднизолона.

Среди ограничений нашего исследования можно отметить отсутствие антропометрических данных и результатов лабораторного обследования пациентов с вульгарной пузырчаткой до назначения терапии преднизолоном, это позволило бы более точно оценить степень выраженности проявлений экзогенного гиперкортицизма в каждом случае. Пациенты с вульгарной пузырчаткой были несколько старше пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, поэтому нельзя исключить влияние возраста на показатели АД, липидного спектра и углеводного обмена. Учитывая высокую частоту мышечной слабости у пациентов с вульгарной пузырчаткой на фоне лечения преднизолоном, было бы целесообразно оценить белковый обмен до терапии и на ее фоне. Кроме того, не были исключены алиментарные факторы, не принимался во внимание комбинированный прием лекарственных препаратов (в том числе цитостатических в отдельных

случаях), не проведен анализ гендерных характеристик пациентов.

Результаты нашего исследования позволяют обосновать план ведения пациентов с вульгарной пузырчаткой, которым показан прием системных ГКС: перед назначением преднизолона пациентам помимо оценки ИМТ и АД целесообразно измерять окружности талии и бедер, а также проводить лабораторное обследование, включающее оценку показателей холестерина и триглицеридов, калия и глюкозы в ходе ПГТТ; в процессе лечения ГКС – регулярно проводить контроль ИМТ, окружности талии и бедер, АД и уровня гликемии через 2 часа после еды (самоконтроль), ежемесячно выполнять лабораторное исследование уровня калия крови; при повышении уровня гликемии после еды – проводить повторно ПГТТ. Оценка кожного процесса – ситуационная, при появлении типичных морфологических элементов кожной сыпи (пузырей, эрозий, серозно-геморрагических корок).

## Заключение

Основными симптомами, отмеченными у пациентов с вульгарной пузырчаткой через 6 месяцев лечения высокими дозами преднизолона, были прибавка массы тела, мышечная слабость, матронизм, перераспределение подкожно-жировой клетчатки по центральному типу. Новые случаи артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, гипокалиемии отмечены у каждого третьего пациента. От кумулятивной дозы преднизолона прямо зависели только мышечная слабость и гипертриглицеридемия. Частота и спектр клинических и биохимических изменений, возникающих на фоне приема преднизолона, в большей степени были схожи с нарушениями при кортикостероме, а не при болезни Иценко – Кушинга. ☺

<sup>1</sup> Пузырчатка. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2024. Доступно по: [https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=369\\_2](https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=369_2) (дата обращения 25.12.2025).

<sup>2</sup> Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2022. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2) (дата обращения 25.12.2025).

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках диссертационного исследования научного сотрудника отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Будул Натальи Александровны «Клинические и биохимические изменения, развивающиеся при избытке глюкокортикоидов».

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Н.А. Будул – сбор и анализ данных, интерпретация результатов, написание и редактирование текста; В.О. Корнюшенко – сбор и анализ данных, написание текста; И.В. Комердус – анализ данных, интерпретация результатов, одобрение финальной версии рукописи; О.В. Карзанов – сбор данных, редактирование текста; Ю.А. Добровольная – сбор и анализ данных, написание текста; И.А. Иловайская – разработка концепции и дизайн исследования, анализ данных, интерпретация результатов, написание и редактирование текста, 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. Laugesen K, Jørgensen JOL, Petersen I, Sørensen HT. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):267–273. doi: 10.1530/EJE-19-0305.
2. Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E, Bégaud B, Fardet L, Noize P. Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: A retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015905. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015905.
3. Pofi R, Caratti G, Ray DW, Tomlinson JW. Treating the side effects of exogenous glucocorticoids; can we separate the good from the bad? *Endocr Rev*. 2023;44(6):975–1011. doi: 10.1210/endo/bnad016.
4. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr, Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575–585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaró JM Jr, Mimouni D, Murrell DF, Pincelli C, Squarcioni CP, Sárdy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900–1913. doi: 10.1111/jdv.16752.
6. Didona D, Paolino G, Di Zenzo G, Didona B, Pampena R, Di Nicola MR, Mercuri SR. Pemphigus vulgaris: Present and future therapeutic strategies. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(1):e2022037. doi: 10.5826/dpc.1201a37.
7. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, Husebye ES, Karaviti N, Prete A, Vaidya A, Yedinak C, Dekkers OM. European Society of Endocrinology and Endocrine Society joint clinical guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(5):G25–G51. doi: 10.1093/ejendo/lvae029.
8. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term systemic corticosteroid exposure: A systematic literature review. *Clin Ther*. 2017;39(11):2216–2229. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011.

## Clinical and biochemical changes during high-dose glucocorticoid therapy in patients with pemphigus vulgaris (a comparative study with endogenous hypercortisolism)

N.A. Budul<sup>1</sup> • V.O. Korniyushenko<sup>1</sup> • I.V. Komerduş<sup>1</sup> • A.V. Molochkov<sup>1</sup> • O.V. Karzanov<sup>1</sup> • Yu.A. Dobrovolnaya<sup>1</sup> • I.A. Ilovayskaya<sup>1</sup>

**Background:** Pemphigus vulgaris is an autoimmune bullous dermatosis for which high-dose glucocorticoid (GC) therapy is the first-line treatment. However, the use of supraphysiological GC doses may lead to the development of hypercortisolism symptoms.

**Aim:** To investigate the somatic and metabolic disorders induced by supraphysiological doses of systemic GCs (prednisolone) in patients with pemphigus vulgaris in order to optimize their management.

**Methods:** A single-center, observational, two-sample, retrospective, comparative, non-interventional study was performed. The main group consisted of patients with pemphigus vulgaris who received supraphysiological doses of prednisolone for 6 months (initial dose 60–120 mg/day; at 6 months, 20–25 mg/day; cumulative prednisolone dose ranged from 6300 to 13200 mg, median 9900 mg). The comparison group included patients with Cushing's disease or

corticosteroma. Anthropometric parameters, clinical manifestations (18 major symptoms of hypercortisolism), and laboratory/instrumental findings were assessed.

**Results:** A total of 25 patients (median age 51 [43; 60] years) with pemphigus vulgaris, 49 patients (median age 39 [32; 45] years) with Cushing's disease, and 41 patients (median age 43 [34; 51] years) with corticosteroma were examined. The main symptoms observed in pemphigus vulgaris patients after 6 months of high-dose prednisolone therapy were weight gain (20/25, 80%), muscle weakness (17/25, 68%), matronism (12/25, 48%), and central redistribution of subcutaneous fat (11/25, 44%). In pemphigus vulgaris patients, the frequency of such clinical manifestations as weight gain, striae, muscle weakness, increased appetite, irritability / tearfulness, insomnia, and memory impairment did not differ significantly from that in endogenous hypercortisolism,

whereas the frequency of abdominal fat redistribution, hair loss, back pain, and decreased libido was similar only to the corticosteroma group. In pemphigus vulgaris patients after 6 months of prednisolone, the frequency of arterial hypertension increased from 3 (12%) to 9 (36%) cases ( $p = 0.031$  compared with baseline); glucose metabolism disorders were newly diagnosed in 8 (32%) patients ( $p = 0.008$ ), and hypokalemia also in 8 (32%) patients ( $p = 0.008$ ). Waist and hip circumferences, total cholesterol, triglycerides, and potassium levels did not differ between pemphigus vulgaris patients and those with endogenous hypercortisolism. The cumulative prednisolone dose in pemphigus vulgaris patients correlated positively and significantly with the frequency of muscle weakness ( $r = 0.460$ ,  $p = 0.020$ ) and hypertriglyceridemia ( $r = 0.587$ ,  $p = 0.003$ ).

**Conclusion:** The clinical and biochemical changes that developed in pemphigus vulgaris patients on



9. Flaseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL, Bronstein MD, Buchfelder M, Carmichael JD, Casanueva FF, Castinetti F, Chanson P, Findling J, Gadelha M, Geer EB, Giustina A, Grossman A, Gurnell M, Ho K, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Kelly DF, Lacroix A, McCormack A, Melmed S, Molitch M, Mortini P, Newell-Price J, Nieman L, Pereira AM, Petersenn S, Pivonello R, Raff H, Reincke M, Salvatori R, Scaroni C, Shimon I, Stratakis CA, Swearingen B, Tabarin A, Takahashi Y, Theodoropoulou M, Tsagarakis S, Valassi E, Varlamov EV, Vila G, Wass J, Webb SM, Zatelli MC, Biller BMK. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: A guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847–875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
10. Абдали А, Астафьева ЛИ, Калинин ПЛ, Трунин ЮЮ, Чернов ИВ, Чмутин ГЕ, Бадшахзар А, Гулшариф Ш, Симфукве К. Современные принципы диагностики и консервативного лечения болезни Иценко-Кушинга. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2020;(10):67–79. doi: 10.33920/med-01-2010-08. Abdali A, Astafeva LI, Kalinin PL, Trunin YuYu, Chernov IV, Chmutin GE, Badshahzar A, Gulsharif Sh, Simfukwe K. [Modern principles of the diagnosis and conservative treatment of Cushing disease]. *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2020;(10):67–79. Russian. doi: 10.33920/med-01-2010-08.
11. Gao C, Ding L, Zhang X, Yuan M, Tang S, Li W, Ye Y, Liu M, He Q. Distinct serum steroid profiles between adrenal Cushing syndrome and Cushing disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1158573. doi: 10.3389/fendo.2023.1158573.
12. Katabami T, Asai S, Matsuba R, Sone M, Izawa S, Ichijo T, Tsuiji M, Okamura S, Yoshimoto T, Otsuki M, Takeda Y, Naruse M, Tanabe A; ACPA-J Study Group. Changes in clinical features of adrenal Cushing syndrome: A national registry study. *Endocr Connect.* 2025;14(5):e240684. doi: 10.1530/EC-24-0684.
13. Бровкина СС, Джериева ИС, Волкова НИ, Гончарова ЗА, Зибарев АЛ, Кузнецова АА. Генетические факторы, ассоциированные с изменением мышечной силы и массы при глюкокортикоидной терапии. *Российский медицинский журнал.* 2024;30(5):442–454. doi: 10.17816/medjrf632087.
14. Джериева ИС, Волкова НИ, Давиденко ИЮ, Решетников ИБ, Бровкина СС, Авакова СМ, Тищенко ЮВ. Глюкокортикоидная терапия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(3):93–106. doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106.
- Dzherieva IS, Volkova NI, Davidenko IY, Reshetnikov IB, Brovkina SS, Avakova SM, Tishchenko YV. [Glucocorticoid therapy is a risk factor for cardiovascular diseases]. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(3):93–106. Russian. doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-3-93-106.
15. Cho JH, Suh S. Glucocorticoid-induced hyperglycemia: A neglected problem. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(2):222–238. doi: 10.3803/EnM.2024.1951.

GC therapy were more similar to the abnormalities observed in corticosteroma than to those in Cushing's disease. In pemphigus vulgaris patients before starting prednisolone, it is advisable to assess body mass index and blood pressure, measure waist and hip circumferences, and perform measurements of total cholesterol, triglycerides, potassium, and glucose during an oral glucose tolerance test. During GC therapy, consideration may be given to the following: additional potassium supplementation at 1 g/day and the elimination of simple carbohydrates from the diet; regular monitoring of body mass index, waist and hip circumferences, blood pressure, and self-monitoring of postprandial (2-hour) glycemia; monthly laboratory measurement of serum potassium; and,

if postprandial glycemia is elevated, a repeated oral glucose tolerance test.

**Key words:** hypercortisolism, pemphigus vulgaris, glucocorticoids, prednisolone, hypokalemia

**For citation:** Budul NA, Korniyushenko VO, Komerudus IV, Molochkov AV, Karzanov OV, Dobrovolnaya YuA, Ilovayskaya IA. Clinical and biochemical changes during high-dose glucocorticoid therapy in patients with pemphigus vulgaris (a comparative study with endogenous hypercortisolism). *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(6):315–326. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-030.

Received December 6, 2025; revised December 16, 2025; accepted for publication December 25, 2025

#### Funding

The work was carried out within the framework of the dissertation research of Natalia A. Budul, research fellow at the Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit, Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), entitled "Clinical and biochemical changes developing during glucocorticoid excess".

#### Conflict of interests

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

#### Authors' contribution

N.A. Budul, data collection and analysis, interpretation of the results, text writing and editing; V.O. Korniyushenko, data collection and analysis, text writing; I.V. Komerudus, data analysis, interpretation of the results, text writing; A.V. Molochkov, data analysis, interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript; O.V. Karzanov, data collection, text editing; Yu.A. Dobrovolnaya, data collection and analysis, text writing; I.A. Ilovayskaya, the study concept and design, data analysis, interpretation of the results, text writing and 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.

**Natalia A. Budul** – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4632-4051> ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: doc.90@inbox.ru

**Vladislava O. Korniyushenko** – MD, Junior Research Fellow, Department of Dermatovenerology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1989-2364>. E-mail: match05.12@mail.ru

**Irina V. Komerudus** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7469-0372>. E-mail: komerdus@gmail.com

**Anton V. Molochkov** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Dermatovenerology and Dermatooncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

**Oleg V. Karzanov** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Dermatovenerology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>. E-mail: dr\_karzanov@mail.ru

**Yulia A. Dobrovolnaya** – MD, Dermatovenerologist, Department of Dermatovenerology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1987-6597>. E-mail: 990046@mail.ru

**Irena A. Ilovayskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neuroendocrine Diseases, General Endocrinology Unit; Professor of the Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

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



Оригинальная статья

# Особенности содержания инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях и ткани опухоли при сочетании немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и сахарного диабета 2-го типа

Каплиева И.В.<sup>1</sup> • Жукова Г.В.<sup>1</sup> • Атаева Е.М.<sup>1</sup> • Шевченко А.Н.<sup>1</sup> • Швырев Д.А.<sup>1</sup> • Трепитаки Л.К.<sup>1</sup> • Петрова Ю.А.<sup>1</sup> • Димитриади С.Н.<sup>1</sup> • Коновальчик М.А.<sup>1</sup> • Гварамя А.К.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП) отличается значительной распространенностью и высокой частотой рецидивов. Данные о связи сахарного диабета 2-го типа (СД2) с риском развития и прогнозом РМП противоречивы. Понимание влияния коморбидного СД2 на инсулиновую сигнальную систему пациентов с НМИ РМП может способствовать улучшению диагностики состояния больных и оптимизации противоопухолевого лечения.

**Цель** – выявление отличий в содержании инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 (ИФР-1 и ИФР-2) в крови, моче и ткани опухоли при сочетании НМИ РМП и СД2 от показателей у пациентов с НМИ РМП без СД2, больных СД2 без онкологической патологии и условно здоровых людей (доноров).

**Материал и методы.** В пилотном одноцентровом поперечном сравнительном исследовании у 20 первичных больных НМИ РМП с коморбидным СД2 зрелого и пожилого возраста, госпитализированных с сентября 2022 по май 2024 г., с помощью метода иммуноферментного анализа определяли уровни ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и моче до операции, а также в гомогенатах ткани опухоли. Результаты сравнивали с показателями 20 пациентов с НМИ РМП без СД2, а также с содержанием ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и моче 12 амбулаторных больных СД2 без онкологической патологии и 10 условно здоровых людей (доноров), обследованных в те же сроки. У всех пациентов и доноров определяли содержание глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови.

**Результаты.** У пациентов с НМИ РМП и СД2 уровень ИФР-1 в крови в 18 из 20 случаев не превышал медианного значения показателя в группе доноров (589 нг/мл) и был ниже, чем у больных СД2, в среднем в 2 раза ( $p < 0,001$ ). У 25% (5 из 20) больных НМИ РМП и 50% (6 из 12) больных СД2 содержание ИФР-1 в крови превышало максимальный показатель у доноров (998 нг/мл). Уровень ИФР-2 в крови больных СД2 был выше, чем во всех других группах ( $p < 0,001$ ), которые по этому показателю не различались. При этом группа больных НМИ РМП отличалась максимальной вариабельностью циркулирующего ИФР-2 (коэффициент вариации (cv) 273%) и включала отдельные случаи с показателями, близкими к зарегистрированным у больных СД2. Экскреция ИФР-1 у больных НМИ РМП и СД2 не отличалась от отмеченной у доноров и была ниже, чем у пациентов с НМИ РМП, в среднем в 4 раза ( $p = 0,003$ ). Уровни ИФР в ткани опухоли при сочетанной патологии не отличались от аналогичных показателей у больных НМИ РМП без диабета.

У больных НМИ РМП и СД2, получавших метформин, выявлена положительная связь между уровнями ИФР-1 и глюкозы в крови (коэффициент корреляции Спирмена +0,803,  $p = 0,034$ ) и более низкое содержание ИФР-1 в крови, чем у остальных больных этой группы, в среднем в 1,7 раза ( $p = 0,047$ ). В случаях нормогликемии на фоне приема метформина показатель был минимальным – ниже, чем у доноров, в среднем в 3,8 раза ( $p = 0,007$ ).

**Заключение.** У пациентов зрелого и пожилого возраста обоего пола с НМИ РМП и коморбидным СД2, в отличие от больных СД2 без

онкологических заболеваний и пациентов с НМИ РМП без СД2, отмечены преимущественно невысокие уровни ИФР-1 и ИФР-2 в крови и моче, близкие к аналогичным показателям у доноров, а содержание ИФР в опухоли не отличалось от контрольных показателей. У пациентов с НМИ РМП и СД2, получавших метформин, в отличие от других больных и доноров, выявлена сильная положительная связь между содержанием ИФР-1 и уровнем глюкозы в крови. В случае нормогликемии у таких пациентов зарегистрирован минимальный уровень ИФР-1 в крови среди всех больных и доноров. Это может указывать на возможный механизм противоопухолевого действия метформина, однако данный эффект нуждается в подтверждении результатами расширенных клинических исследований.

**Ключевые слова:** немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, сахарный диабет 2-го типа, инсулиновая сигнальная система, инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста 2, сахароснижающая терапия, метформин

**Для цитирования:** Каплиева ИВ, Жукова ГВ, Атаева ЕМ, Шевченко АН, Швырев ДА, Трепитаки ЛК, Петрова ЮА, Димитриади СН, Коновальчик МА, Гварамя АК. Особенности содержания инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях и ткани опухоли при сочетании немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и сахарного диабета 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2025;53(6):327–340. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-029.

Поступила 18.02.2025; доработана 18.11.2025; принята к публикации 03.12.2025



**Каплиева Ирина Викторовна** – д-р мед. наук, зав. лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>. E-mail: [kaplirina@yandex.ru](mailto:kaplirina@yandex.ru)

**Жукова Галина Витальевна** – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219> ✉ 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, Российская Федерация. E-mail: [galya\\_57@mail.ru](mailto:galya_57@mail.ru)

**Атаева Елена Муратовна** – аспирант, отделение онкоурологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2642-6295>. E-mail: [lena.ataevae1996@yandex.ru](mailto:lena.ataevae1996@yandex.ru)

**Шевченко Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением онкоурологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>. E-mail: [alexshew@mail.ru](mailto:alexshew@mail.ru)

**Швырев Дмитрий Александрович** – канд. мед. наук, врач-онколог отделения онкоурологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-4257>. E-mail: [dima2410@bk.ru](mailto:dima2410@bk.ru)

**Трепитаки Лидия Константиновна** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>. E-mail: [legolab69@yandex.ru](mailto:legolab69@yandex.ru)

**Петрова Юлия Александровна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>. E-mail: [flora-73@yandex.ru](mailto:flora-73@yandex.ru)

**Димитриади Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., врач-уролог отделения урологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>. E-mail: [dimitriadi@yandex.ru](mailto:dimitriadi@yandex.ru)

**Коновальчик Мария Алексеевна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунофенотипирования опухолей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>. E-mail: [mariya\\_konovalchik@mail.ru](mailto:mariya_konovalchik@mail.ru)

**Гварамия Астанда Карловна** – канд. мед. наук, врач-онколог консультативно-диагностического отделения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3546-6014>. E-mail: [super.gormon@yandex.ru](mailto:super.gormon@yandex.ru)

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, Российская Федерация

**В**ыявление патогенетических механизмов канцерогенеза относится к числу важнейших медико-биологических проблем. Характерные изменения углеводного обмена при опухолевой прогрессии, связанные с ограничением тканевого дыхания с участием кислорода и значительной активизацией гликолиза (эффект Варбурга), усилением транспорта глюкозы в опухолевые клетки и гиперинсулинемией, указывают на активное участие факторов инсулиновой сигнальной системы в развитии опухолей [1–3]. Картина изменений в этой системе в связи с онкогенезом усложняется под влиянием коморбидных метаболических нарушений, прежде всего сахарного диабета 2-го типа (СД2), имеющего сходство с онкологической заболеваемостью по возрастной динамике [4, 5].

Известно о вовлеченности в онкогенез инсулиноподобных факторов роста (ИФР), что может обусловить диагностическую и прогностическую значимость уровня циркулирующих ИФР, их рецепторов и транспортных белков при некоторых опухолях, а также их перспективность как потенциальных мишеней таргетной терапии [6–8]. При этом сведения об изменении содержания этих факторов в крови и тканях при опухолевом процессе противоречивы [9–11]. Так, для некоторых опухолей (в частности, для рака молочной железы) было показано диагностическое значение уровней ИФР-1 и некоторых транспортных белков, оцененных перед операцией, и отсутствие информативности этих показателей в послеоперационный период [7].

Еще меньше известно о сдвигах в инсулиновой сигнальной системе при сочетании онкологических заболеваний и СД2, который в настоящее время рассматривается в качестве модулятора онкогенеза [12]. Для колоректального рака, рака легких, желудка, поджелудочной железы, печени, простаты, эндометрия, молочной железы и ряда других опухолей были получены сведения об увеличении риска их возникновения под влиянием СД2 [13, 14], а также о росте смертности больных раком, одновременно страдавших и СД2, вследствие усугубления системных и метаболических нарушений, вызванных злокачественным процессом (так называемой опухолевой нагрузкой) [15].

Имеются сведения как о наличии [16–18], так и об отсутствии связи между раком мочевого пузыря (РМП) и СД2 [19–21]. Отмечена корреляция развития инвазивного РМП с СД2 у длительно болеющих пациентов при использовании инсулинотерапии [22]. Вместе с тем, по данным W.L. Huang и соавт., у больных СД2 при эффективной сахароснижающей терапии не было обнаружено повышенного риска развития злокачественного процесса в мочевом пузыре или ухудшения течения уже развившейся немышечно-инвазивной (НМИ) формы РМП [23].

Показано повышение экспрессии гена *IGF-1* и содержания ИФР-1 в опухоли мочевого пузыря [24, 25], однако не выявлено корреляции изменений уровня свободного ИФР-1 в сыворотке крови и моче с риском развития различных форм РМП [9, 26]. При изучении содержания свободного ИФР-1 в плазме крови и моче больных НМИ РМП



не отмечено отличий от показателей у относительно здоровых людей [9]. Что касается ИФР-2, изученного менее ИФР-1 [6, 27], к настоящему времени выявлена избыточная экспрессия этого фактора в ткани целого ряда опухолей, есть данные о его повышенном уровне в крови, а также о связи этих сдвигов с плохим прогнозом течения заболевания. Исследования при РМП сосредоточены главным образом не на изменениях в циркуляции и экспрессии ИФР-2, а на выяснении патогенетического и диагностического значения экспрессии связанных с этим маркером молекулярно-генетических факторов (генов, матричных РНК (мРНК), локусов хромосом) [28–30]. В частности, отмечена сверхэкспрессия транскриптов (мРНК) ИФР-2 в образцах, полученных из мочи больных РМП [28], а также сниженный риск рецидива уротелиального РМП при повышенной экспрессии ИФР-2R – многофункционального рецептора, способного связываться со многими лигандами, помимо ИФР-2 [29].

НМИ РМП отличается значительной распространенностью и высокой частотой рецидивов<sup>1</sup> [31]. Выявление характерных изменений в содержании ИФР и других факторов инсулиновой сигнальной системы, обусловленных сочетанием НМИ РМП и СД2, с последующим изучением их диагностической значимости необходимо для выяснения патогенетических механизмов и повышения эффективности лечения этой комбинированной патологии.

Цель – выявление отличий в содержании ИФР-1 и ИФР-2 в крови, моче и ткани опухоли при сочетании НМИ РМП и СД2 от аналогичных показателей у пациентов с НМИ РМП без СД2, больных СД2 без онкологической патологии и условно здоровых людей (доноров).

## Материал и методы

Проведено пилотное одноцентровое поперечное сравнительное исследование, в рамках которого обследованы первичные больные НМИ РМП в возрасте от 50 до 75 лет, проходившие лечение с сентября 2022 по май 2024 г. в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Были сформированы две выборки: основную группу составили больные НМИ РМП с коморбидным СД2, контрольную группу – больные НМИ РМП без СД2.

Критериями включения в исследование были возраст от 50 до 75 лет; впервые выявленный НМИ РМП; гистологически верифицированный переходо-клеточный (уротелиальный) НМИ РМП (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>) или подтвержденный инструментальными неинвазивными либо малоинвазивными

методами: результатами ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря, предстательной железы, печени, регионарных лимфоузлов, рентгенографии легких (в целях подтверждения или исключения метастазов), цистоскопии, магнитно-резонансной томографии или спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза; наличие СД2 (для основной группы); подписанное информированное согласие на использование персональных данных и биологического материала.

Применялись следующие критерии исключения: РМП стадий pT2N0M0 (pT2a–2bN0M0), pT3–4N0M0, pT2–4N1–3M0, pT2–4N1–3M1, подтвержденный морфологически или инструментально; гистологически подтвержденная аденокарцинома, саркома, лейомиома и другие опухоли мочевого пузыря (не переходо-клеточный рак); наличие у больных НМИ РМП опухолей других локализаций (в том числе рака лоханки и мочеточника, рака предстательной железы); неотложные состояния (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочных артерий); почечная и печеночная недостаточность; проведенное ранее химиотерапевтическое и/или лучевое лечение; наличие в анамнезе хронических инфекционных заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Из числа пациентов эндокринологических кабинетов районных поликлиник г. Ростова-на-Дону в качестве группы сравнения отобраны больные СД2 без онкологических заболеваний в возрасте 48–67 лет, а из числа сотрудников ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России – группа условно здоровых доноров аналогичного возраста.

Во всех группах исследования определяли содержание глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в венозной крови, взятой натощак. Для определения уровня глюкозы в крови использовали анализатор VITROS 5600 и тест-чипы VITROS Chemistry Products GLU (QuidelOrtho, США). Уровень HbA<sub>1c</sub> определяли с помощью набора реагентов Tina-quant Hemoglobin A<sub>1c</sub> Gen.3 на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария).

Определение содержания ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови и моче проводили однократно, у пациентов основной и контрольной групп – на этапе госпитализации. У больных НМИ РМП уровень ИФР определяли также и в гомогенатах ткани опухоли, полученной при хирургическом вмешательстве. Для ориентировочной оценки баланса влияния ИФР-1 и ИФР-2 вычисляли отношение ИФР-1/ИФР-2.



Забор крови вакуумными пробирками (без активатора свертывания) из локтевой вены производили в утренние часы, натощак и до приема лекарств. Пробирки с кровью центрифугировали 10 минут при 1300 g, сыворотку отбирали и хранили при температуре  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа (не более 6 недель после заморозки). Образцы утренней порции мочи в микропробирках сохраняли до проведения анализов при той же температуре.

Образцы ткани опухоли пациентов основной и контрольной групп получали при трансуретральной резекции (ТУР), проводившейся под общей или спинальной анестезией (по индивидуальным показаниям). Длительность хирургического вмешательства составляла от 15 до 90 минут. Согласно общепринятым требованиям к технике операции, стратегия ТУР зависела от размера опухоли. Образование размером до  $1\text{ см}^3$  удаляли единым блоком, содержащим в себе опухоль и глубже расположенные ткани. Образования большего размера удаляли фракционно – сначала срезали опухоль, потом – расположенные под ней ткани с захватом мышечной оболочки и краев раны. ТУР заканчивали фульгурацией – прижиганием тканей с использованием тока высокой частоты, что позволяет обеспечить надежный гемостаз. В конце операции резектоскоп извлекали, а в мочевого пузырь вводили катетер. Полученный материал отправляли на исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) и гистологический анализ.

После извлечения образцы ткани помещали в ледяной  $0,01\text{ М}$  фосфатно-солевой буфер ( $\text{pH } 7,4$ ) с добавлением  $0,137\text{ моль/л NaCl}$  и  $0,0027\text{ моль/л KCl}$ , затем просушивали фильтровальной бумагой. Далее для приготовления  $10\%$  тканевого гомогената (цитозольная фракция) ткань гомогенизировали в охлажденной до  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  фарфоровой ступке с добавлением  $0,05\text{ М Tris-HCl}$  ( $\text{pH } 7,5$ ), полученную взвесь откручивали в течение 20 минут при  $5000\text{ g}$  и температуре  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  на рефрижераторной центрифуге Biofugeprimo R (Thermo Scientific, США). Супернатант отбирали и хранили при температуре  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа (не более 6 недель после заморозки).

Определение содержания ИФР-1 методом ИФА проводили с использованием набора реагентов Mediagnost (Mediagnost GmbH, Германия) (кат. № E20, аналитическая чувствительность –  $0,090\text{ нг/мл}$ , аналитический диапазон –  $0,09\text{–}1050\text{ нг/мл}$ ) в соответствии с инструкцией производителя, сыворотку крови и мочу разводили в соотношении 1:19, гомогенаты вносили без разведения. Определение уровня ИФР-2

проводили с использованием набора реагентов RayBio (RayBiotech, США) (кат. № ELH-IGF2, аналитическая чувствительность –  $4,1\text{ нг/мл}$ , аналитический диапазон –  $4,1\text{–}1000\text{ нг/мл}$ ) в соответствии с инструкцией производителя, биоматериал разводили в соотношении 1:1. Измерения выполняли на автоматическом ИФА-анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия). Дополнительное оборудование: вошер HydroFlex (Tecan, Австрия), термощейкер PST-60HL-4 (BioSan, Латвия).

Исследованные показатели у пациентов основной и контрольной групп, а также групп сравнения и доноров определяли в одни и те же или близкие сроки (сдвиг получения материалов для анализа не превышал одной недели).

*Этическая экспертиза.* Исследование осуществлялось при соблюдении этических принципов проведения биомедицинских исследований, отраженных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех больных и доноров, включенных в настоящее исследование, предварительно было получено информированное согласие на участие в нем. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 26 от 08.09.2022) в рамках диссертационного исследования.

*Статистический анализ.* При статистической обработке результатов исследования использовали пакет программ Statistica 12.0 (StatSoft, TIBCO Software Inc.). В таблицах представлены сведения о среднеарифметическом значении показателя ( $M$ ), ошибке среднего ( $m$ ), медиане ( $Me$ ), размахе вариаций ( $(x_{\min} - x_{\max})$ ) и коэффициенте вариации ( $cv = \delta/M \times 100\%$ ) как характеристике варибельности показателя. Выбор размаха вариаций вместо квартилей  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  (допустим в некоторых случаях при статистическом анализе [32]) был обусловлен целесообразностью проведения сравнительной оценки максимальных и минимальных значений показателей в разных группах и определения перекрытия диапазонов значений показателей в сравниваемых группах. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий применяли критерий Манна – Уитни. При этом использовали поправку Бонферрони для множественных сравнений, согласно которой уровень статистической значимости ( $p$ ) не должен превышать значения  $0,05/n_{\text{сравн}}$ , где  $n_{\text{сравн}}$  – число апостериорных (парных) сравнений [33]. В случае четырех групп  $n_{\text{сравн}}$  равно 6, тогда согласно расчетам и после принятого округления значений максимальное допустимое  $p$  считали равным  $0,008$ . Значение уровня статистической значимости, превышавшее  $0,001$ ,



но более низкое, чем 0,008, округляли до третьего знака после запятой. Для оценки межгрупповых различий в половом составе использовали точный критерий Фишера.

Статистические связи между исследованными показателями внутри групп оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена с оценкой его статистической значимости ( $p < 0,05$ ), а также тесноты связи по шкале Чеддока.

По мнению авторов, пилотный характер исследования, ограниченный количественный состав групп пациентов и доноров, отсутствие нормального распределения значений показателей в большей части выборок, а также присутствие «экстремальных» и близких к ним значений показателей более чем в одном случае определяли нецелесообразность исключения из анализа показателей с «экстремальными» значениями. Авторы рассматривали все полученные значения исследованных показателей.

## Результаты

Характеристика участников исследования

В исследование было включено 40 больных (25 мужчин и 15 женщин) второго периода зрелого и пожилого возраста [34] с гистологически верифицированным НМИ РМП (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>), 20 человек из которых одновременно страдали СД2 в течение нескольких лет (основная группа), а также 10 условно здоровых человек, не страдавших какими-либо тяжелыми хроническими

заболеваниями (группа доноров), и 12 больных СД2 без онкологической патологии (группа сравнения). Относительное число женщин в исследованных группах составляло 35–50%. Группы не различались по возрастному и половому составу участников. Оценки исходного состояния пациентов основной и контрольной групп по шкале Карновского также не различались, но были статистически значимо ниже, чем у больных СД2 группы сравнения (табл. 1).

У больных НМИ РМП контрольной группы и у доноров уровень глюкозы и HbA<sub>1c</sub> в крови находился в пределах референсных значений. Больные диабетом в качестве средств сахароснижающей терапии получали препараты группы сульфонилмочевины, метформин в моноформе или в комбинации с глибенкламидом, ингибиторы дипептидилпептидазы, а также инсулинотерапию. У большинства пациентов основной группы (у 12 из 20 пациентов с НМИ РМП и СД2) и группы сравнения (у 10 из 12 пациентов с СД2) содержание глюкозы в крови было выше 7,0 ммоль/л, не превышая при этом уровня умеренной гипергликемии. Содержание HbA<sub>1c</sub> в крови оставалось в пределах нормальных значений у 6 (30%) из 20 пациентов основной группы и половины больных группы сравнения. В остальных случаях отмечалось повышение показателя более 6,5% (в том числе у двоих пациентов с нормальным уровнем глюкозы), достигавшее 11% у двоих пациентов в каждой из двух групп больных СД2.

**Таблица 1.** Основные клиничко-демографические характеристики пациентов в группах исследования

Показатель	Группа				Значение p
	Здоровые доноры, n = 10 (1)	Пациенты с СД2, n = 12 (2)	Пациенты с НМИ РМП, n = 20 (3)	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20 (4)	
Женщины, абс. (%)	5 (50)	6 (50)	8 (40)	7 (35)	p <sub>1-2</sub> = 1,000 p <sub>1-3</sub> = 0,480 p <sub>1-4</sub> = 0,340 p <sub>2-3</sub> = 0,290 p <sub>2-4</sub> = 0,203 p <sub>3-4</sub> = 0,908
Возраст, лет	60,5 ± 2,1 59 [47–68]	61,3 ± 1,9 59 [48–70]	62,4 ± 1,5 61 [52–75]	63,2 ± 1,4 63 [50–74]	p <sub>1-2</sub> = 0,781 p <sub>1-3</sub> = 0,492 p <sub>1-4</sub> = 0,315 p <sub>2-3</sub> = 0,691 p <sub>2-4</sub> = 0,463 p <sub>3-4</sub> = 0,725
Состояние при госпитализации по шкале Карновского, баллы	–	95 ± 1,5 95 [89–100]	84,5 ± 1,7 84,3 [80–90]	83,3 ± 2,5 85,0 [80–90]	p <sub>2-3</sub> = 0,011 p <sub>2-4</sub> = 0,020 p <sub>3-4</sub> = 0,736

«–» – не применимо, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли в группе (%), среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $x_{\min}$ – $x_{\max}$ ]

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, p<sub>2-3</sub>, p<sub>2-4</sub>, p<sub>3-4</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2, 3 и 4: критерий Манна – Уитни (для количественных признаков) и точный критерий Фишера (для категориальных признаков)



Содержание инсулиноподобных факторов роста в сыворотке крови больных и доноров

Содержание ИФР-1 в крови обследованных характеризовалось весьма заметной вариабельностью (39–62%). При этом показатели в контрольной группе (больные НМИ РМП) и группе сравнения (пациенты с СД2) статистически значимо не отличались от аналогичных показателей у доноров (табл. 2). Наиболее низкие среднее и медианное значения содержания ИФР-1 получены в основной группе (НМИ РМП и СД2), а наиболее высокие – в группе сравнения (СД2). Именно эти две группы статистически значимо различались по уровню циркулирующего ИФР-1, демонстрируя более чем двукратную разницу медианных и средних значений (см. табл. 2). При этом у половины больных СД2 значения показателя превышали максимальное содержание фактора у доноров, а у подавляющего большинства пациентов с сочетанной патологией (90%) уровень ИФР-1 был ниже медианного значения показателя в группе условно здоровых людей.

При НМИ РМП содержание циркулирующего ИФР-1 выше референсного максимума отмечалось вдвое реже, чем в группе сравнения (СД2), а значения показателя ниже медианы у доноров – вдвое реже, чем в основной группе (НМИ РМП и СД2). Таким образом, при сочетании двух рассматриваемых патологий, в отличие от случаев, когда присутствовала только одна из них, содержание циркулирующего ИФР-1 было преимущественно относительно невысоким (см. табл. 2).

Отличие группы сравнения (СД2) по содержанию ИФР-2 от других групп было заметно более выраженным ( $p < 0,001$ ), чем по уровню ИФР-1. При СД2 значения циркулирующего ИФР-2 были кратно выше (средние значения – в 25–78 раз, медианные – в 3,6–55 раз) аналогичных показателей в других группах. Доноры и пациенты основной группы (НМИ РМП и СД2) характеризовались относительно низким уровнем циркулирующего ИФР-2. Обращала на себя внимание значительно более высокая вариабельность содержания ИФР-2 по сравнению с ИФР-1 во всех исследованных

**Таблица 2.** Содержание инсулиноподобных факторов роста и их отношение в сыворотке крови пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим в самостоятельном варианте или в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группа				Значение p
	Здоровые доноры, n = 10 (1)	Пациенты с СД2, n = 12 (2)	Пациенты с НМИ РМП, n = 20 (3)	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20 (4)	
ИФР-1, нг/мл	543 ± 88 589 [66–998] cv 49%	764 ± 87 814 [352–1065] cv 39%	563 ± 90 493 [128–1058] cv 62%	369 ± 42,0 354 [107–765] cv 51%	$p_{1-2} = 0,110$ $p_{1-3} = 0,931$ $p_{1-4} = 0,080$ $p_{2-3} = 0,158$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,087$
Количество наблюдений с ИФР-1 ≤ 589 нг/мл, абс. (%)	5 (50)	3 (25)	9 (45)	18 (90)	–
Количество наблюдений с ИФР-1 > 998 нг/мл, абс. (%)	0	6 (50)	5 (25)	0	–
ИФР-2, нг/мл	6,15 ± 2,20 3,2 [0,69–20,7] cv 107%	341 ± 12 139 [49,6–1068] cv 122%	95,6 ± 60,0 5,46 [1,15–855] cv 273%	13,3 ± 6,40 1,78 [1,13–87,5] cv 204%	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,162$ $p_{1-4} = 0,340$ $p_{2-3} < 0,001^*$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,246$
ИФР-1/ИФР-2	294 ± 124 190 [20,6–1202] cv 126%	5,53 ± 1,15 4,7 [1–12,2] cv 72%	89,4 ± 24,3 78,0 [0,3–336] cv 109%	141 ± 24,6 141 [1,2–322] cv 78%	$p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,134$ $p_{1-4} = 0,328$ $p_{2-3} = 0,012$ $p_{2-4} < 0,001^*$ $p_{3-4} = 0,154$

«–» – не применимо, ИФР – инсулиноподобный фактор роста, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде абсолютного числа случаев (n) и их доли в группе (%), среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $x_{\min}$ – $x_{\max}$ ], cv – коэффициент вариации

$p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$ ,  $p_{2-3}$ ,  $p_{2-4}$ ,  $p_{3-4}$  – попарные сравнения между группами 1, 2, 3 и 4: критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони; \* статистически значимые различия ( $p \leq 0,008$ )



**Таблица 3.** Содержание инсулиноподобных факторов роста и их отношение в моче пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим в самостоятельном варианте или в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группа				Значение p
	Здоровые доноры, n = 10 (1)	Пациенты с СД2, n = 12 (2)	Пациенты с НМИ РМП, n = 20 (3)	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20 (4)	
ИФР-1, нг/мл	15,90 ± 1,78 14,4 [10,4–26,7] cv 34%	38,7 ± 8,68 20,5 [16,3–103] cv 87%	78,7 ± 19,1 45,2 [6,8–261] cv 108%	19,7 ± 4,69 8,35 [1,8–72] cv 111%	p <sub>1-2</sub> = 0,030 p <sub>1-3</sub> = 0,005* p <sub>1-4</sub> = 0,679 p <sub>2-3</sub> = 0,073 p <sub>2-4</sub> = 0,043 p <sub>3-4</sub> = 0,003*
ИФР-2, нг/мл	12,4 ± 3,56 7,7 [1,45–28,1] cv 86%	13,60 ± 3,80 2,9 [1,7–37] cv 108%	23,0 ± 11,2 2,6 [1,46–168] cv 218%	6,88 ± 1,98 2,7 [1,40–30,6] cv 135%	p <sub>1-2</sub> = 0,920 p <sub>1-3</sub> = 0,563 p <sub>1-4</sub> = 0,233 p <sub>2-3</sub> = 0,492 p <sub>2-4</sub> = 0,195 p <sub>3-4</sub> = 0,187
ИФР-1/ИФР-2	3,50 ± 1,44 1,65 [0,54–14,1] cv 123%	11,1 ± 3,34 8 [0,6–36] cv 116%	25,1 ± 7,36 6,5 [0,05–103] cv 131%	6,52 ± 1,76 3,1 [0,23–25,2] cv 126%	p <sub>1-2</sub> = 0,042 p <sub>1-3</sub> = 0,020 p <sub>1-4</sub> = 0,138 p <sub>2-3</sub> = 0,086 p <sub>2-4</sub> = 0,324 p <sub>3-4</sub> = 0,010

ИФР – инсулиноподобный фактор роста, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $X_{\min}$ – $X_{\max}$ ], cv – коэффициент вариации

p<sub>1-2</sub>, p<sub>1-3</sub>, p<sub>1-4</sub>, p<sub>2-3</sub>, p<sub>2-4</sub>, p<sub>3-4</sub> – попарные сравнения между группами 1, 2, 3 и 4: критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони; \* статистически значимые различия (p ≤ 0,008)

группах (cv > 100%) с максимальными значениями коэффициента вариации (> 200%) у онкоурологических больных основной и особенно контрольной групп. Вследствие этого, несмотря на значительно более высокие средние и медианные величины показателя, контрольная группа статистически значимо не отличалась по содержанию ИФР-2 в крови от доноров и пациентов с коморбидным СД2 (см. табл. 2).

Наиболее низкие значения отношения ИФР-1/ИФР-2 зарегистрированы в группе сравнения (СД2), отличавшейся наиболее высоким уровнем ИФР-2 в крови, а в группе доноров, где, напротив, наиболее часто наблюдался относительно низкий уровень ИФР-2, закономерно отмечались случаи с наиболее высокими значениями этого отношения, что обусловило значительную (более чем в 40 раз) разницу средних и медианных значений показателя в указанных группах. В контрольной (НМИ РМП) и основной (НМИ РМП и СД2) группах средние величины и медианы отношения были значительно (в 14–30 раз) выше, чем в группе сравнения (СД2). Вследствие высокой вариабельности показателя (cv 78–126%) между группами онкоурологических больных и доноров не было выявлено статистически значимых различий по величине ИФР-1/ИФР-2 (см. табл. 2).

Содержание инсулиноподобных факторов роста в моче больных и доноров

Экскреция ИФР-1 характеризовалась более многочисленными межгрупповыми различиями, чем содержание этого фактора в крови, однако большинство из них были выражены при значениях p, превышавших уровень, требуемый поправкой Бонферрони. Как видно из данных табл. 3, среднее содержание ИФР-1 в моче пациентов с НМИ РМП и СД2 было близким к отмеченному у доноров при более низком минимальном уровне ИФР-1 (1,8 нг/мл), наиболее низким среди всех групп. При этом основная группа отличалась от группы доноров значительно более высокой вариабельностью показателя (cv 111% против 34%), которая несколько превышала и весьма высокую вариабельность уровня экскреции ИФР-1 в группе сравнения (cv 111 и 87% соответственно). Такое отличие, очевидно, было обусловлено сочетанием НМИ РМП и СД2, а не соотношением объемов сравниваемых выборок, поскольку количественный состав основной группы заметно превышал число как доноров, так и больных СД2 (см. табл. 1–3).

Аналогично циркулирующему ИФР-1, уровень фактора в моче больных СД2 (группа сравнения) был выше, чем у пациентов с сочетанной



патологией, и превышал средние и медианные значения показателя в основной группе (НМИ РМП и СД2) в 2,0 и 2,4 раза соответственно ( $p = 0,043$ ). Отмеченный уровень значимости был выше значений, соответствующих поправке Бонферрони ( $p \leq 0,008$ ), поэтому на данном этапе исследования можно говорить только о тенденции в различиях между группой сравнения и основной группой по содержанию ИФР-1 в моче. Близкое по выраженности различие наблюдалось между этим показателем у больных СД2 и у доноров (см. табл. 3).

Наиболее высокая экскреция ИФР-1 отмечена у больных контрольной группы (НМИ РМП без коморбидного СД2) и статистически значимо отличалась от аналогичного показателя у доноров и у пациентов с сочетанной патологией. Средние и медианные значения содержания ИФР-1 в моче в контрольной группе в 3,1–5,4 раза превышали аналогичные характеристики у доноров и пациентов основной группы (НМИ РМП и СД2). Таким образом, при сочетании НМИ РМП и СД2 уровень ИФР-1 в моче не превышал значений у доноров, в отличие от показателя, зарегистрированного для каждой из двух рассматриваемых патологий в самостоятельном варианте (см. табл. 3).

Показатели экскреции ИФР-2 в исследованных группах статистически не различались и характеризовались очень высокой вариабельностью (cv 86–218%), максимальной (cv 218%) – в контрольной группе (НМИ РМП). При этом наблюдались близкие значения минимальных показателей во всех исследованных группах (1,4–1,7 нг/мл) и сходные максимальные величины показателя

во всех группах, кроме контрольной, в которой наибольшее содержание ИФР-2 в моче более чем в 4,5 раза превышало максимальные значения показателя в остальных группах (см. табл. 3).

Межгрупповые различия отношения ИФР-1/ИФР-2 в моче были сходными с таковыми, отмеченными для экскреции ИФР-1. Так, аналогично наблюдавшемуся для содержания ИФР-1 в моче, наименьшие абсолютные средние и медианные значения ИФР-1/ИФР-2 были получены в основной группе (НМИ РМП и СД2) и у доноров. В связи с необходимостью учитывать поправку Бонферрони, очевидно, можно говорить лишь о тенденции к преобладанию более высоких значений показателя у больных контрольной группы (НМИ РМП) по сравнению с пациентами основной группы (НМИ РМП и СД2) и донорами ( $p = 0,010$  и  $p = 0,020$  соответственно). Вариабельность данного показателя была очень высокой (cv >100%) во всех группах.

Содержание инсулиноподобных факторов роста в ткани опухоли больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Как видно из данных табл. 4, уровни ИФР-1 и ИФР-2 в гомогенатах ткани опухоли у больных НМИ РМП без СД2 и с коморбидным СД2 в целом статистически значимо не различались. При этом у некоторых пациентов с сочетанной патологией содержание ИФР-1 было ниже минимального значения показателя в контрольной группе. Уровень ИФР-2 в опухолях больных сравниваемых групп и распределение значений этого

**Таблица 4.** Содержание инсулиноподобных факторов роста и их отношение в гомогенатах опухолевой ткани у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, протекающим в самостоятельном варианте или в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Группа		Значение $p^*$
	Пациенты с НМИ РМП, n = 20	Пациенты с НМИ РМП и СД2, n = 20	
ИФР-1, нг/г ткани	120 ± 17,7 94 [38–278] cv 65%	86,5 ± 14,8 79,5 [9,4–183] cv 73%	0,177
Количество наблюдений с ИФР-1 ≤ 38 нг/г ткани, абс. (%)	0	6 (30)	–
ИФР-2, нг/г ткани	29,7 ± 1,30 29,5 [21–38,7] cv 18%	32,7 ± 1,90 30,1 [24,7–45,4] cv 23%	0,263
ИФР-1/ИФР-2	3,24 ± 0,46 3,0 [0,78–8,3] cv 63%	2,56 ± 0,57 2,3 [0,2–7,4] cv 95%	0,413

«–» – не применимо, ИФР – инсулиноподобный фактор роста, НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, СД2 – сахарный диабет 2-го типа

Данные представлены в виде абсолютного числа случаев (n) и их доли в группе (%), среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) – Me [ $x_{\min}$ – $x_{\max}$ ], cv – коэффициент вариации

\* Критерий Манна – Уитни



показателя были сходными и характеризовались умеренной вариабельностью ( $cv \leq 23\%$ ). Результат сравнения отношения ИФР-1/ИФР-2 в группах был аналогичен полученному при анализе содержания ИФР-1 в гомогенатах опухоли, но отличался значительной вариабельностью ( $cv > 100\%$ ).

Связи между содержанием инсулиноподобных факторов роста в биологических жидкостях, содержанием инсулиноподобного фактора роста 1 и маркеров диабета в крови больных и доноров В группах больных и у доноров не было отмечено статистически значимой связи между уровнями ИФР-1 и ИФР-2 в крови или в моче. При оценке корреляции уровня ИФР в крови с содержанием этих же факторов в моче у онкологических больных и у доноров также не было выявлено статистически значимых связей. Абсолютные величины коэффициента ранговой корреляции Спирмена не превышали 0,280 ( $p = 0,120-0,221$ ). У пациентов с СД2 без онкологической патологии выявлена положительная корреляция между содержанием ИФР-2 в крови и моче ( $p = 0,006$ ). Значение коэффициента Спирмена +0,853 указывало на сильную тесноту этой связи.

У доноров и у больных СД2 без онкологической патологии, а также у больных НМИ РМП без коморбидного СД2 не обнаружено статистически значимых корреляций между содержанием ИФР-1 или ИФР-2 и уровнем глюкозы или HbA1c в крови. Абсолютные значения коэффициента Спирмена не превышали 0,35 ( $p = 0,190-0,203$ ).

В основной группе (НМИ РМП и СД2) также не было выявлено статистически значимой связи между уровнями ИФР-1 и глюкозы в крови. Мы провели анализ в зависимости от вида сахароснижающей терапии (табл. 5). Половина пациентов основной группы (10 человек) в качестве

**Таблица 5.** Корреляция (коэффициент Спирмена) между содержанием инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови и уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина в крови больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и сахарным диабетом 2-го типа при разных схемах сахароснижающей терапии

Переменные / категория пациентов	Значение $r_s$ (p)	
	Пациенты, получавшие метформин, n = 10	Пациенты, не получавшие метформин, n = 10
<b>ИФР-1 – глюкоза:</b>		
в группе в целом	+0,104 (0,747)	
при разных схемах сахароснижающей терапии	+0,803 (0,034)	-0,524 (0,122)
<b>ИФР-1 – HbA1c:</b>		
в группе в целом	-0,115 (0,452)	
при разных схемах сахароснижающей терапии	+0,500 (0,172)	-0,600 (0,123)

HbA1c – гликированный гемоглобин,  $r_s$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, ИФР – инсулиноподобный фактор роста

пероральных сахароснижающих средств получали метформин в виде монопрепарата или в комбинации с глибенкламидом. Эти больные составили отдельную подгруппу. В другую подгруппу вошли остальные 10 пациентов, принимавшие пероральные сахароснижающие препараты без метформина (гликлазид, глимепирид, эмпаглифлозин и др.) или получавшие инсулинотерапию. У больных, получавших метформин, величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена по шкале Чеддока соответствовала сильной тесноте положительной статистической связи между уровнем ИФР-1 и содержанием в крови глюкозы (+0,803,  $p = 0,034$ ). При этом у пациентов, получавших другие сахароснижающие препараты или инсулинотерапию, значение коэффициента Спирмена было отрицательным и не достигало уровня статистической значимости.

**Таблица 6.** Содержание инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и сахарным диабетом 2-го типа при разных схемах сахароснижающей терапии

Категория пациентов	ИФР-1, нг/мл		Значение $p^*$
	Пациенты, не получавшие метформин (n = 10)	Пациенты, получавшие метформин (n = 10)	
Все пациенты	491 ± 81,0 471 [257–765] cv 43%	286 ± 43,2 360 [107–404] cv 45%	0,047
Только пациенты с нормогликемией	681 ± 58 678 [591–765] cv 43%	142 ± 21 139 [107–171] cv 45%	< 0,001

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

Данные представлены в виде среднего арифметического значения показателя в группе с ошибкой среднего ( $M \pm m$ ) и медианы показателя в группе с размахом вариаций (минимальное и максимальное значения показателя в группе) –  $Me [x_{\min}-x_{\max}]$ , cv – коэффициент вариации

\* Критерий Манна – Уитни



Корреляционные связи между уровнем ИФР-1 и HbA1c в крови больных разных подгрупп имели ту же направленность, что и связи между содержанием ИФР-1 и глюкозой, но не были статистически значимыми (см. табл. 5).

Было показано, что у пациентов основной группы (НМИ РМП и СД2), получавших метформин, содержание ИФР-1 в крови было ниже, чем у доноров ( $p = 0,025$ ), в среднем в 1,9 раза (табл. 2, 6). Средние и медианные значения показателя у таких больных были соответственно в 1,7 и 1,3 раза ниже, чем у остальных пациентов основной группы. В случаях нормогликемии, отмеченной у 4 больных в каждой из подгрупп, выделенных в зависимости от вида сахароснижающей терапии, отличия от остальных пациентов с сочетанной патологией были выражены в еще большей степени – в 4,8 и 4,4 раза соответственно для средних и медианных значений содержания ИФР-1 в сыворотке крови. Уровень циркулирующего ИФР-1 при нормогликемии, обусловленной приемом метформина, был минимальным во всех группах и в среднем в 3,8 раза ниже показателя у доноров ( $p = 0,007$ , см. табл. 2, 6).

## Обсуждение

В ходе пилотного исследования нам удалось выявить отличия в содержании ИФР-1 и ИФР-2 в крови и моче, характерные для СД2, НМИ РМП и сочетанной патологии (НМИ РМП и СД2) у больных зрелого и пожилого возраста. Это может в дальнейшем способствовать поиску диагностических и прогностических показателей состояния пациентов с НМИ РМП и коморбидным СД2, связаных с инсулиновой сигнальной системой, а также оптимизации лечения таких больных.

У некоторых пациентов с НМИ РМП, как и у части больных СД2 без онкологической патологии, были отмечены высокие уровни циркулирующих ИФР-1 и ИФР-2, превышавшие максимальные показатели у доноров. При этом в группе больных СД2 без НМИ РМП такие случаи наблюдались чаще, чем у онкоурологических больных контрольной группы, что было особенно выражено в отношении содержания ИФР-2 и обеспечило статистически значимое отличие группы сравнения (СД2) от остальных групп. При сочетании НМИ РМП и СД2, напротив, зарегистрированы невысокие и относительно низкие уровни ИФР-1 и ИФР-2, статистически не отличавшиеся от показателей у доноров. При анализе экскреции ИФР наблюдалась сходная картина, однако в этом случае наиболее высокое содержание ИФР-1 в моче зафиксировано у больных НМИ РМП без коморбидного СД2. Случаи наиболее высокого уровня

ИФР-2 в моче также встречались у онкоурологических больных без СД2, тем не менее в целом этот показатель в данной группе в силу значительной вариабельности статистически значимо не отличался от показателей в других группах. Онкоурологические пациенты контрольной (НМИ РМП) и основной (НМИ РМП и СД2) групп демонстрировали близкие значения содержания ИФР-2 в гомогенатах ткани опухоли. Различие между пациентами в зависимости от наличия коморбидного СД2 по содержанию ИФР-1 в опухоли имело ту же направленность, что и различие в показателях в крови и моче, но не было статистически значимо выражено и ограничивалось главным образом случаями наиболее низких значений показателя при сочетанной патологии. Таким образом, в противоположность отмеченному при отсутствии онкологической патологии, наличие коморбидного СД2 у больных НМИ РМП в большинстве случаев характеризовалось относительно невысоким содержанием ИФР в крови и моче.

На данном этапе исследования не представляется возможным дать развернутую интерпретацию сдвигов в содержании ИФР-1 и ИФР-2 в крови, моче и ткани опухоли, обусловленных сочетанием НМИ РМП и СД2, поскольку за рамками анализа остаются вопросы о связанных формах ИФР-1 и ИФР-2 (с белками семейства IGFBR, рецепторами и другими лигандами), значительно превышающих количество циркулирующих ИФР в свободной форме, об экспрессии и состоянии рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2 в опухоли, перитуморальной зоне и здоровых тканях, чувствительности нормальных и малигнизированных клеток к действию ИФР, а также некоторые другие. Так, более низкий уровень ИФР в крови и моче у части пациентов с коморбидным СД2 по сравнению с показателями у больных СД2 и пациентами с НМИ РМП без диабета мог быть обусловлен усилением их связывания с транспортными белками и активизацией взаимодействия с рецепторами при возросшей потребности в использовании этих факторов в условиях сочетанной патологии. В частности, на правомерность такого объяснения случаев значительно более низкого, чем в группе сравнения (только СД2), содержания ИФР-1 и ИФР-2 в крови пациентов основной группы (НМИ РМП и СД2) указывают сведения о повышенной экспрессии в крови больных разными формами РМП рецептора ИФР-1R, через который реализуются основные эффекты ИФР-1 и ИФР-2 [35], и о ее связи со скоростью прогрессирования и смертностью [36, 37]. При этом было показано, что экспрессия и активация ИФР-1R были более выражены при НМИ РМП, чем в случаях



инвазивного РМП, что позволило авторам рассматривать ингибирование ИФР-1Р в качестве возможного подхода к лечению НМИ РМП [37].

Высокое содержание ИФР в крови и моче некоторых онкоурологических пациентов может отражать наиболее значительную продукцию этих факторов у таких больных и в случае сохранения повышенного показателя в динамике может указывать на наиболее неблагоприятное течение НМИ РМП, обусловленное усиленной пролиферацией малигнизированного уротелия. По нашему мнению, целесообразно проведение дальнейших расширенных динамических исследований, направленных на мониторинг состояния онкоурологических больных с повышенными показателями и уточнение критических значений уровня циркулирующих и экскрегированных ИФР с прогностической целью.

Представляют интерес данные о резко повышенном уровне ИФР-2 и связанном с этим сдвигом отношения ИФР-1/ИФР-2 в крови больных СД2 без НМИ РМП в сторону ИФР-2 по сравнению с этими показателями в остальных группах, а также наличие у них выраженной положительной связи между содержанием ИФР-2 в крови и моче, отсутствовавшей у онкологических больных обеих групп. Такие отличия СД2 от НМИ РМП и сочетанной патологии могли отражать особенности функционирования системы ИФР при данном заболевании. В этой связи возникает вопрос о возможном прогностическом значении соотношения уровней ИФР для выявления скрытого развития НМИ РМП до его клинической манифестации у больных, страдающих СД2.

Основным результатом корреляционного анализа содержания циркулирующих ИФР и маркеров диабета было выявление различий в направленности и выраженности статистической связи между уровнем ИФР-1 и содержанием глюкозы в крови пациентов с сочетанной патологией, получавших терапию метформином, и больных этой же группы, принимавших другие сахароснижающие препараты или получавших инсулинотерапию. Была отмечена сильная положительная корреляция показателей, свидетельствующая о более низком уровне ИФР-1 в крови при эффективной сахароснижающей терапии с помощью препаратов, содержащих метформин. В случае применения других сахароснижающих средств коэффициент Спирмена имел отрицательное значение и не достигал необходимого уровня статистической значимости.

Количественный состав групп был ограничен числом пациентов с первичным НМИ РМП и коморбидным СД2 зрелого и пожилого возраста, поступивших на лечение в отделение онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период проведения исследования (1,5 года), а также доступных для обследования добровольцев того же возраста без онкологической патологии, страдавших СД2. Таким образом, полученные результаты во многом носят предварительный характер и нуждаются в дальнейшем уточнении. Особого внимания, по мнению авторов, заслуживает вопрос о влиянии сахароснижающей терапии метформином на содержание ИФР в крови и течение НМИ РМП. При подтверждении существования сильной положительной связи между уровнем ИФР-1 и содержанием глюкозы в крови у пациентов с НМИ РМП и СД2, принимавших препараты на основе метформина, в исследованиях на более значительном контингенте больных этот результат может указывать на один из возможных механизмов сдерживающего влияния метформина на злокачественный процесс и усилить обоснованность предположения ряда авторов о перспективности использования препаратов на основе метформина в противоопухолевом лечении [5, 38].

## Заключение

У пациентов зрелого и пожилого возраста обоего пола с НМИ РМП и коморбидным СД2, в отличие от больных СД2 без онкологических заболеваний и пациентов с НМИ РМП без СД2, наблюдались преимущественно невысокие уровни ИФР-1 и ИФР-2 в крови и моче, близкие к отмеченным у доноров. В ткани опухоли при сочетанной патологии содержание ИФР статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у больных НМИ РМП без диабета. У пациентов с НМИ РМП и СД2, получавших метформин, в отличие от других обследованных больных и доноров, наблюдалась статистически значимая сильная положительная связь между содержанием ИФР-1 и уровнем глюкозы в крови. В случае нормогликемии у таких пациентов был отмечен минимальный уровень ИФР-1 в крови по сравнению со здоровыми донорами и другими больными. Это может указывать на возможный механизм противоопухолевого действия метформина, однако данная гипотеза нуждается в подтверждении результатами расширенных клинических исследований. ©

<sup>1</sup> Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2023. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/11_3) (дата обращения 03.12.2025).



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031100252-6 «Коморбидная патология как модификатор течения злокачественного процесса». Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы Е.М. Атаевой «Специфика содержания некоторых биологических факторов при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря, сопряженном с сахарным диабетом 2-го типа», которая является фрагментом исследований по теме указанного госзадания.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

И.В. Каплиева – общее руководство исследованием, концепция и дизайн исследования, комплексный анализ результатов, научное редактирование; Г.В. Жукова – анализ литературы, статистическая обработка данных, анализ результатов, написание текста; Е.М. Атаева – ведение пациентов, сбор первичных результатов, статистическая обработка данных, анализ

и интерпретация результатов исследования, анализ литературы, написание текста; А.Н. Шевченко – курирование клинической части исследования, формирование групп пациентов, комплексный анализ клинических результатов, редактирование текста; Д.А. Швырев – ведение пациентов, анализ клинических результатов, редактирование текста; Л.К. Трепитики – сбор материала и статистическая обработка результатов иммуноферментного анализа, редактирование текста; Ю.А. Петрова – подготовка материала и проведение иммуноферментного анализа, подготовка полученных данных для статистической обработки, редактирование текста; С.Н. Димитриади – ведение пациентов, анализ литературы, редактирование текста; М.А. Коновальчик – гистологическое исследование ткани опухолей, редактирование текста; А.К. Гварамия – оценка статуса онкоурологических пациентов на догоспитальном этапе, больных сахарным диабетом 2-го типа без онкологической патологии, формирование групп пациентов, 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. Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, deGraffenried LA, Hursting SD. The role of the insulin/IGF system in cancer: Lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:77. doi: 10.3389/fendo.2015.00077.
2. Lero MW, Shaw LM. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;527:111213. doi: 10.1016/j.mce.2021.111213.
3. Кит ОИ, Франциянц ЕМ, Харагезов ДА, Бандовкина ВА, Черярина НД, Погорелова ЮА, Лазутин ЮН, Милакин АГ, Лейман ИА, Статешный ОН. Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших Covid-19 различной степени тяжести. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2023;4(1):23–33. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-3.  
Kit OI, Frantsiyants EM, Kharagezov DA, Bando vkina VA, Cheryarina ND, Pogorelova YuA, Lazutin YuN, Milakin AG, Leyman IA, Stateshny ON. [Indices of insulin-like growth factors family in the lung tissue of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of various severity]. *South Russian Journal of Cancer*. 2023;4(1):23–33. Russian. doi: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-3.
4. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:378–388. doi: 10.1016/j.diabetes.2018.04.002.
5. Cosmin Stan M, Paul D. Diabetes and cancer: A twisted bond. *Oncol Rev*. 2024;18:1354549. doi: 10.3389/or.2024.1354549.
6. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(6):R321–R339. doi: 10.1530/ERC-13-0231.
7. Rosendahl AH, Björner S, Yglad Rödrström M, Jirström K, Borgquist S, Ingvar C, Pollak MN, Jernström H. Pre- and postoperative circulating IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-7 levels in relation to endocrine treatment and breast cancer recurrence: A nested case-control study. *Front Oncol*. 2021;11:626058. doi: 10.3389/fonc.2021.626058.
8. Werner H, LeRoith D. Hallmarks of cancer: The insulin-like growth factors perspective. *Front Oncol*. 2022;12:1055589. doi: 10.3389/fonc.2022.1055589.
9. Serel TA, Turan T, Soyupek S, Aybek Z, Perk H. Urine and serum free IGF-1 levels in patients with bladder cancer: A brief report. *Urol Res*. 2003;31(5):297–299. doi: 10.1007/s00240-003-0335-0.
10. Герштейн ЕС, Николаев АН, Короткова ЕА, Делекторская ВВ, Головков ДА. Инсулиноподобные факторы роста в сыворотке крови больных колоректальным раком. *Молекулярная медицина*. 2014;(1):28–32.  
Gershtein ES, Nikolayev AN, Korotkova EA, Delektorskaya VV, Golovkov DA. [Inulin-like growth factors in serum of colorectal cancer patient]. *Molekulyarnaya Meditsina (Molecular medicine)*. 2014;(1):28–32. Russian.
11. AbdiWhab HM, Al-Saffar A, Mahdi OA, Alameri RB. The impact of insulin resistance and glycaemic control on insulin-like growth factor-1 in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2024;10(1):36. doi: 10.1186/s40842-024-00202-8.
12. Khan I, Kamal A, Akhtar S. Diabetes driven oncogenesis and anticancer potential of repurposed antidiabetic drug: A systemic review. *Cell Biochem Biophys*. 2024;82(3):1907–1929. doi: 10.1007/s12013-024-01387-6.
13. Hu Y, Zhang X, Ma Y, Yuan C, Wang M, Wu K, Tabung FK, Tobias D, Hu FB, Giovannucci E, Song M. Incident type 2 diabetes duration and cancer risk: A prospective study in two US cohorts. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(4):381–389. doi: 10.1093/jnci/djaa141.
14. Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:800995. doi: 10.3389/fendo.2022.800995.
15. Ling S, Zaccardi F, Issa E, Davies MJ, Khunti K, Brown K. Inequalities in cancer mortality trends in people with type 2 diabetes: 20 year population-based study in England. *Diabetologia*. 2023;66(4):657–673. doi: 10.1007/s00125-022-05854-8.
16. Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia*. 2011;54(8):2009–2015. doi: 10.1007/s00125-011-2171-z.
17. Lu Y, Tao J. Diabetes mellitus and obesity as risk factors for bladder cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:699732. doi: 10.3389/fendo.2021.699732.
18. Ladukas A, Patasius A, Kincius M, Drevinskaite M, Jonusas J, Linkeviciute-Ulinskiene D, Zabu liene L, Smailyte G. Risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective population-based cohort study in Lithuania. *Cancer Causes Control*. 2025;36(1):21–25. doi: 10.1007/s10552-024-01911-2.
19. Li Y, Hendryx MS, Xun P, He K, Shadyab AH, Pan K, Qi L, Luo J. The association between type 2 diabetes mellitus and bladder cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2020;31(5):503–510. doi: 10.1007/s10552-020-01294-0.
20. Bogumil D, Cortessis VK, Wilkens LR, Le Marchand L, Haiman CA, Maskarinec G, Setiawan VW. Interethnic differences in bladder cancer incidence and the association between type 2 diabetes and bladder cancer in the multi-ethnic cohort study. *Cancer Res Commun*.



- 2023;3(5):755–762. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0288.
21. Malhotra B, Hiteshi P, Khalkho P, Malik R, Bhadada SK, Bhansali A, Shafiq N, Malhotra S, Kumar N, Rajput R, Rastogi A. Bladder cancer with pioglitazone: A case-control study. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(11):102637. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102637.
22. Newton CC, Gapstur SM, Campbell PT, Jacobs EJ. Type 2 diabetes mellitus, insulin-use and risk of bladder cancer in a large cohort study. *Int J Cancer.* 2013;132(9):2186–2191. doi: 10.1002/ijc.27878.
23. Huang WL, Huang KH, Huang CY, Pu YS, Chang HC, Chow PM. Effect of diabetes mellitus and glycemic control on the prognosis of non-muscle invasive bladder cancer: A retrospective study. *BMC Urol.* 2020;20(1):117. doi: 10.1186/s12894-020-00684-5.
24. Zhang Y, Gao C, Cao F, Wu Y, Chen S, Han X, Mo J, Qiu Z, Fan W, Zhou P, Shen L. Pan-cancer analysis of IGF-1 and IGF-1R as potential prognostic biomarkers and immunotherapy targets. *Front Oncol.* 2021;11:755341. doi: 10.3389/fonc.2021.755341.
25. Xie QX, Lin XC, Zhang MF, Han CX, Guo YH. [Expression of IGF-I and IGF-1R in bladder cancer]. *Ai Zheng.* 2004;23(6):707–709. Chinese.
26. Lin C, Travis RC, Appleby PN, Tipper S, Weiderpass E, Chang-Claude J, Gram IT, Kaaks R, Kiemeny LA, Ljungberg B, Tumino R, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Manciniveri FR, Severi G, Trichopoulos A, Masala G, Sacerdote C, Agnoli C, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Salamanca-Fernández E, Chirlaque MD, Ardanaz E, Dorronsoro M, Menéndez V, Luján-Barroso L, Liedberg F, Freisling H, Gunter M, Aune D, Cross AJ, Riboli E, Key TJ, Perez-Cornago A. Pre-diagnostic circulating insulin-like growth factor-I and bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2018;143(10):2351–2358. doi: 10.1002/ijc.31650.
27. Xu WW, Li B, Guan XY, Chung SK, Wang Y, Yip YL, Law SY, Chan KT, Lee NP, Chan KW, Xu LY, Li EM, Tsao SW, He QY, Cheung AL. Cancer cell-secreted IGF2 instigates fibroblasts and bone marrow-derived vascular progenitor cells to promote cancer progression. *Nat Commun.* 2017;8:14399. doi: 10.1038/ncomms14399.
28. Rasti A, Khalili M, Fakhr Yasseri AM, Nasirian N, Shirkoohi R, Nowroozi MR, Modarressi MH. Evaluation of IGF2, KRT14, and KRT20 as urinary biomarkers in patients with bladder cancer. *Rep Biochem Mol Biol.* 2023;11(4):710–719. doi: 10.52547/rbmb.11.4.710.
29. Wu H, Li Y, Cui H, Wu W, Yang H, Yang X, Wang Y, Li P. IGF2/IGF2R expression in urothelial bladder cancer and its implications for tumor recurrence and prognosis. *Int J Clin Exp Med.* 2017; 10(1):881–888.

## Features of insulin like growth factor levels in biological fluids and tumor tissue in patients with non muscle invasive bladder cancer and type 2 diabetes mellitus

I.V. Kaplieva<sup>1</sup> • G.V. Zhukova<sup>1</sup> • E.M. Ataeva<sup>1</sup> • A.N. Shevchenko<sup>1</sup> • D.A. Shvyrev<sup>1</sup> • L.K. Trepitaki<sup>1</sup> • Yu.A. Petrova<sup>1</sup> • S.N. Dimitriadi<sup>1</sup> • M.A. Konovalchik<sup>1</sup> • A.K. Gvaramiya<sup>1</sup>

**Background:** Non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) is characterized by high prevalence and a high recurrence rate. Data on the association of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with the risk and prognosis of bladder cancer are conflicting. Understanding the effect of comorbid T2DM on the insulin signaling system in NMIBC patients may improve the diagnostic work-up and optimize anti-tumor treatment.

**Aim:** To identify differences in the levels of insulin-like growth factors 1 and 2 (IGF-1 and IGF-2) in blood, urine and tumor tissue between patients with NMIBC and T2DM, patients with NMIBC without T2DM, patients with T2DM without cancer, and healthy controls (donors).

**Methods:** This pilot single-center cross-sectional comparative study included 20 newly diagnosed NMIBC patients with comorbid T2DM (middle-aged and elderly) hospitalized from September 2022 to May 2024. IGF-1 and IGF-2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in serum and urine samples collected before surgery, and in tumor tissue homogenates. The results were compared with those from 20 NMIBC patients without T2DM, 12 outpatients with T2DM without cancer,

and 10 healthy donors examined during the same period. Blood glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) levels were determined in all subjects.

**Results:** In NMIBC patients with T2DM, the blood IGF-1 level did not exceed the median value of the donor group (589 ng/mL) in 18 out of 20 cases and was on average two-fold lower than in T2DM patients without cancer ( $p < 0.001$ ). In 25% (5/20) of NMIBC patients and 50% (6/12) of T2DM patients, the blood IGF-1 level exceeded the maximum donor value (998 ng/mL). Blood IGF-2 levels were higher in T2DM patients than in all other groups ( $p < 0.001$ ), whereas the other groups did not differ from each other. The NMIBC group showed the highest variability in circulating IGF-2 (coefficient of variation 273%) and included isolated cases with levels close to those observed in T2DM patients. Urinary IGF-1 excretion in NMIBC patients with T2DM did not differ from that in donors and was on average four-fold lower than in NMIBC patients without diabetes ( $p = 0.003$ ). Tumor tissue IGF levels did not differ between patients with and without diabetes.

In NMIBC patients with T2DM receiving metformin, a positive correlation was found between blood IGF-1 and glucose levels (Spearman's rank

correlation coefficient +0.803,  $p = 0.034$ ), and their blood IGF-1 level was on average 1.7-fold lower than in other patients of this group ( $p = 0.047$ ). In normoglycemic cases on metformin, the blood IGF-1 level was the lowest, on average 3.8-fold below donor values ( $p = 0.007$ ).

**Conclusion:** In middle-aged and elderly patients of both sexes with NMIBC and comorbid T2DM, in contrast to T2DM patients without cancer and NMIBC patients without T2DM, relatively low blood and urine IGF-1 and IGF-2 levels were observed, close to those in donors, and tumor IGFs levels did not differ from control values. In NMIBC patients with T2DM receiving metformin, unlike other patients and donors, a strong positive correlation between blood IGF-1 and glucose levels was found. In normoglycemic patients on metformin, the blood IGF-1 level was the lowest among all patients and donors. This may indicate a possible mechanism of the antitumor effect of metformin, but this observation requires confirmation in larger clinical studies.

**Key words:** non-muscle-invasive bladder cancer, type 2 diabetes mellitus, insulin signaling system, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2, hypoglycemic agents, metformin



30. Wang Y, Song W, Feng C, Wu S, Qin Z, Liu T, Ye Y, Huang R, Xie Y, Tang Z, Wang Q, Li T. Multi-omics analysis unveils the predictive value of IGF2BP3/SPHK1 signaling in cancer stem cells for prognosis and immunotherapeutic response in muscle-invasive bladder cancer. *J Transl Med.* 2024;22(1):900. doi: 10.1186/s12967-024-05685-8.
31. Tokuyama N, Saito A, Muraoka R, Matsubara S, Hashimoto T, Satake N, Matsubayashi J, Nagao T, Mirza AH, Graf HP, Cosatto E, Wu CL, Kuroda M, Ohno Y. Prediction of non-muscle invasive bladder cancer recurrence using machine learning of quantitative nuclear features. *Mod Pathol.* 2022;35(4):533–538. doi: 10.1038/s41379-021-00955-y.
32. Guo C, Lu M, Chen J. An evaluation of time series summary statistics as features for clinical prediction tasks. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20(1):48. doi: 10.1186/s12911-020-1063-x.
33. Гржибовский АМ. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека.* 2008;(3):50–58. Grijbovsky AM. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka.* 2008;(3):50–58. Russian.
34. Милюков ВЕ, Жарикова ТС. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях. *Клиническая медицина.* 2015;93(11):5–11. Milyukov VE, Zharikova TS. [Criteria for the formation of age groups of patients in clinical studies]. *Clinical Medicine.* 2015;93(11):5–11. Russian.
35. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13(4):113–170. doi: 10.1016/s1096-6374(03)00038-8.
36. Gonzalez-Roibon N, Kim JJ, Faraj SF, Chau A, Bezerra SM, Munari E, Ellis C, Sharma R, Keizman D, Bivalacqua TJ, Schoenberg M, Eisenberger M, Carducci M, Netto GJ. Insulin-like growth factor-1 receptor overexpression is associated with outcome in invasive urothelial carcinoma of urinary bladder: A retrospective study of patients treated using radical cystectomy. *Urology.* 2014;83(6):1444.e1–1446.e1. doi: 10.1016/j.urol.2014.01.028.
37. Neuzillet Y, Chapeaublanc E, Krucker C, De Koninck L, Lebret T, Radvanyi F, Bernard-Pierrot I. IGF1R activation and the in vitro antiproliferative efficacy of IGF1R inhibitor are inversely correlated with IGF1R expression in bladder cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):636. doi: 10.1186/s12885-017-3618-5.
38. Берштейн ЛМ. Метформин и онкологическая заболеваемость. *Сахарный диабет.* 2010;13(3):66–70. doi: 10.14341/2072-0351-5491. Bershtein LM. [Metformin and cancer mortality]. *Diabetes mellitus.* 2010;13(3):66–70. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-5491.

**For citation:** Kaplieva IV, Zhukova GV, Ataeva EM, Shevchenko AN, Shvyrev DA, Trepitaki LK, Petrova YuA, Dimitriadi SN, Konovalchik MA, Gvaramiya AK. Features of insulin-like growth factor levels in biological fluids and tumor tissue in patients with non-muscle-invasive bladder cancer and type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(6):327–340. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-029.

Received February 18, 2025; revised November 18, 2025; accepted for publication December 3, 2025

#### Funding

This work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 121031100252-6 "Comorbid pathology as a modifier of malignant tumor course". The study was performed as part of the dissertation work of E.M. Ataeva "Specific features of certain biological factors in non-muscle-invasive bladder cancer associated with type 2 diabetes mellitus", which is a fragment of research under the above state assignment.

#### Conflict of interests

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

#### Authors' contribution

I.V. Kaplieva, general management, the study concept and design, data analysis, text editing; G.V. Zhukova, literature analysis, statistical analysis, data analysis, text writing; E.M. Ataeva, patient management, primary data collection, statistical analysis, data analysis and interpretation, literature analysis, text writing; A.N. Shevchenko, clinical supervision, patient group recruitment, analysis of clinical results, text editing; D.A. Shvyrev, patient management, analysis of clinical results, text editing; L.K. Trepitaki and Yu.A. Petrova, enzyme-linked immunosorbent assay, text editing; S.N. Dimitriadi, patient management, literature analysis, text editing; M.A. Konovalchik, histological examination, text editing; A.K. Gvaramiya, assessment of the status of urological cancer patients at the pre-hospital stage, management of type 2 diabetes patients without cancer, patient group recruitment, 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.

**Irina V. Kaplieva** – MD, PhD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>. E-mail: kaplirina@yandex.ru

**Galina V. Zhukova** – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219> ☒ 63 14-ya Liniya ul., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation. E-mail: galya\_57@mail.ru

**Elena M. Ataeva** – Postgraduate Student, Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2642-6295>. E-mail: lena.ataevae1996@yandex.ru

**Alexey N. Shevchenko** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>. E-mail: alexshew@mail.ru

**Dmitriy A. Shvyrev** – MD, PhD, Oncologist, Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4012-4257>. E-mail: dima2410@bk.ru

**Lidia K. Trepitaki** – PhD (in Biol.), Research Fellow, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>. E-mail: legolab69@yandex.ru

**Yulia A. Petrova** – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>. E-mail: flora-73@yandex.ru

**Sergey N. Dimitriadi** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Oncologist, Department of Oncourology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>. E-mail: dimitriadi@yandex.ru

**Maria A. Konovalchik** – PhD (in Biol.), Senior Research Fellow, Laboratory of Tumor Immunophenotyping<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9962-7318>. E-mail: mariya\_konovalchik@mail.ru

**Astanda K. Gvaramiya** – MD, PhD, Oncologist, Consultative and Diagnostic Department<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3546-6014>. E-mail: super.gormon@yandex.ru

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Oncology; 63 14-ya Liniya ul., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

